

Dermatología veterinaria: lo que nos enseña el mejor amigo del hombre

What teach us the best friend of the man?

El perro (Canis familiaris) es el primer animal que las personas domesticaron, hace más de 40.000 años, y el animal con el que hemos establecido lazos más estrechos. Hay numerosos estudios que demuestran los beneficios que reporta a las personas —y en especial a ciertos colectivos: niños, personas mayores...— la compañía de un perro. Además, en el ámbito específico de la Medicina, ha despertado interés recientemente el uso del perro para avanzar en el conocimiento de enfermedades humanas. El perro padece, de forma espontánea, prácticamente las mismas enfermedades que las personas y es el modelo conocido más semejante a nosotros. Es genéticamente diverso (no como los ratones y otros animales de laboratorio que suelen ser de líneas genéticas estables y homogéneas) y además está expuesto a similares agentes patógenos que los humanos (contaminación ambiental, dieta, radiaciones...). El perro presenta ventajas específicas adicionales, tales como una vida más corta (permite fácilmente investigar enfermedades ligadas a la senilidad) y también una estructura del genoma especial, con haplotipos de mayores dimensiones y con elevado linkage disequilibrium derivado de la reciente selección de las razas caninas, que causó un efecto de cuello de botella ("bottleneck") en cada raza.

Para ilustrar este valor del perro como modelo, se podrían mencionar cientos de ejemplos, pero me limitaré a exponer tres enfermedades de los carnívoros domésticos (perro y gato) que creo tienen interés e ilustran bien la tesis que merece la pena prestar atención a la dermatología veterinaria como fuente de ideas y de información para posibles estudios. Para mantener una cierta diversidad temática he elegido una enfermedad infecciosa, un neoplásica y una genética.

La leishmaniosis canina: de la biología de la enfermedad al control

La leishmaniosis ha sido sin duda la enfermedad que más ha preocupado a los veterinarios del sur de Europa en las últimas décadas. Esta causada por el mismo agente que la leishmaniosis humana: Leishmania infantum y transmitida por dípteros hematófagos del género Phlebotomus. Los datos epidemiológicos recientes han cambiado la comprensión de la enfermedad y las estrategias de diagnóstico, tratamiento y control. La mayoría de perros en nuestro país están infectados y sólo un porcentaje mucho menor desarrolla la enfermedad. Un estudio en la isla de Mallorca detectaba un 65% de prevalencia de la infección, un 24% de seroprevalencia y un 10% de prevalencia de la enfermedad; unas cifras elevadísimas, propias de una zona hiperendémica. En los animales con enfermedad clínica las lesiones cutáneas son muy comunes (> 95% de los casos) y consisten en una dermatitis exfoliativa o ulcerativa, no pruriginosa y generalizada. No son formas cutáneas locales y siempre van acompañadas de afectación sistémica. Además de esta diferencia en la clínica, la leishmaniosis canina muestra varias diferencias con la leishmaniosis humana:

- a) Responde bien al tratamiento prolongado con alopurinol, en especial combinado con un curso breve de antimoniales o miltefosina.*
- b) También se ha descrito el tratamiento efectivo en casos iniciales con domperidona, un prolactinagogo. La prolactina se sabe que es un potenciador inespecífico de la inmunidad celular. Su uso también reduce la utilización de fármacos que se utilizan en el tratamiento de la leishmaniosis humana para evitar la aparición de resistencias.*
- c) En un riguroso estudio doble ciego (Gavagni et al., 2000) se demostró que el uso generalizado de collares con deltametrina reducía la prevalencia de la leishmaniosis canina, la seroprevalencia y la prevalencia de la leishmaniosis humana. ¿Porque no se favorece más su uso a través de campañas?, no se entiende.*
- d) Ya existen en el mercado tres vacunas preventivas a base de proteínas recombinantes, con índices de protección superiores al 90% pero no existe ninguna para la leishmaniosis humana.*
- e) La leishmaniosis ha servido como un interesante modelo para estudiar la progresión desde la infección a la enfermedad, un fenómeno que también se ha descrito en la leishmaniosis humana y en otras enfermedades. ¿Porqué sólo algunos de los perros infectados desarrollan la enfermedad? Se sabe que es debido al tipo de respuesta inmunitaria*

(paradigma Th1-Th2), pero no se sabe qué regula esta respuesta. Un estudio reciente de genotipado de 200 perros bóxer infectados ha detectado los mecanismos genéticos subyacentes.

El extraño caso de los sarcomas post-vacunales de los gatos

En los años 90 atrajo la atención de muchos veterinarios, oncólogos y dermatólogos la aparición de sarcomas cutáneos en el punto de inoculación de vacunas, en gatos. Inicialmente estos sarcomas subcutáneos se identificaban en el punto de inoculación de vacunas (rabia, virus de la leucemia felina), pero más adelante se ha visto que este fenómeno se presenta en los puntos de inyección o de presencia de un cuerpo extraño y se han diagnosticado después de la inyección de antibióticos, AINEs, antiparasitarios o microchips. Se considera un caso específico de la especie felina de oncogénesis por cuerpo extraño. Este fenómeno se presenta sólo en algunas especies (rata, gato) y se supone que una fuerte inflamación local, con niveles elevados de citoquinas como el TGF- β y el FGF- β y alteraciones en genes como el p-53 lleva a la proliferación de miofibroblastos y de células endoteliales que acaba en un sarcoma. Un precedente de estos sarcomas fue la inducción de neoplasias en ratas por la introducción subcutánea de un cuerpo extraño (El famoso artículo del JAMA: Money causes cancer: ban it).

Clinicamente estos sarcomas se presentan en puntos de inyección (región interescapular), tienen un período de latencia prolongado (2-10 años) y luego presentan un crecimiento rápido, muy agresivo localmente y raramente metastatizante. Histológicamente, estos sarcomas son muy diversos y se describen fibrosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, osteosarcomas, condrosarcomas, rhabdomyosarcomas y sarcomas indiferenciados. Su tratamiento consiste en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia (doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida, imatinib mesilato) en la mayoría de casos. Para la prevención de su aparición se han desarrollado unas recomendaciones de consenso elaboradas por una comisión internacional. Así, se recomiendan puntos alternativos de aplicación de las diferentes vacunas (la administración repetida de una inyección aumenta mucho la probabilidad de desarrollo de la neoplasia) y los primeros datos parecen indicar que la incidencia se está reduciendo.

Los sarcomas del punto de inyección son la única neoplasia peculiar de una especie animal. Hay dos más que son muy especiales, puesto que se trata de neoplasias transmisibles por implantación de células neoplásicas: el Tumor Venéreo Transmisible del perro y el Tumor Facial del Demonio de Tasmania. Esta última neoplasia, descrita por primera vez en 1996 ha adquirido proporciones epidémicas y ha puesto al borde de la extinción a la única especie de mamífero marsupial carnívoro existente en el mundo: el Demonio de Tasmania.

Ictiosis: el perro nos enseña nuevos caminos

Como en los humanos, en el perro se conocen diversas formas clínicas e histopatológicas de ictiosis, que a su vez tienen bases genéticas diversas. Por ejemplo, la ictiosis epidermolítica de los Norfolk Terriers, causada por una substitución G-T en un intrón del gen de la keratina 10 o la ictiosis no epidermolítica de los Jack Russell Terriers, debida a una inserción en un intrón de la transglutaminasa 1. Sin embargo, en estos casos se trata de enfermedades que se pueden catalogar de raras, de muy baja prevalencia. A partir del año 2000 en Norteamérica y en Europa se empezó a diagnosticar una forma de ictiosis no epidermolítica, no grave, exclusivamente en golden retrievers de capa clara. Aunque la enfermedad no es grave y se puede controlar con terapia tópica, durante diez años descifrar la biología de esta enfermedad se convirtió en un reto. La solución del puzzle llegó hace unos meses y no defraudó (Grall et al., 2012). La ictiosis de los golden retrievers (muy común en España) es debida a una mutación (indel) en el cromosoma 12, en el exón 8 del gen de la PNPLA1 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 1), una de las proteínas fundamentales en la organización y estructuración lipídica de la barrera epidérmica. Se trata de un mecanismo absolutamente nuevo de ictiosis. El mecanismo cobra todavía más interés porque los autores detectan mutaciones en una proteína de la misma familia (PNPLA2) en dos pacientes afectados de una forma de ictiosis congénita autosómica recesiva (ARCI) de las cuales se desconocía la base genética.

Hasta ahora sabíamos que los perros ayudaban a encontrar drogas, objetos o personas en catástrofes. Ahora sabemos que ayudan a detectar también mutaciones.

Lluís Ferrer

Departament de Medicina i Cirurgia Animal.
Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Bibliografía

Leishmaniosis

- Gavagni AS, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collar on incidence of zoonotic visceral leishmaniosis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 374-9.
- Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol* 2008; 24: 324-30.

Sarcomas en el punto de inyección y otras neoplasias peculiares

- Martano M, Morello E, Buracco P. Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet J* 2011; 188: 136-41.
- Moore GE, Palmer WN. Money causes cancer: ban it. *JAMA* 1977; 238: 397.
- O'Neill I. Concise review: transmissible animal tumors as models of the stem-cell process. *Stem Cells* 2011; 29: 1909-14.

Ictiosis de los Golden retriever

- Grall A, Guaguère E, Plachais S, Grong S, Bourrat E, Hausser I et al. PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in Golden retriever dogs and humans. *Nat Genet* 2012; 44: 140-7.