

01621  
84



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**NEOPLASIAS PRIMARIAS INTRACRANEALES  
EN PERROS DOMESTICOS  
EN LA MODALIDAD DE PATOLOGIA**

**TRABAJO FINAL ESCRITO DE LA PRACTICA  
PROFESIONAL SUPERVISADA**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

**SUSANNAH MARIA TERAN BROCK**

**Asesor: MVZ MSc PhD Francisco Trigo Tavera**



**México, D. F.**

**2003**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

A mi mamá: por ser la columna que me sostiene y el viento que le da impulso a mis alas.

A mi papá: por apoyo y amor incondicional.

A mi abuelo Gerald: por mi amor a la ciencia.

A todos mis maestros y profesores que me han enseñado y apoyado tanto. En especial a las Dras. Beatriz Vanda y Marcela Figueroa, a la Maestra Patricia Watson y al Dr. Francisco Trigo.

A la Dra. Jane Welsh y al Dr. Robert Bergman por toda su ayuda durante la Práctica Profesional Supervisada.

A Carmen, Paty, Montse, Ricardo, Susana, Verónica y Viviana, por estar presentes en todos los tiempos felices y difíciles de la carrera.

A Diana, Danielle, David y Marianna, por todo...

## **Dedicatorias**

A Twinkle, Binky y Little One ... las que sellaron mi destino.

A Roberto, Madeline y Daniel ... el futuro.

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>3</b>
<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>5</b>
<b>MECANISMO DE DAÑO</b>	<b>8</b>
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>10</b>
<i>Pruebas de Rutina</i>	10
<i>Examen Neurológico</i>	10
<i>Pruebas Sanguíneas y Análisis de Orina</i>	10
<i>Líquido Cefalorraquídeo</i>	11
<i>Radiografías</i>	11
<i>Ultrasonografía</i>	11
<i>Electroencefalograma</i>	12
<i>Pruebas Anexas a la Radiografía</i>	12
<i>Scintigrafía, SPECT y PET</i>	12
<i>Tomografía Computarizada</i>	13
<i>Resonancia Magnética</i>	13
<i>Histopatología</i>	14
<b>DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES</b>	<b>15</b>
<i>Degenerativos</i>	15
<i>Congénitos</i>	15
<i>Metabólicos</i>	16
<i>Nutricionales</i>	17
<i>Neoplasias</i>	17
<i>Infecciosas</i>	17
<i>Idiopáticos</i>	18
<i>Traumáticos</i>	19
<i>Tóxicos</i>	19
<i>Vasculares</i>	19
<b>CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS</b>	<b>21</b>
<i>Tumores del Tejido Neuroepitelial</i>	21
<i>Tumores de las Meninges</i>	25
<i>Linfomas y Tumores Hematopoyéticos</i>	26
<i>Tumores de la Región de la Silla Turca</i>	27
<i>Otros Tumores Primarios y Quistes</i>	27

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>29</b>
<i>Tratamiento Médico</i>	<b>30</b>
<i>Tratamiento Quirúrgico</i>	<b>30</b>
<i>Radioterapia</i>	<b>31</b>
<i>Quimioterapia</i>	<b>32</b>
<i>Inmunoterapia y Terapia Genética</i>	<b>33</b>
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>34</b>
<i>Caso 1</i>	<b>34</b>
<i>Caso 2</i>	<b>38</b>
<i>Caso 3</i>	<b>42</b>
<i>Caso 4</i>	<b>47</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>50</b>
<b>CUADRO 2</b>	<b>54</b>
<b>APÉNDICE</b>	<b>55</b>
<b>LITERATURA CITADA</b>	<b>57</b>

## RESUMEN

Terán Brock Susannah María. Neoplasias primarias intracraneales en perros domésticos: Práctica Profesional Supervisada en la Modalidad de Patología (Asesor: Dr. Francisco Trigo Tavera).

Se realizó una revisión de la literatura veterinaria sobre la presentación de las neoplasias primarias intracraneales en los perros domésticos, se describieron los hallazgos clínico-patológicos de cuatro casos clínicos de perros que fueron tratados en el Hospital de Pequeñas Especies en la Universidad de Texas A & M, Estados Unidos Americanos. Las neoplasias primarias intracraneales incluyen una gran variedad de tumores cuya incidencia es muy variable. Entre las especies domésticas, los perros se ven afectados por este tipo de patología con mayor frecuencia, con una incidencia aproximada de 14.5 por cada 100,000 ejemplares, afectando a ambos géneros y a todas las razas, siendo más comunes en los perros de edad más avanzada. El daño que producen estas neoplasias es complejo y el clínico debe utilizar todas las técnicas a su alcance para lograr llegar a un diagnóstico de manera rápida, así mejorando el pronóstico. Todos los clínicos tienen a su disposición las técnicas más básicas, como son la historia y los signos clínicos. Cuando estas técnicas son empleadas de manera acertada, pueden revelar mucha información y son indispensables para determinar qué otras pruebas serán útiles. Actualmente existen tecnologías más avanzadas, como son la tomografía computarizada y la resonancia magnética, las cuales permiten un diagnóstico más preciso en cuanto a localización y extensión de la neoplasia. Sin embargo, el estudio histológico sigue siendo el único que permite emitir un diagnóstico definitivo, pero toda la información previa es necesaria para determinar las opciones de tratamiento, en las cuales también se han logrado avances importantes. El objetivo de este trabajo es describir los puntos más pertinentes de las neoplasias primarias intracraneales en los perros, incluyendo: signos clínicos, diagnóstico, diagnósticos diferenciales y tratamiento; además de detallar cuatro casos clínicos, como una herramienta para el clínico en medicina de perros.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias del sistema nervioso pueden ser subclasificadas de varias maneras. Una clasificación las dividiría en primarias, secundarias y de tejidos adyacentes. Las primarias son aquellas con un origen celular propio del sistema nervioso, e incluyen a las neoplasias de la cavidad craneana, de la médula espinal y de los nervios periféricos. Las secundarias son debidas a metástasis al sistema nervioso y médula espinal. Las de tejidos adyacentes incluyen a todas las neoplasias que se originan en las estructuras que se encuentran directamente junto a las estructuras del sistema nervioso, principalmente estructuras óseas del cráneo y de la columna vertebral, las cuales también se podrían considerar neoplasias secundarias.<sup>1</sup>

Otra subclasificación puede hacerse entre las neoplasias del sistema nervioso central (incluyendo encéfalo y médula espinal) y las del sistema nervioso periférico (las de los nervios periféricos).<sup>1</sup>

Para fines de este trabajo se incluyen todas las neoplasias primarias del sistema nervioso central (SNC) que se encuentran en la cavidad craneana, integrando por lo tanto al cerebro, cerebelo, tallo cerebral y las meninges. Esta clasificación es más estrecha que las otras subclasificaciones ya mencionadas, ya que se limita no sólo por el tejido que origina la lesión (tejido nervioso), sino que también por su localización anatómica intracraneal. Esta clasificación se ha escogido por su utilidad clínica, puesto que los signos presentados son comunes para todas las neoplasias, simplemente por su localización anatómica y las estructuras afectadas en dicha zona.

Se detalla la epidemiología y los signos clínicos más comunes de estos tipos de neoplasias. Además se discuten brevemente los mecanismos de daño que se ven involucrados. Se incluye la manera de llegar a un diagnóstico definitivo, así como los diagnósticos diferenciales más comunes. Se describe la clasificación más reciente de las neoplasias del sistema nervioso, enfatizando aquellas de interés para este trabajo. Posteriormente se discuten tratamientos, tanto actuales como aquellos que siguen en etapa de investigación. Se incluyen cuatro casos clínicos con una discusión de cada uno de ellos con relación a lo descrito en la literatura. Finalmente, la conclusión enfatiza los puntos más relevantes para el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias en México.

## EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos acerca de la incidencia de las neoplasias primarias del sistema nervioso central en los animales domésticos, incluso en los perros. Sin embargo, los pocos datos que existen indican que estas neoplasias son más comunes en perros, luego en gatos, siendo raras en otras especies domésticas. Algunos autores han informado una incidencia de 14.5 por cada 100,000 perros,<sup>1-4</sup> mientras que otros describen incidencias más altas, constituyendo del 1 al 3 % de todas las muertes en las cuales se realiza una necropsia.<sup>5,6</sup> La mayor incidencia en perros, e incluso en gatos, a diferencia de lo que está reportado para las otras especies domésticas, podría explicarse en parte por la relación que existe entre el hombre y el perro o gato, fungiendo estos últimos como compañeros que frecuentemente viven el plazo normal de su vida, a diferencia de otras especies cuya vida está dedicada a la producción y que por lo tanto nunca alcanzan edades más avanzadas, siendo éstas las más comunes para la presentación de los procesos neoplásicos.

Indudablemente es mayor la incidencia en perros de edad avanzada, presentándose el 70 % en animales mayores a los seis años de edad.<sup>5</sup> Un estudio informa que los tumores de origen glial son más frecuentes de los 10 a 14 años de edad, mientras que los meningiomas son más frecuentes de los siete a nueve años de edad.<sup>1</sup>

Sólo un 10 % del total de las neoplasias primarias del sistema nervioso central se ven en animales menores a tres años de edad y estas tienden a ser diferentes a las que se encuentran en animales más maduros, siendo el 50 % de estas de origen embrionario o neuronal.<sup>5</sup> Sin embargo, en aquellos perros jóvenes que presentan neoplasias, las del sistema nervioso central se encuentran entre las más comunes, tomando el segundo lugar en perros menores a seis meses de edad, siendo las más frecuentes las del sistema hematopoyético.<sup>7</sup>

No se ha encontrado predilección significativa por género o por raza, sin embargo las neoplasias gliales y pituitarias tienden a afectar con mayor frecuencia a las razas braquicefálicas,<sup>2,5,8</sup> mientras que los meningiomas son más comunes en razas dolicocefálicas.<sup>2,8</sup> Sin ser una diferencia significativa, sí se ha visto que ciertas razas se ven representadas con más frecuencia, entre las que están: bóxer, cobrador dorado, dóberman pinscher, terrier escocés y el antiguo pastor inglés.<sup>2</sup>

Entre las neoplasias primarias del sistema nervioso central las más comunes son las de origen glial (oligodendrogliomas y astrocitomas) y los meningiomas.<sup>2,3,5,6</sup> Anteriormente, la literatura indicaba que los gliomas eran, indudablemente, las neoplasias más comunes, sin embargo, en los últimos diez años se ha visto mayor inclinación a favor de los meningiomas. Incluso, parece existir



una diferencia entre informes europeos y americanos, siendo los meningiomas más descritos en el continente americano, mientras que los gliomas son más comunes en los países europeos. Esto pueda deberse a las tendencias que existen entre los tipos de perros que se encuentran con mayor frecuencia en el continente americano (razas dolicocefálicas) y el europeo (razas braquicefálicas).<sup>5</sup>

Las neoplasias primarias del sistema nervioso central son más comunes que las secundarias, con una relación de aproximadamente tres a uno, a favor de las primarias.<sup>5</sup> Tienden a ser neoplasias solitarias con metástasis infrecuentes, tal vez por la falta de circulación linfática cerebral.<sup>9</sup>

## SIGNOS CLÍNICOS

Existe una gran variedad de signos clínicos que se pueden presentar cuando existe una neoplasia primaria del SNC. Generalmente los signos son de curso crónico y progresivo, aunque en ciertas circunstancias provocan la muerte de forma repentina.

Los signos de una neoplasia intracraneal varían de acuerdo a la localización de dicha neoplasia. Entre ellos se encuentran: convulsiones focales o generalizadas; cambios de conducta; defectos visuales (usualmente contralaterales); cambios autonómicos y endocrinos (en el caso particular de las neoplasias pituitarias); deficiencias en locomoción y reacciones de posición (usualmente contralaterales) y defectos de los pares craneales.<sup>1-3,8</sup> Inicialmente son comunes las alteraciones poco notorias, en especial los cambios de conducta. Estos frecuentemente pasan desapercibidos por los dueños hasta meses después cuando comienzan otros signos y los dueños analizan la conducta de su mascota previa a los signos nuevos.<sup>1</sup> Muchas veces el primer signo notado por los dueños es una convulsión, o una serie de estas. Otros signos más específicos y comunes son ataxia, marcha en círculos (usualmente ipsilateral) y cabeza ladeada. Los cambios más inespecíficos incluyen letargo, ceguera unilateral o bilateral<sup>10</sup> y agresión. Entre los signos clínicos menos comunes se encuentran pérdida de peso, papiledema y ptialismo, así como signos específicos de una lesión a un solo par craneal.<sup>4,6</sup>

Los signos no sólo localizan a la patología adentro de la cavidad craneana, sino que también pueden proveer al clínico de una localización más específica dentro de esta. Las neoplasias localizadas en la corteza cerebral son las que suelen presentar signos de convulsiones, además de que éstas se pueden ver con tumores localizados en el diencéfalo. Algunos autores mencionan que más del 70 % de los casos de neoplasias en corteza cerebral se presentan con convulsiones como el único signo clínico.<sup>8</sup> Las convulsiones se presentan con mayor frecuencia cuando existen neoplasias de los lóbulos frontales (44 %), olfatorios (10 a 20 %) y parietales (10 a 20 %), siendo menos frecuentes cuando existen neoplasias en otras regiones de la cavidad craneana. De hecho, cuando se presentan convulsiones a consecuencia de neoplasias en otras regiones del cerebro, probablemente sean el resultado de cambios secundarios a la neoplasia (ver sección de Mecanismo de Daño).<sup>4,11</sup>

Cuando la neoplasia se encuentra en los lóbulos frontales, aparte de las convulsiones se pueden presentar cambios de conducta y deficiencias en las reacciones de posición corporal del lado contralateral al de la neoplasia. Cuando la neoplasia está en los lóbulos occipitales se puede

presentar, además de convulsiones, ceguera. Las neoplasias de los lóbulos temporales presentan convulsiones y cambios de conducta.<sup>1</sup>

Las neoplasias del diencefalo (hipotálamo y tálamo) y de la glándula pituitaria suelen producir cambios de conducta, tetraparesia simétrica y nistagmo de posición. También se pueden ver signos relacionados al sistema nervioso autónomo y endocrinos, como podrían ser: poliuria, polidipsia, y cambios en el patrón de sueño-vigilia o de alimentación. En caso de que la neoplasia crezca considerablemente llegan a producirse deficiencias visuales.<sup>1,8</sup>

En caso de neoplasia del tallo cerebral, los signos más comunes están relacionados a la marcha y a la posición de los miembros. Por lo tanto se pueden observar ataxia, hemiparesia, tetraparesia o marcha en círculos. En casos muy particulares se puede llegar a ver déficit de ciertos pares craneales, de acuerdo a la localización específica de la neoplasia. Son raras las convulsiones y los cambios de conducta para esta localización, sin embargo sí se llegan a ver en caso de alteraciones de tipo secundario a la neoplasia (ver sección de Mecanismo de Daño) cuando ésta produce obstrucción de la salida del líquido cefalorraquídeo.<sup>1</sup>

Cuando existen neoplasias localizadas en el ángulo cerebelopontino se presentan signos que frecuentemente son muy difíciles de diferenciar de los signos vestibulares. Entre estos están la cabeza (ipsilateral a la neoplasia), nistagmo y parálisis o déficit de los nervios faciales y trigéminos. De vez en cuando estos tumores provocan el llamado "síndrome vestibular paradójico" en el cual la cabeza se ladea al mismo lado del cual se encuentra la neoplasia.<sup>1,8</sup> Se ha mencionado que se pueden diferenciar los signos vestibulares centrales de los periféricos observando la presencia de nistagmo vertical y las deficiencias de propiocepción en los primeros. Sin embargo, la literatura menciona que estas diferencias no siempre se dan y que, por lo tanto, carecen de utilidad.<sup>4</sup>

Las neoplasias localizadas exclusivamente en el cerebelo producirán movimientos deficientes o alterados. Entre estos se pueden mencionar a los temores, la dismetría y la ataxia. De vez en cuando se pueden presentar deficiencias en las reacciones de posicionamiento del cuerpo.<sup>1</sup>

Otro signo que se puede presentar a consecuencia de una neoplasia intracraneal es el dolor cervical. Este signo se ve asociado con mayor frecuencia a las enfermedades inflamatorias o de compresión de la región cervical craneal y no siempre se toma en cuenta como diagnóstico para las neoplasias intracraneales. Se ha llegado a diagnosticar dolor cervical en casos tan variados como en neoplasias de tallo cerebral, neoplasias pituitarias, neoplasias en la corteza cerebral, neoplasias del diencefalo y de los plexos coroideos e hidrocefalia. En el caso de neoplasia intracraneal en humanos, se ha informado que los pacientes frecuentemente presentan cefalea como síntoma. Es posible que el

**dolor cervical, que a diferencia del dolor de cabeza sí es posible diagnosticar en los animales, sea la contraparte de la cefalea en los humanos. Por esta razón es importante siempre tener este signo en mente cuando se realiza el examen neurológico de un paciente.<sup>12</sup>**

## MECANISMO DE DAÑO

La gran mayoría de las neoplasias primarias intracraneales del SNC se consideran benignas en cuanto a su desarrollo biológico. Sin embargo, su localización adentro de la bóveda craneana las convierte en malignas simplemente por los efectos que tienen sobre las estructuras adyacentes o por los cambios de presión que provocan en un espacio confinado.

Los efectos de estas neoplasias pueden ser de tipo primario o secundario. Los efectos primarios incluyen cualquier alteración directa de las células neoplásicas sobre el funcionamiento del encéfalo, ya sea por destrucción del parénquima cerebral o por compresión de estructuras adyacentes a la neoplasia.<sup>3</sup> El origen celular de la neoplasia determinará si ésta será invasiva o compresiva (ver Clasificación de las Neoplasias). El edema vasogénico, que también es un efecto primario, es producido cuando las células neoplásicas logran alterar la integridad de los vasos sanguíneos intracraneales o cuando los vasos sanguíneos propios de la neoplasia son defectuosos. Rara vez las células neoplásicas llegan a destruir los vasos sanguíneos produciendo hemorragias importantes. Finalmente, las neoplasias, al aumentar de tamaño, pueden inducir mala perfusión sanguínea al tejido nervioso normal, con la consecuente hipoxia y necrosis lícuefactiva de dicho tejido.<sup>13</sup> Estos efectos primarios producen signos focales y lentamente progresivos.<sup>1,3,8</sup>

Los efectos secundarios son aquellos que no se pueden atribuir directamente a las células neoplásicas, pero sí a las variaciones que provoca la masa dentro del espacio confinado del cráneo. Estos comúnmente son el resultado de alteraciones en el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el edema y aumento de presión intracraneal (PIC) consecuente. Estos efectos tienden a producir signos más generalizados y pueden ser agudos o lentamente progresivos.<sup>13-16</sup>

Hay tres circunstancias en las cuales se da un aumento de la PIC, estas son: una acumulación del LCR secundario a alguna obstrucción de cualquiera de los conductos; aumento de la masa cerebral total, la cual es secundaria al edema; y un simple aumento de la masa de tejido de neoformación que ocupa el espacio craneal. Existen mecanismos compensatorios para mantener los niveles de la PIC bajo control,<sup>14-16</sup> sin embargo, ya rebasados es cada vez más difícil mantener el flujo sanguíneo adecuado por lo cual hay fallas de perfusión, isquemia y, eventualmente, necrosis del tejido.<sup>13-16</sup>

Durante estos procesos secundarios de daño también se dan otros efectos al nivel celular, los cuales sirven para agravar el daño. Se da la acumulación de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, cuyo efecto osmótico es de llevar líquido al interior de las células produciendo edema citotóxico. También, se da

la acumulación de neurotransmisores excitatorios extracelulares, como el glutamato, los cuales a niveles elevados son citotóxicos. La isquemia producida por los efectos primarios y secundarios conlleva a la producción de ácido láctico, el cual también es tóxico para las células. Como se puede ver muchos de estos efectos se autopertúan provocando cada vez más daño.<sup>14,15</sup>

Una de las consecuencias más graves de una elevación de la PIC es la hernia cerebral. Existen varios tipos de hernia cerebral ya descritos en la literatura. Cuando se produce una hernia cerebral los signos y la pérdida de funciones neurológicas suelen ser muy agudos. En estos casos, aunque se inicie una terapia médica agresiva, los pacientes suelen morir o requieren de eutanasia en poco tiempo.<sup>17</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido y oportuno de las neoplasias primarias del SNC de la cavidad craneana es muy importante, ya que determinará el curso de acción a tomar y las posibilidades de tratamiento que se pueden emplear.

### Pruebas de Rutina

El proceso de diagnóstico inicia de la misma manera que con cualquier enfermedad, con la reseña, la anamnesis y el examen físico general. Aunque estas tres herramientas no son decisivas en el diagnóstico de las neoplasias intracraneales, pueden dar claves importantes para el clínico y lo encaminan a realizar pruebas más específicas para el sistema nervioso.

Como ya se ha mencionado, no existen diferencias significativas en la presentación de estas neoplasias ya sea por género o raza, sin embargo la edad es clave para formular un diagnóstico diferencial de neoplasia, ya que la mayoría se presentan en animales adultos. El curso de los signos clínicos es muy útil también, ya que indica si es un proceso agudo o crónico y si los signos han empeorado, mejorado o cambiado durante el transcurso de la enfermedad.

El examen físico determina no sólo si se ve involucrado más de un sistema en la patología, sino también el estado físico del paciente, el cual es indispensable tomar en cuenta para las pruebas diagnósticas más específicas que sean necesarias.

### Examen Neurológico

El examen neurológico es la primera herramienta de mayor especificidad empleada cuando existe la sospecha de una neoplasia intracraneal. Ciertos componentes básicos de este examen pueden ser incorporados fácilmente en el examen físico general, dejando las pruebas más detalladas para casos más específicos. Este examen no sólo puede indicar la posible presencia de una neoplasia intracraneal, sino también puede determinar, a groso modo, la localización de esta adentro de la cavidad craneana.<sup>1,12</sup>

### Pruebas Sanguíneas y Análisis de Orina

Siempre es conveniente hacer pruebas sanguíneas básicas, entre las que se incluyen al hemograma y la química sanguínea. Aunque las neoplasias primarias de la cavidad craneana no producen alteraciones consistentes en estos parámetros, son útiles para descartar otros diagnósticos

diferenciales, en especial los problemas metabólicos y hepáticos que producen signos clínicos neurológicos (ver sección de Diagnósticos Diferenciales). De la misma manera, el análisis de orina no es diagnóstico para neoplasias intracraneales pero puede ayudar a descartar diferenciales.

### **Líquido Cefalorraquídeo**

Se ha buscado correlacionar los cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con las neoplasias del CNS durante mucho tiempo. Los primeros estudios concluyeron que, aunque no eran consistentes los cambios, el LCR recuperado en casos de neoplasias intracraneales tenía niveles normales o elevados de leucocitos además de niveles elevados de proteínas y de la presión, así como conteos de leucocitos y proteína aun más aumentados cuando las neoplasias se encontraban cerca de los ventrículos o de las leptomeninges.<sup>18</sup> Actualmente, se informa que no existe un aumento de leucocitos que pueda ser detectado en el LCR durante los procesos neoplásicos intracraneales, y que sólo las proteínas y la presión se ven alteradas.<sup>1,2,18</sup> Sin embargo, los estudios demuestran que los cambios no son consistentes y que incluso son frecuentes los niveles normales, especialmente de presión, o que las alteraciones son ocasionadas por elementos ajenos a la neoplasia, incluyendo las técnicas de ensayo.<sup>18</sup> Por lo tanto, en la actualidad es imposible utilizar los cambios del LCR como una herramienta diagnóstica útil para las neoplasias intracraneales, siendo de mayor utilidad para descartar algunos diferenciales, especialmente de tipo infeccioso.

### **Radiografías**

Las radiografías del cráneo se llegan a utilizar como un tamiz inicial en casos de sospecha de enfermedad intracraneal, pero no suele contribuir información significativa y no serán útiles excepto que exista mineralización del parénquima craneal.<sup>3,19,20</sup>

### **Ultrasonografía**

La ultrasonografía, como herramienta diagnóstica sólo es útil si se tiene una ventana de tejido blando que permita acceso al cerebro. Por ende sólo se puede utilizar en animales muy jóvenes con las fontanelas abiertas o en aquellos animales que tienen persistencia de las fontanelas. En otros individuos se requeriría de una craneotomía pequeña para visualizar las estructuras de interés.<sup>19,20</sup> Si se tiene acceso a una ventana de tejido blando es posible aprender mucho acerca de la estructura del encéfalo. Su precisión permite evaluar no sólo la existencia del tejido anormal, sino que también permite determinar la profundidad y el tamaño de dicho tejido, lo cual es extremadamente útil para el



tratamiento.<sup>20</sup> Su mayor utilidad es durante la biopsia<sup>20,21</sup> o para evaluar el progreso posquirúrgico (ver sección de Tratamiento).

### **Electroencefalograma**

Desde hace tiempo se ha estudiado el electroencefalograma (EEG) como una posible herramienta para el diagnóstico de las enfermedades intracraneales. Aunque es indudable que el EEG permite demostrar anomalías focales o generalizadas del funcionamiento cerebral,<sup>3</sup> no se ha podido demostrar un patrón específico y diagnóstico para las neoplasias intracraneales.<sup>22</sup>

### **Pruebas Anexas a la Radiografía**

Otras disciplinas que, como el EEG, fueron utilizadas anteriormente, pero cuya falta de utilidad en el diagnóstico de neoplasias intracraneales las ha relegado a sólo una mención descriptiva incluyen: ventriculografía de contraste, angiografía cerebral, cisternografía y venografía de senos cavernosos. Estas técnicas suelen ser difíciles de emplear y de interpretar, por lo cual no se recomiendan.<sup>19,23</sup>

### **Scintigrafía, SPECT y PET**

La scintigrafía se ha utilizado para el neurodiagnóstico durante largo tiempo. Este método puede producir información acerca de la localización anatómica de las neoplasias así como del funcionamiento de los vasos intracerebrales. Su interpretación es más fácil que para otras técnicas ya mencionadas y suele ser de mayor utilidad en casos de meningiomas, tumores pituitarios, tumores ependimarios y gliomas de alta patogenicidad.<sup>19,20</sup>

Actualmente existen dos modalidades nuevas de imagenología neuroscintigráfica: la tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET). La SPECT facilita la interpretación de las imágenes aun más que la neuroscintigrafía y permite una localización más precisa del tejido anormal. La PET produce resultados acerca de la actividad metabólica de los tejidos y por lo tanto su utilidad es muy limitada en la clínica veterinaria y no tiene lugar en el diagnóstico de las neoplasias intracraneales.<sup>19,20</sup>

De las tres técnicas la más fácil y menos costosa es la scintigrafía, e incluso esta es posiblemente la mejor opción diagnóstica cuando no se dispone de la tecnología más avanzada de imagenología, como son la tomografía computarizada y la resonancia magnética;<sup>19</sup> sin embargo, no

produce detalle anatómico ni resolución comparable a estas, además de que conlleva riesgo para el paciente y para el clínico por emplear sustancias radioactivas.<sup>23</sup>

### **Tomografía Computarizada**

La tomografía computarizada (TC), previamente conocida como tomografía axial computarizada, es indudablemente una de las herramientas no-invasivas más útiles para el diagnóstico de las neoplasias primarias intracraneales. Existen numerosos estudios y descripciones de su uso, incluyendo artículos y libros, detallando la apariencia normal y anormal en los perros utilizando esta herramienta. Los detalles logrados con esta técnica permiten distinguir diferencias en la densidad de los tejidos de entre 0.3 y 0.5 %, pudiendo también diferenciar objetos cuyo tamaño es de hasta 0.7 mm.<sup>23</sup>

La administración de un medio de contraste yodado por vía endovenosa aumenta el número de neoplasias que pueden ser identificadas por este método.<sup>20,24,25</sup> No siempre es posible ni necesario visualizar la neoplasia en sí para lograr un diagnóstico, ya que pueden haber cambios anatómicos producidos que permitan asumir la presencia de una masa intracraneal. El más importante de estos es el "efecto de masa", el cual incluye la desviación del falx cerebri y los cambios de posición, simetría, o un aumento de los ventrículos.<sup>20,23,24,26</sup> Además el estudio TC permite reformatear las imágenes bidimensionales para crear imágenes en otros planos a los que fueron tomadas las primeras imágenes. Esto permite determinar el tamaño y la localización tridimensional de los tejidos anormales,<sup>20</sup> lo cual es muy importante para determinar las opciones terapéuticas.

La tomografía computarizada es de gran utilidad como herramienta para facilitar o mejorar otros métodos de diagnóstico, como sería la biopsia guiada,<sup>27</sup> y para evaluar el tratamiento. Desafortunadamente esta tecnología no está al alcance de todos por su costo elevado, sin embargo si se tiene acceso al equipo, es uno de los más útiles.<sup>20</sup>

### **Resonancia Magnética**

La herramienta no-invasiva más útil es la resonancia magnética (RM). Tiene todos los atributos de la TC, pero produce una imagen aun más clara, con mejor resolución. El diagnóstico utilizando RM es muy similar al que utiliza TC, tomando nota de los cambios anatómicos y las zonas de mayor contraste.<sup>20,24,28</sup> Es especialmente sensible para los cambios secundarios asociados a las neoplasias intracraneales, como son la hidrocefalia, el edema cerebral y las hemorragias, así como para la degeneración quística.<sup>24</sup> También permite evaluar zonas del encéfalo, como el cerebelo y el

tallo cerebral, las cuales son difíciles de evaluar con la TC por los artefactos inducidos por el grosor de los huesos temporales. Otra ventaja que tiene la RM sobre la TC es que produce imágenes más veloces en objetos de estudio más pequeños, lo cual es muy importante en casos de estudios sobre perros de talla pequeña. Adicionalmente, no involucra la radiación potencialmente dañina que es necesaria para los estudios de TC.<sup>20,24</sup>

Desafortunadamente está al alcance de aún menos veterinarios y por lo tanto su uso se ve seriamente limitado a ciertas instituciones y proyectos de investigación. Sin embargo, de la misma manera que la TC, si se tiene acceso a una máquina de RM, es la mejor herramienta para diagnosticar las neoplasias primarias intracraneales.

### **Histopatología**

Sin olvidar que varios de los métodos ya mencionados sirven para llegar a un diagnóstico presuntivo de neoplasia intracraneal y que varios pueden presumir la patología específica involucrada por localización o apariencia post-contraste, ninguna puede dar un diagnóstico definitivo de la neoplasia. Para esto se requiere de una muestra del tejido de neoformación y de su estudio histopatológico. Este es indispensable para poder tomar decisiones acerca del tratamiento más indicado.<sup>21</sup> Existen varias técnicas y métodos para la obtención de este tejido de neoformación, cada uno con sus ventajas, desventajas y porcentajes de certeza.<sup>21,27,29-31</sup> Todos estos requieren de una intervención quirúrgica para lograr ingresar en la cavidad craneana por medio de una craneotomía. Entre las más sencillas se encuentra la punción con aguja fina la cual requiere de una craneotomía pequeña para permitir el acceso a la aguja. Para realizar improntas del tejido neoplásico o biopsias se requiere de una craneotomía más grande. Los tres métodos pueden ser realizados con mejores resultados si la craneotomía es lo suficientemente grande como para permitir ultrasonografía transoperatoria para guiar al cirujano hacia la zona de la neoplasia.<sup>21</sup>

Actualmente se está empleando con mayor frecuencia la inmunohistoquímica para permitir llegar a un diagnóstico aun más preciso en ciertas neoplasias difíciles de categorizar por tinciones de hematoxilina-eosina. Esta diferenciación puede ser muy importante para determinar el mejor régimen terapéutico para el paciente. Los marcadores más comúnmente empleados son: la proteína ácida glial fibrilar (GFAP), la proteína básica de mielina (MBP), la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y la vimentina.<sup>5,31,32</sup>

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de las enfermedades frecuentemente se simplifica si el clínico emplea una lista de posibles mecanismos o causas de enfermedad que pueden afectar al sistema de interés. En el caso del sistema nervioso suele emplearse una metodología nemotécnica para enlistar los posibles mecanismos, esta se conoce, por sus siglas en inglés, como DAMNIT-V. No todos los mecanismos o causas son factibles para todos los signos, por lo cual los que son de interés en el caso de las neoplasias primarias intracraneales incluyen problemas de origen: degenerativo, congénito (anomalías), metabólico, nutricional, neoplásico, infeccioso (incluyendo bacterias, virus, hongos y parásitos), idiopático, traumático, tóxico y vascular.

### **Degenerativos**

Los problemas de origen degenerativo pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso, pudiendo así provocar signos similares a los que se ven con las neoplasias intracraneales. Estas degeneraciones son poco comunes e incluyen: degeneración neuronal multisistémica del cocker spaniel; degeneración espongiiforme del cobrador de labrador, samoyedo, silky terrier, saluki y dálmata; y la degeneración neuronal cromatolítica de los cairn terriers.<sup>1,33</sup> Se presentan muy rara vez pero el clínico las debe tener en mente cuando considera los posibles diagnósticos diferenciales.

### **Congénitos**

Entre los problemas congénitos, o anomalías, podemos mencionar a la hidrocefalia congénita, la lisencefalia y las enfermedades de almacenamiento. Las razas predisuestas a la hidrocefalia congénita son: chihuahueños, pomerania, pekineses, pug, poodle toy, maltés, lhasa apso, bulldog inglés y los cairn, boston y yorkshire terriers.<sup>1</sup> Sin embargo, muchos ejemplares presentarán hidrocefalia asintomática.<sup>33</sup> La lisencefalia, condición en la cual en encéfalo carece de giros y surcos, se ve con mayor frecuencia en el lhasa apso,<sup>33</sup> aunque también ha sido reportada en el fox terrier de pelo de alambre y en el setter irlandés.<sup>1</sup> Las enfermedades de almacenamiento son numerosas y se caracterizan por alguna falla innata de una ruta metabólica específica o por la ausencia (también innata) de una enzima clave requerida para desdoblar una sustancia endógena del cuerpo. Se reconocen dos grandes grupos, aquellas en las cuales la acumulación de sustancias se da en las neuronas y aquellas en las cuales hay destrucción progresiva de la mielina. El primer grupo es en el cual se producen signos más similares a las neoplasias intracraneales, aunque con la destrucción de la

mielina se pueden ver signos como ataxia e incoordinación, los cuales se pueden confundir con una neoplasia intracraneal.<sup>1,33</sup>

### **Metabólicos**

Los trastornos metabólicos que llegan a producir signos semejantes a los que se dan con las neoplasias intracraneales son muy numerosos y variados. Aquí sólo se mencionarán los más frecuentes. La encefalopatía hepática puede ser causada por tres tipos de enfermedad hepática, las primeras dos, daño al parénquima hepático grave y anomalías de la circulación venosa portal, son relativamente frecuentes, mientras que la tercera, deficiencia enzimática congénita del ciclo de la urea, es rara. En estos casos las alteraciones nerviosas están dadas por acumulación de sustancias tóxicas en la sangre y por falla en la síntesis de productos necesarios para el funcionamiento normal del cerebro. La insuficiencia renal también puede provocar encefalopatía, la cual es similar a la encefalopatía hepática dado que está relacionada a la acumulación de sustancias tóxicas para el organismo.<sup>1</sup>

Las alteraciones de los niveles de glucosa en sangre, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, pueden ser consideradas entre los diagnósticos diferenciales de interés. En caso de la hipoglucemia, los signos son provocados por una falla del metabolismo neuronal. Los niveles bajos de glucosa afectan rápidamente a las neuronas ya que la oxidación de la glucosa es la principal fuente de energía y se carecen de almacenes de glucógeno en el SNC. La caída repentina de los niveles de glucosa está asociada a convulsiones, mientras que en casos de hipoglucemia gradual son más comunes la debilidad, paraparesia y los cambios de conducta. En caso de hiperglucemia, la causa más frecuente es, sin duda, la *diabetes mellitus*. En este caso los signos pueden ser muy variados y pueden ser consecuencia de acidosis metabólica o de cetoacidosis, dependiendo de la gravedad y de la fase de la *diabetes*. Como puede suponerse, cualquiera de las alteraciones del equilibrio ácido-base y de osmolaridad también producen signos similares a las neoplasias intracraneales, independientemente de la causa.<sup>1</sup>

Las alteraciones de electrolitos también se incluyen entre los diferenciales de tipo metabólico. Entre las más comunes podemos mencionar a las alteraciones, ya sean excesos o deficiencias, del sodio, potasio y calcio.<sup>1,33</sup> complicando aun más el diagnóstico de los signos de tipo nervioso.

## **Nutricionales**

La deficiencia de vitamina B1 (tiamina) frecuentemente ocasiona signos de tipo nervioso en los rumiantes. Sin embargo, también hay informes de su presentación en perros y gatos. Se menciona que en los perros, la deficiencia de tiamina produce anorexia, luego paresia pélvica, tetraparesia, convulsiones y, en menos de una semana, coma y muerte.<sup>1</sup> La rapidez con la cual esta deficiencia nutricional puede matar al perro requiere que siempre se considere entre los diferenciales, especialmente si se considera la facilidad con la cual puede realizarse el tratamiento.

## **Neoplasias**

Las neoplasias que se deben considerar siempre en los diagnósticos diferenciales son las secundarias, o sea las metástasis. Entre las neoplasias secundarias metastáticas más frecuentes en perros se mencionan a los adenocarcinomas de la glándula mamaria, los carcinomas prostáticos o pulmonares y los hemangiosarcomas. Los linfomas pueden verse, pero son más comunes en los gatos. Los tumores que llegan a afectar el encéfalo por extensión son: osteomas, osteosarcomas, condromas, condrosarcomas, hemangiomas, hemangiosarcomas, fibrosarcomas y lipomas.<sup>1,33</sup>

## **Infecciosas**

### ***Virales***

Entre los agentes virales que producen signos de tipo nervioso similares a los de las neoplasias intracraneales están: rabia, distemper o moquillo canino y el herpesvirus canino. La rabia produce cambios de comportamiento, pero también puede provocar convulsiones. El distemper canino puede originar signos de tipo nervioso tanto en el cachorro, al momento de la infección inicial, como en el perro adulto (como secuela del distemper canino que sufrió de cachorro, la llamada "encefalitis del perro viejo"). En el caso del herpesvirus canino, este afecta a los cachorros de menos de dos semanas de edad, pudiendo dejar secuelas en aquellos que logren sobrevivir a la infección. El signo residual más común es la ataxia cerebelar, pero es de tipo no progresivo, lo cual puede ayudar en el diagnóstico diferencial.<sup>1</sup>

### ***Bacterianas***

Las infecciones bacterianas, ya sean las encefalitis o las meningitis, no son tan comunes en los perros. Generalmente ocurren a consecuencia de bacteremia asociada a endocarditis, infecciones del tracto urinario o neumonías. Los agentes involucrados pueden ser muy variados, pero en perros los más comunes son: *Staphylococcus sp.*, *Pasteurella sp.*, *Streptococcus sp.* y *Escherichia coli*; las

menos comunes son: *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Salmonella* sp., *Klebsiella* sp., en caso de bacterias aerobias, y *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. y *Eubacterium* sp., en caso de bacterias anaerobias. Los signos son similares a los de las neoplasias ya que suelen provocar disturbios de la barrera hematoencefálica con edema y alteraciones de la presión intracraneal<sup>1</sup> (ver sección de Mecanismo de Daño).

#### **Micóticas**

Así como en el caso de las enfermedades bacterianas, los agentes involucrados suelen ser aquellos que producen daño sistémico, incluyendo: *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Nocardia* sp. y *Aspergillus* sp.. Son raras pero su incidencia varía de manera importante de acuerdo a la región geográfica en la cual se encuentra el paciente.<sup>1,33</sup>

#### **Protozoarias**

Aunque son raras, entre las más frecuentes están *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum*.<sup>1,33</sup> Otras que han sido reportadas varían enormemente de acuerdo a la región geográfica e incluyen a *Babesia* sp. y *Encephalitozoon cuniculi*.<sup>1</sup>

#### **Rickettsias**

Estas también son raras y dependen de la región geográfica, pero en zonas endémicas o en casos en los cuales el paciente a viajado a zonas endémicas, deben de ser consideradas: *Rickettsia rickettsii* y *Ehrlichia canis*.<sup>1,33</sup>

#### **Parasitarias**

Las enfermedades parasitarias llegan a afectar al SNC en casos muy raros, pero en ciertas zonas la incidencia es mayor dadas las condiciones sanitarias o falta de medicina preventiva. Entre las que han sido descritas están: dirofilariasis, *larva migrans* (*Toxocara canis* y otras) y la cisticercosis. Lo importante de estas es que el pronóstico es muy pobre cuando los parásitos llegan a invadir al SNC.<sup>1,33</sup>

#### **Idiopáticas**

Entre las causas idiopáticas hay dos que merecen mención. La primera es la epilepsia idiopática. El diagnóstico de epilepsia idiopática es utilizado en casos en los cuales todas las otras causas de las convulsiones han sido eliminadas por una serie exhaustiva de pruebas. Las investigaciones más recientes sugieren que este tipo de epilepsia es hereditaria, e incluso en ciertas razas ha sido posible aislar el factor genético responsable. Las razas más comúnmente afectadas son:

beagle, dachshund, pastor alemán, keeshond y pastor belga tervuren. Otras razas en las cuales la incidencia de convulsiones es más alta que en otras, pero en las cuales no se han logrado encontrar suficientes datos genéticos, incluyen: boxer, cocker spaniel, cobrador dorado, setter irlandés, schnauzer miniatura, poodle, san bernardo, husky siberiano y el fox terrier de pelo de alambre.<sup>1,33</sup>

La segunda es el síndrome idiopático de agresión del cocker. Este problema en el cual el perro repentinamente manifiesta conducta altamente agresiva, ha sido estudiado recientemente por los etólogos clínicos veterinarios. Hasta la fecha no se han encontrado lesiones que expliquen la conducta y los únicos tratamientos son a base de fármacos que alteran la conducta del perro.<sup>33</sup>

### **Traumáticos**

El traumatismo cerebral siempre debe estar entre los diagnósticos diferenciales de las alteraciones de tipo nervioso cerebral. La historia clínica y un buen examen físico suelen ser lo único que se necesita para llegar a este diagnóstico, aunque esto no es cierto en todos los casos.<sup>33</sup> Los signos son los mismos a los de una neoplasia intracraneal ya que el mecanismo de daño es muy similar (ver sección de Mecanismo de Daño).

### **Tóxicos**

La lista de tóxicos que tienen la capacidad de producir signos similares a los de las neoplasias intracraneales es muy larga. Algunos tóxicos producen convulsiones como signo nervioso principal, por ejemplo: cafeína y otras metilxantinas, metaldehidos, el talio y la estriquina. Otros provocan cambios de conducta, depresión y coma, como: narcóticos, ANTU, etilén glicol, e incluso la gran mayoría de los venenos. También hay otros tóxicos que producen signos motores, como ataxia o paresis, entre ellos: tranquilizantes y marihuana. Mientras que ciertos tóxicos pueden producir una combinación de estos signos, principalmente: organoclorados, organofosforados y el plomo. Algunos de estos pueden ser determinados por pruebas de laboratorio (plomo y fármacos), mientras que la mayoría no permiten un diagnóstico definitivo. Una historia clínica completa puede ser la herramienta más útil para lograr determinar la fuente de una intoxicación.<sup>1,33</sup>

### **Vasculares**

A diferencia de lo que se ve en los humanos, los problemas vasculares son poco frecuentes en los animales domésticos. Existen ciertas circunstancias en las cuales son más frecuentes los eventos vasculares incluyendo trombosis, infartos y hemorragias, como son: fármacos anticoagulantes,



trombocitopenias u otros trastornos de la coagulación, traumatismos, hipertensión o como secuela de infecciones (émbolos sépticos).<sup>33</sup> Como se ha descrito antes, la historia clínica es muy importante para encaminar el diagnóstico de un problema de origen vascular.

A continuación se muestra el Cuadro 1 que indica algunos de los parámetros más importantes para el diagnóstico diferencial de las neoplasias intracraneales:

**Cuadro 1**  
**Parámetros Importantes para el Diagnóstico Diferencial de las Neoplasias Intracraneales.**

<b>Trastorno</b>	<b>Edad</b>	<b>Progresión</b>	<b>Signos focales</b>	<b>TC<sup>a</sup>, RM<sup>b</sup></b>
<b>NEOPLÁSICO</b>	Adulto a viejo	Lenta	Variable	Positiva
<b>DEGENERATIVO</b>	Joven	Lenta	No	Variable
<b>METABÓLICO</b>	Cualquiera	Variable, puede ↑ y ↓	No	Negativa
<b>INFLAMATORIO/ INFECCIOSO</b>	Cualquiera	Por lo general rápida	Variable	Variable
<b>TÓXICO</b>	Cualquiera	Variable	No	Negativa
<b>VASCULAR</b>	Cualquiera	Comienzo agudo, pero no progresa	Sí	Positiva, si hay infarto, hemorragia

Modificado de Oliver(1).

<sup>a</sup> Tomografía computarizada; <sup>b</sup> Resonancia magnética

## CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS

La clasificación más reciente de las neoplasias primarias intracraneales en los animales domésticos está basada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias en el humano. Las divisiones principales que interesan para el propósito de este trabajo son: tumores del tejido neuroepitelial, tumores de las meninges, linfomas y tumores hematopoyéticos, tumores de la región de la silla turca, y otros tumores primarios o quistes. Las divisiones que no están incluidas en este trabajo son las de los tumores metastásicos, los que afectan al sistema nervioso por extensión regional y los tumores del sistema nervioso periférico. Se puede consultar la lista completa en el Apéndice 1.

### **Tumores del Tejido Neuroepitelial**

Este es el grupo más grande de neoplasias, con ocho subclasificaciones de acuerdo a las células de origen.

#### ***Astrocitomas***

Estos son de los tumores más importantes ya que se encuentran entre los tres más comunes en perros y gatos, aunque son raros en las otras especies domésticas. Al igual que los oligodendrogliomas, comprenden al 10% de las neoplasias primarias. Se localizan con mayor frecuencia en la corteza cerebral, primordialmente en el lóbulo temporal, aunque también se han identificado en el tallo cerebral y el cerebelo, pudiendo provenir de la materia gris o blanca.<sup>5</sup>

Macroscópicamente las masas varían en tamaño, forma y apariencia, dependiendo del grado de diferenciación y, por consecuente, la malignidad del astrocitoma.<sup>6</sup> Los de bajo grado suelen crecer lentamente y asemejarse al tejido normal cerebral. Los de alto grado, los llamados glioblastomas, crecen rápidamente, son más fáciles de discernir del tejido normal y son más friables por contener más áreas de necrosis, hemorragia y edema intratumorales.<sup>5</sup> Estos últimos son más fáciles de identificar por TC y RM.<sup>6</sup>

Histológicamente, están compuestos por poblaciones bastante uniformes de células relativamente sueltas que infiltran al tejido adyacente. Las células neoplásicas son astrocitos anormales cuya forma puede variar de elongada, globoide, o fusiforme a redondeada, dependiendo de la subclasificación. Algunos tipos presentan una matriz fibrilar.<sup>5</sup> Entre más malignas, más atípicas son, pudiendo encontrar mayores índices mitóticos, mayor hiperplasticidad, proliferación vascular y

más zonas de necrosis,<sup>6</sup> e incluso células gigantes, en las formas anaplásicas y en el glioblastoma. Se confunden histológicamente con la llamada microgliomatosis canina.<sup>5</sup>

Por inmunohistoquímica (IHQ) son discernibles por el marcador para proteína ácida glial fibrilar (GFAP), aunque las formas más malignas expresan este marcador con menos frecuencia. Las tinciones para vimentina son positivas, generalmente.

### ***Oligodendrogliomas***

Estos son más comunes en perros, siendo raros en gatos, caballos y el ganado.<sup>5,6</sup> Como ya se ha mencionado son más frecuentes en las razas braquicefálicas. Su incidencia decrece hacia caudal, siendo más frecuentes en los lóbulos olfatorios y muy raros en el tallo cerebral y médula espinal.<sup>5</sup> Pueden afectar tanto a la materia gris como a la blanca,<sup>5</sup> aunque algunos mencionan que son más frecuentes en la blanca.<sup>6</sup>

Macroscópicamente, las masas varían de rosadas a grises, siendo blandas y gelatinosas o mucoides. Generalmente están bien delimitadas y pueden presentar áreas centrales de hemorragia, necrosis o focos quísticos.<sup>5</sup>

Microscópicamente, están compuestas por células cohesivas que se disponen en cordones, frecuentemente con una apariencia similar a un panal de abeja cuando la fijación se ha demorado, la cual es producida por un efecto de halo perinuclear a causa de vacuolización celular y por pobre tinción del citoplasma. Es común la proliferación microvascular que produce vasos que se asemejan a glomérulos. En los tumores más anaplásicos hay más figuras mitóticas, moderado pleomorfismo celular, menos vacuolización y más zonas de necrosis; estos son difíciles de diferenciar de los astrocitomas anaplásicos.<sup>5,6</sup>

A la fecha no existe un marcador específico en IHQ para identificar a estos tumores. Es posible marcar el Factor VIII en las proliferaciones vasculares o teñir para excluir otros diagnósticos.<sup>5</sup>

### ***Otros Gliomas***

De estos el más importante es el llamado oligoastrocitoma, o glioma mixto. En este, pueden presentarse células sueltas o células muy cohesivas. Contiene elementos tanto del astrocitoma como del oligodendroglioma, pudiendo ver células de ambos entremezcladas, o en nidos separados. En el caso del perro predomina el elemento oligodendroglial. Frecuentemente es difícil discernir si realmente hay células neoplásicas de ambas estirpes, o si es un oligodendroglioma con astrocitos reactivos entremezclados, dificultando así el diagnóstico de esta neoplasia.<sup>5</sup>

### ***Tumores Ependimarios***

El ependimoma y su variante maligno (ependimoma anaplásico) han sido reportados comúnmente en perros y con poca frecuencia en gatos, ganado, caballos y ratas.<sup>5,6</sup> Son más comunes en los ventrículos laterales, menos en el tercer y cuarto, y raros en el canal espinal.<sup>5</sup>

Macroscópicamente, son masas grandes, bien delimitadas, de color rojo o gris y superficie lisa (en el perro), con zonas hemorrágicas, necróticas o quísticas. Es común la infiltración de los ventrículos, produciendo hidrocefalia obstructiva como consecuencia de su crecimiento.<sup>5,6</sup>

Microscópicamente, son neoplasias altamente celulares y muy vascularizadas. Las células están compactadas, o forman pseudorosetas o papilas. Los núcleos son redondos a ovoides, y el citoplasma es fibrilar y eosinofílico. Hay números variables de figuras mitóticas, aún en la variante maligna, donde hay moderado pleomorfismo celular y mayores zonas de necrosis.<sup>5,6</sup> La IHQ permite eliminar los diagnósticos diferenciales más comunes, el tumor de plexo coroideo y neuroblastoma, produciendo reacciones positivas a GFAP y a vimentina, y negativas a la citoqueratina.<sup>5</sup>

### ***Tumores del Plexo Coroideo***

Se dan con mayor frecuencia en el perro, pero se han encontrado en gatos, caballos y en el ganado.<sup>5,6</sup> Un estudio encontró tres veces mayor frecuencia en machos que en hembras.<sup>5</sup> Se pueden localizar en cualquier ventrículo,<sup>5</sup> aunque hay más casos reportados en el cuarto ventrículo.<sup>6</sup>

Macroscópicamente son masas bien delimitadas, rojas, blancas o grises, finamente nodulares.<sup>5,6</sup> Los papilomas infiltran al ventrículo produciendo hidrocefalia por obstrucción o posiblemente por producción excesiva de LCR. Los carcinomas, que son menos frecuentes, son altamente invasivos hacia el parénquima cerebral.<sup>5</sup>

Microscópicamente, los papilomas se caracterizan por una arquitectura arboriforme, de epitelio cuboide o columnar sobre un fino estroma fibrovascular. Puede haber necrosis, hemorragia o mineralización. Los carcinomas, aparte de ser más invasivos, son más pleomórficos, con mitosis más comunes y núcleos más atípicos.<sup>5,6</sup> En IHQ se distinguen por dar reacciones positivas a las citoqueratinas.<sup>5</sup>

### ***Tumores Neuronales y Neuro-gliales Mixtos***

El *gangliocitoma* sólo se ha reportado en tres perros adultos, siempre en el cerebelo. Macroscópicamente son masas homogéneas, grises y sólidas externamente, aunque blandas y necróticas al centro, ocasionalmente con focos hemorrágicos.<sup>34</sup> Microscópicamente, carecen de una cápsula y están compuestas por lóbulos de varios tamaños. Las células son uniformes y numerosas, caracterizadas por su apariencia de células piramidales maduras. El citoplasma es abundante.

eosinofílico o vacuolado, con uno o dos núcleos grandes de forma oval. Las células tienen procesos filamentosos que son más claramente visibles con tinciones argénticas. Son raras las figuras mitóticas.<sup>5,34</sup>

El *ganglioglioma* sólo se ha reportado en dos perros (en la corteza frontal) y en un becerro.<sup>5</sup> Es una neoplasia neuroectodermal caracterizada por la presencia de componentes neuronales y gliales, ambos neoplásicos.<sup>5,34</sup> Macroscópicamente, es un tumor bien delimitado, posiblemente lobulado. Microscópicamente, el componente neuronal contiene células bien diferenciadas con nidos de neuronas grandes. El estudio IHQ puede ser útil para diferenciar las zonas gliales de las neuronales.<sup>5</sup>

### ***Tumores Embrionarios***

La nomenclatura de estos tumores ha sido altamente controversial por ser neoplasias muy anaplásicas. Actualmente se prefiere el término de tumores primitivos de origen neuroectodérmico (PNET), tomando en cuenta la célula pluripotencial de origen y la capacidad de ésta para diferenciarse en cualquiera de las líneas celulares, principalmente la neuronal, ependimal y glial. Sólo se nombran específicamente a aquellos tumores cuyo origen histogénico es muy obvio, como en el caso del meduloblastoma.<sup>5</sup> Cabe notar que, a diferencia de las otras neoplasias que se han mencionado, estos tumores son más frecuentes en animales jóvenes.

El *meduloblastoma* se reporta con mayor frecuencia en cachorros y becerros, y raramente en lechones y gatos. Su localización es exclusiva del cerebelo, pudiendo originar de las células de la capa granular externa. Macroscópicamente es una masa moderadamente delimitada, de color gris o rosa, que frecuentemente se extiende hacia, o comprime, al cuarto ventrículo.<sup>5</sup> Microscópicamente se distinguen dos zonas: la primera con células redondas o poligonales, compactadas o dispuestas en cordones o rosetas incompletas, con núcleos redondos a alargados, cromatina fina a granular, hasta tres nucleolos evidentes y mitosis muy frecuentes; la segunda, más vascular, con agregados perivasculares de las mismas células ya descritas y áreas con células diferenciadas en componentes gliales o neuronales.<sup>35</sup> Sus reacciones a estudios de IHQ son altamente variables, por lo cual éstos carecen de utilidad.<sup>5</sup>

El *neuroblastoma* es muy raro, siendo reportado en perros de varias edades y en becerros. Se localiza con mayor frecuencia en la médula adrenal o en la cadena ganglionar simpática, sin embargo se han descrito variantes malignas en cerebelo y tallo cerebral. Son masas grises, de consistencia blanda a firme. Microscópicamente están compuestas por células uniformes, de redondas a ovals, con núcleos hiper cromáticos y altos índices mitóticos, de apariencia similar al meduloblastoma.<sup>5</sup>

Se han descrito una variedad de PNETs, menos diferenciados a los ya descritos, y que por lo tanto son imposibles de clasificar más precisamente.<sup>5</sup> Generalmente están compuestos por células redondas a fusiformes con núcleos claros, nucleolos evidentes, poco citoplasma e índice mitótico alto, algunos mencionan la formación de rosetas.<sup>36</sup> Hasta la fecha no se ha encontrado un marcador neuronal de utilidad.<sup>5</sup>

#### ***Tumores del Parénquima Pineal***

Estos incluyen a los pineocitomas (tumores bien diferenciados), pineoblastomas (anaplásicos) y los tumores mixtos (pineocitomas-pineoblastomas). Se han reportado con mayor frecuencia en perros y gatos, además de casos únicos en vaca, cabra, zorro, caballo y cebra.<sup>5</sup>

#### **Tumores de las Meninges**

Este grupo sólo contiene a dos subclasificaciones, siendo la más importante la de los meningiomas en sí.

##### ***Meningiomas***

Estas neoplasias, derivadas de la pia madre y de la aracnoides, se encuentran entre las tres neoplasias más comunes, tanto en perros como en gatos, pero también se han reportado en caballos, ganado y borregos. A diferencia de otras neoplasias, ha sido posible inducir meningiomas de forma experimental en perros utilizando metilclorantreno, el sarcoma virus Rous y rayos X.<sup>5,6</sup> También se ha logrado encontrar receptores para estrógeno, progesterona y andrógenos en la superficie de los tumores.<sup>6</sup> El 82 % son intracraneales, pudiéndose localizar en cualquier región recubierta por las meninges.<sup>5</sup>

Macroscópicamente son tumores bien delimitados, firmes, parcialmente lobulados o nodulares, de color gris a rosa, que normalmente presentan amplias uniones a las meninges subyacentes, aunque a veces son más pedunculados. Su crecimiento comprime al parénquima cerebral o cerebelar circundante.<sup>5,6</sup>

Microscópicamente presentan gran variabilidad histológica, identificándose nueve subtipos, tal vez por el origen mixto (mesodermal y de la cresta neuronal) de las leptomeninges. En el perro los subtipos más frecuentes, en orden descendiente, son el meningotelial, transicional, microquistico y psammomatoso. En el primero las células alargadas u ovales están densamente dispuestas, careciendo de bordes citoplásmicos bien definidos, aunque el citoplasma es abundante. El subtipo transicional tiene además un componente fibrilar, viéndose más lobular. En el microquistico las células están más sueltas y entre ellas hay zonas quísticas, pudiendo éstas estar vacías o llenas de

material mucinoso. Finalmente, el subtipo psammomatoso contiene numerosos cuerpos de psammoma, o remolinos, considerados característicos del meningioma, sobre un fondo transnial.<sup>5,37</sup>

En estudios de IHQ, los meningiomas dan reacciones positivas a la vimentina.<sup>5</sup> Recientemente, en la medicina humana se han buscado marcadores para lograr predecir el comportamiento biológico y clínico de los meningiomas, ya que aunque suelen ser de curso benigno, sí se llegan a presentar formas más agresivas que recurren y son fatales. El marcador más empleado a la fecha es el antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA), un cofactor de la ADN-polimerasa S, necesario para replicación del ADN.<sup>38</sup> Se está empleando este marcador en la medicina veterinaria con el mismo propósito.

### ***Sarcomatosis Meningea Difusa***

Esta se refiere a la diseminación difusa de células mesenquimales en las meninges. Microscópicamente se encuentran células redondas, ovales o fusiformes que forman fibras, también son comunes los histiocitos. Las células que predominan tienen abundante citoplasma y presentan pleomorfismo celular y nuclear, así como múltiples nucleolos evidentes y un número moderado de mitosis.<sup>39</sup>

### **Linfomas y Tumores Hematopoyéticos**

Estos han causado mucha confusión a través de los años, siendo difíciles de diferenciar de las reacciones inflamatorias intracraneales. Actualmente se buscan marcadores inmunohistoquímicos para intentar diferenciar a los procesos neoplásicos de los inmunoproliferativos.<sup>5</sup>

#### ***Linfoma***

Los linfomas primarios del SNC son raros (3 %) pero se han descrito en perros, gatos, ganado y cerdos. Macroscópicamente son masas únicas, pobremente delimitadas, de consistencia blanda y color gris. Microscópicamente están compuestos por linfoblastos inmaduros, con núcleos grandes y redondos, intensamente basofílicos. Hasta un 90 % de las células se tiñen positivas para algún marcador antigénico de linfocitos T, aunque existan linfocitos B entremezclados. Un diagnóstico definitivo de linfoma primario sólo podrá ser emitido cuando se ha descartado la posibilidad de metástasis.<sup>5</sup>

#### ***Neoplasia leucocítica no-T y no-B (Reticulosis neoplásica)***

Esta sigue siendo una clasificación muy controversial. Se ha diagnosticado principalmente en perros, rara vez en gatos, caballos y ganado. Microscópicamente se ven acumulaciones

perivasculares de células mononucleares, primordialmente histiocitos, las cuales tienden a ser focales o multifocales.<sup>5</sup>

#### ***Microgliomatosis***

Originalmente incluida en el complejo de las reticulosis, su clasificación sigue siendo altamente controversial, siendo difícil a imposible diferenciarla de un astrocitoma o de un PNET.<sup>5</sup>

### **Tumores de la Región de la Silla Turca**

#### ***Tumor suprasillar de células germinales***

También denominado germinoma, este tumor suprasillar origina de células germinales primitivas que migran durante la vida embrionaria.<sup>5</sup> Macroscópicamente es una masa blanda, de color café claro, variablemente cubierta por una fina cápsula. Microscópicamente se asemeja a un seminoma testicular, con tres tipos celulares: células germinales compactas; células grandes y vacuoladas dispuestas en cordones; y células epiteliales en un patrón irregular túbulo-acinar.<sup>40</sup>

#### ***Tumores Pituitarios***

Los tumores pituitarios son altamente variables, pudiendo ser: microscópicos (microtumores) o macroscópicos (macrotumores); benignos (adenomas) o malignos (carcinomas); secretores o no-funcionales; provenientes de cualquier estirpe celular de la zona pituitaria. En el perro, los más comunes son los adenomas secretores de hormona adrenocorticotrópica, siendo una causa común de hiperadrenocorticismismo pituitario-dependiente.<sup>41</sup>

#### ***Craniofaringioma***

El craneofaringioma es una neoplasia benigna, poco frecuente, cuyo origen son las células epiteliales del divertículo de Rathke, el cual forma la hipófisis durante el desarrollo embrionario. Macroscópicamente es una masa de color café claro, consistencia firme externamente y gelatinosa internamente, de forma irregular, la cual está fuertemente adherida a la dura madre. Microscópicamente está compuesto por células pleomórficas, con núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma, con figuras mitóticas frecuentes. Las células se encuentran separadas por colágena y un fino estroma fibrovascular, formando nidos y rosetas, con quistes frecuentes.<sup>42</sup>

### **Otros Tumores Primarios y Quistes**

Las masas incluidas en este grupo no son neoplasias y suelen ser hallazgos a la necropsia. Los *hamartomas vasculares* son proliferaciones de los tejidos locales, los cuales crecen de manera



excesiva y desorganizada, pero sólo durante cierto tiempo. A diferencia de una neoplasia, no tienen crecimiento continuo y no suelen provocar problemas.<sup>5</sup>

Existen varios tipos de quistes, entre los más comunes se encuentran los quistes epidermoides y los dermoides. Se cree que estos provienen de alguna inclusión de tejido epitelial durante el cierre del tubo neural. Los primeros contienen material queratinizado al interior del quiste, mientras que los quistes dermoides contienen además alguna estructura dermal anexa.<sup>5,43</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las neoplasias primarias intracraneales intenta lograr dos objetivos. El primero es controlar los signos clínicos, especialmente aquellos causados por los efectos secundarios de la neoplasia, como es la presión intracraneal elevada y el edema cerebral, para así evitar mayores complicaciones, como podría ser una hernia cerebral, que podrían producir la muerte en el paciente. El segundo es erradicar la neoplasia o por lo menos disminuir su tamaño.<sup>3</sup>

Sin el control de los efectos secundarios los tiempos de supervivencia se acortan enormemente y hay una progresión inevitable hacia la muerte. Desafortunadamente muchas neoplasias no son detectadas hasta que producen efectos que comprometen la vida del paciente. El clínico debe estar preparado para implementar medidas de emergencia para salvar la vida del paciente previo a un diagnóstico confirmatorio, ya que cualquier demora puede ser fatal. El paciente es evaluado de manera rápida para identificar los signos que conllevan a mayor mortalidad y estos son tratados de inmediato. En general, esto significa controlar la presión intracraneal, el edema cerebral y las convulsiones.<sup>3</sup>

Todavía existe controversia acerca del mejor plan de acción ante un paciente con daño cerebral y cada clínico tendrá que formular su propio plan de acuerdo a las experiencias que haya tenido y los resultados obtenidos. El tratamiento básico consiste en: terapia de fluidos, que debe ser especial para evitar agravar el edema cerebral; corticosteroides, cuyo uso es muy controversial pero que por lo menos no parecen producir efectos adversos a corto plazo; oxígeno, dependiendo de la saturación de este gas en el sistema del paciente; y el uso de diuréticos.<sup>14-16</sup> Si el paciente está presentando convulsiones, será necesario implementar terapia con algún anticonvulsivo.

Ya controlados los signos más peligrosos en el paciente se realizan pruebas para llegar al diagnóstico. Si se concluye que la causa es una neoplasia intracraneal existen cinco planes terapéuticos básicos, que son: el tratamiento médico, cirugía, radiación, quimioterapia e inmunoterapia, o alguna combinación de estas.<sup>3</sup> La implementación de alguna de estas modalidades dependerá de varios factores. Estos factores se pueden subdividir en factores del paciente, del clínico y del dueño. Los factores del paciente son: su estado físico general, los signos neurológicos que presenta así como su progresión y el tipo y localización de la neoplasia. Los factores del clínico estarán determinados por la experiencia que tiene éste ante las neoplasias intracraneales y el equipo con el que cuenta, aunque siempre existe la opción de mandar al paciente a un hospital con mayores recursos técnicos y mayor experiencia con casos de esta índole. Para poder implementar tratamiento

quirúrgico o radioterapia lo ideal es un análisis previo por TC o RM para determinar la localización precisa de la lesión; sin embargo, si no se cuenta con esta tecnología se podrá intentar cirugía y ultrasonografía transquirúrgica durante la cual puede ser posible localizar ciertas neoplasias. Finalmente, los factores del dueño suelen ser determinantes para el tratamiento ya que este tendrá la palabra final en cuanto al esfuerzo, tanto emocional como monetario, que podrá invertir en su mascota.

### **Tratamiento Médico**

Este es el tratamiento más barato y más sencillo, pero también es el que menos éxito tiene. Este implementa un régimen de corticoesteroides ya que estos no sólo tienen cierto éxito disminuyendo el edema peritumoral, sino que también pueden reducir el tamaño de algunas neoplasias. Se logra mejoría en algunos casos y esta puede durar hasta meses. Los episodios con signos más notorios pueden ser tratados con metilprednisolona (30 mg/kg IV) o dexametasona (2 mg/kg). Para un tratamiento a largo plazo se prefiere prednisolona oral (0.5 mg/kg cada 48 horas inicialmente, con modificaciones para mantener los signos controlados). Si hay convulsiones se puede utilizar tratamiento antiepiléptico también, siendo los fármacos de elección el bromuro o el fenobarbital. Este sólo es un tratamiento paliativo, siendo mucho menos efectivo que la cirugía o la radioterapia.<sup>44</sup>

### **Tratamiento Quirúrgico**

Las técnicas y procedimientos pre-, trans- y posquirúrgicos han sido descritos a detalle en varios libros.<sup>45,46</sup> Entre las consideraciones más importantes está el manejo del paciente previo a la cirugía, no sólo para lograr estabilizarlo y disminuir al máximo las complicaciones de una presión intracraneal elevada,<sup>46</sup> pero también para determinar en forma tridimensional el tamaño y localización precisa de la neoplasia utilizando alguna técnica de imagenología avanzada. Se debe enfatizar la importancia del manejo de tejidos y de la experiencia del cirujano para lograr una cirugía lo menos traumática y lo más rápida posible.<sup>47</sup> Algunos autores enfatizan la importancia de lograr un cierre de la dura madre,<sup>46</sup> mientras que otros han descrito que lo más importante es un cierre rápido.<sup>47</sup> El perro tiene la gran ventaja de poseer una cubierta muscular sustancial en los músculos temporales, los cuales son de gran ayuda.<sup>46</sup> Otra consideración importante es el lograr bordes quirúrgicos limpios, para disminuir al máximo la posibilidad de que vuelva a crecer la neoplasia. Sin embargo, la posibilidad de remover toda la neoplasia dependerá en gran medida del tipo de neoplasia involucrada

y su localización, siendo las neoplasias del tallo cerebral y de la fosa caudal entre las más difíciles de acceder.<sup>3</sup> Indudablemente la complicación más común y de mayor consecuencia es la elevación de la presión intracraneal, ya sea durante la cirugía o en el periodo posoperatorio. Otras complicaciones en el periodo posoperatorio incluyen convulsiones, infecciones o hemorragias intracraneales.<sup>46</sup>

Las posibles técnicas para remover tanto a la neoplasia como al tejido circundante incluyen métodos de succión<sup>46</sup> o citoreducción por láser el cual podría ayudar a eliminar a las células aberrantes por el efecto de hipertermia que se produce alrededor del rayo láser.<sup>48</sup> Aunque la cirugía conlleva un mejor pronóstico que el tratamiento médico, no es tan buena como otras terapias, especialmente si es la única técnica empleada.<sup>44</sup>

### **Radioterapia**

El principio de los rayos ionizados durante la terapia para neoplasias se basa en los efectos de estos rayos sobre las células. La radiación puede eliminar células directamente induciendo cambios en el ADN celular o sobre la matriz intracelular para aumentar el número de radicales libres en el interior de la célula. Independientemente de su mecanismo de acción las células afectadas eventualmente mueren. Sin embargo, la radiación afecta a todas las células en el sitio de acción, no sólo a las células neoplásicas, explicando así sus efectos adversos en el tejido normal. Las células varían en su sensibilidad a la radiación, siendo las más sensibles aquellas que están sufriendo mitosis, mientras que las más resistentes son aquellas en fase S celular, o sea, aquellas que no se están dividiendo. Esto es de cierta ayuda en el cerebro dado el bajo índice mitótico en el neuropilo.<sup>49,50</sup>

Para evitar al máximo las consecuencias adversas en los tejidos normales se debe tener mucho cuidado al desarrollar un protocolo de radiación. Lo ideal es optimizar el daño a las células neoplásicas sin producir daño en las células normales. Un protocolo de radiación está definido por la dosis total, el número de fracciones que se utilizaran para llegar a la dosis total, y el tiempo en el cual estarán divididos los tratamientos. La dosis absorbida se mide en unidades Gray (Gy). Los protocolos actuales para perros emplean una dosis total entre 40 y 60 Gy,<sup>50</sup> dividida en fracciones de 3.0 Gy, administradas de tres a cinco veces por semana.<sup>51</sup> Otro protocolo reciente, denominado "radiocirugía", implementó un mecanismo estereotáctico para proyectar radiación en una serie de arcos cuyo punto de intersección era la neoplasia, esto con el propósito de maximizar la radiación en la neoplasia sin administrar dosis grandes a otras áreas. En este caso se empleo sólo una dosis de 1.5 Gy pero de cinco a nueve arcos. Este protocolo tuvo resultados comparables a los de otros métodos y

podría ser importante en el futuro ya que tiene la ventaja de requerir sólo un periodo de anestesia general, además de que no produce efectos adversos primarios.<sup>52</sup>

Los efectos adversos de la radioterapia se pueden dividir en dos tipos: los agudos y los tardíos. Los efectos agudos se ven en tejidos de altos índices mitóticos, viéndose estos afectados en días a semanas después de iniciado el tratamiento. Los efectos más comunes incluyen inflamación de las mucosas y del tejido epidermal, otitis externa y queratoconjuntivitis. La recuperación generalmente es rápida, especialmente si se dan descansos breves a lo largo del tratamiento, generalmente durante el fin de semana. Los efectos tardíos, que son irreversibles, se ven en tejidos no afectados de forma aguda, como en los músculos y en el tejido nervioso, pero no se dan hasta meses, o incluso años, después del tratamiento. Sin embargo, en animales de compañía generalmente se da la muerte antes de que se noten estos efectos tardíos.<sup>50,51</sup>

La radioterapia ha dado buenos resultados para el tratamiento de las neoplasias intracraneales, prolongando la vida de los pacientes por más tiempo que la cirugía. Los mejores resultados se han obtenido cuando se combinan los tratamientos quirúrgicos con la radioterapia.<sup>44</sup> Existen protocolos que emplean la radioterapia antes de la cirugía, mientras que otros hacen lo opuesto. La radioterapia preoperatoria puede reducir el tamaño de la neoplasia facilitando la cirugía, además de "esterilizar" a las células anexas a la neoplasia que pueden permanecer después de la cirugía sin temor a que provoquen reincidencia. Sin embargo, ésta dificulta la interpretación histológica de los bordes quirúrgicos y produce un retraso en el periodo prequirúrgico por el tiempo que tarda. En el caso de la radioterapia posquirúrgica, esta es ventajosa por permitir el tratamiento de aquellos pacientes cuyos resultados histológicos indican la permanencia de algunas células malignas en los bordes quirúrgicos. Sin embargo, tiene la desventaja de que la cirugía altera el aporte sanguíneo a la zona de la neoplasia y por ende disminuye la eficacia de la radiación sobre aquellas células menos oxigenadas, además de retardar la cicatrización.<sup>50</sup>

### **Quimioterapia**

Aunque sí ha sido empleada la quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias intracraneales en las mascotas, su desarrollo no ha sido tan rápido como en el caso de otros métodos, como en la radioterapia. Esto se debe a tres causas principales: primero, la protección en contra de los agentes químicos que confiere la barrera hematoencefálica sobre ciertas zonas de la neoplasia; segundo, las neoplasias altamente heterogéneas sólo son afectadas en ciertas zonas por ciertos químicos; y tercero, la sensibilidad de las neoplasias puede variar de tal forma que sólo se logren

eliminar células a dosis tóxicas para el paciente. Se siguen investigando maneras de evitar estos problemas.<sup>2</sup>

Los agentes más utilizados hasta la fecha son las ureas nitrosas, específicamente la carmustina (BiCNU) y la lomustina (CeeNU). Ambas son altamente liposolubles, lo cual las permite atravesar la barrera hematoencefálica. Actúan principalmente alquilando a los ácidos nucleicos, aunque tal vez también interfieran con los mecanismos de reparación del ADN. La lomustina se ha empleado a dosis única de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>, mientras que la carmustina es empleada a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>. Ambas han producido reducción en el tamaño de la neoplasia. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen emesis y supresión de la médula ósea. Incluso se ha intentado combinar la quimioterapia con la cirugía, también con resultados favorables. Es un área que requiere de mayor investigación pero puede que sea más útil a futuro, especialmente si se descubren nuevos agentes quimioterapéuticos.<sup>53,54</sup>

### **Inmunoterapia y Terapia Genética**

Este tratamiento intenta utilizar la inmunidad celular del propio paciente para atacar a las células neoplásicas. Se aíslan, cultivan y estimulan linfocitos autólogos los cuales son implantados sobre la zona que ocupaba la neoplasia (después de haber realizado una extracción quirúrgica de ésta). Hasta la fecha sólo se ha intentado de manera experimental pero ha tenido cierto éxito.<sup>2</sup>

Otra modalidad de tratamiento que tal vez sea importante a futuro es la terapia genética. Esta todavía requiere de mucha investigación, pero se espera que, así como la inmunoterapia, pueda proveer al clínico de nuevas herramientas más efectivas para combatir las neoplasias, intracraneales y generales.<sup>2</sup>

## CASOS CLÍNICOS

A continuación se detallarán cuatro casos clínicos tomados de los archivos del Hospital de Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Texas A & M que se presentaron entre enero de 2002 y enero de 2003.

### CASO 1

#### Reseña, Anamnesis y Signos Clínicos

Perra hembra de siete años de edad, de la raza boston terrier, de color blanco y negro. Esta perra llegó al Hospital con una historia clínica que incluía convulsiones, marcha en círculos y ceguera. Los dueños reportaron que la paciente estaba tomando prednisona, fenobarbital y bromuro de potasio para controlar las convulsiones. El examen físico no demostró alteraciones significativas. El examen neurológico tuvo los siguientes hallazgos: ceguera, reflejo pupilar negativo bilateral, nistagmo vertical espontáneo bilateral, marcha continua a la izquierda, midriasis bilateral, deficiencias propioceptivas en ambos miembros pélvicos, reacción de "brinco" lenta en miembros torácicos y ausente en miembros pélvicos y debilidad en los cuatro miembros.

#### Hemograma y Química Sanguínea

El hemograma detectó neutrofilia madura, la cual fue atribuida a la prednisona que estaba tomando la paciente dado que los corticosteroides inducen una leucopenia moderada con neutrofilia madura, linfopenia y eosinopenia (no fue posible corroborar la linfopenia y eosinopenia ya que estos valores no están reportados). La química sanguínea detectó niveles elevados de cloruro, los cuales fueron atribuidos a interferencia por parte del bromuro de potasio (Cuadro 2), dado que lo que se mide son los compuestos halogenados y por lo tanto cuando un paciente está tomando bromuro sus niveles de cloruro realmente reflejan tanto el cloruro sérico como el bromuro.

#### Imagenología

Los resultados del examen neurológico incluían neoplasia entre los diagnósticos diferenciales por lo cual se tomaron radiografías de tórax y se realizó un ultrasonido abdominal para intentar detectar masas corporales que pudieran haber provocado metástasis. Ninguno de estos estudios detectó anomalías.

El estudio de tomografía computarizada de la cavidad craneana detectó los siguientes cambios: adelgazamiento óseo, especialmente en las zonas craneoventrales del cráneo; asimetría de los ventrículos laterales, siendo el derecho más grande que el izquierdo; masa visible post-contraste, con absorción irregular del material contrastante, localizada en la porción rostral del cerebro con márgenes mal definidos e irregulares (Figura 1).



**Figura 1. Imagen de tomografía computarizada post-contraste en la cual se aprecian los ventrículos laterales de diferentes tamaños (derecho más grande, flecha negra) y una masa con absorción irregular de material de contraste (flecha blanca).**

Estos cambios eran altamente sugerentes de una masa neoplásica cuya presencia explicaría la desviación ventricular. Su localización intra-axial sugirió como diagnósticos diferenciales: neoplasia, probablemente un glioma o posiblemente un meningioma, dada su localización adyacente al falx cerebri, así como granuloma o absceso.

### **Tratamiento**

Los dueños accedieron a un tratamiento quirúrgico para intentar remover la masa intracraneal. Se llevó a cabo una craneotomía durante la cual se realizó un aspirado con aguja delgada y una biopsia guiada por ultrasonido para recolectar material celular de la zona hiperecótica detectada por tomografía computarizada. No se realizó el estudio citológico transoperatorio, sino que se decidió remover toda la masa independientemente de su estirpe celular.



### **Estudios Histológicos**

La citología dió los siguientes resultados: celularidad moderada sobre un fondo proteináceo y agregados numerosos de material eosinofílico fibrilar; bordes citoplásmicos difíciles de diferenciar alrededor de los núcleos; ocasionales células ovales a fusiformes con leve a moderado citoplasma ligeramente basofílico; leve a moderada anisocariosis y anisocitosis; escasas células macrocarióticas; ausencia de nucleolos evidentes, células binucleadas y figuras mitóticas; numerosos vasos con patrón tortuoso y con muchos núcleos grandes y ovales; escasos macrófagos; pequeños y frecuentes agregados de material de color azul claro, amorfo y refringente (sugereente a algún mineral). (Figura 2)



**Figura 2. Fotomicrografía de un glioma: moderada celularidad, agregados de material eosinofílico fibrilar (flecha negra), vasos con patrón tortuoso (flecha blanca).**

**Tinción HE, 10 X.**

La interpretación del patólogo fue: glioma, probablemente astrocitoma de nivel intermedio u oligodendroglioma y proliferación vascular.

El patólogo comentó que la apariencia de las células y la presencia del material fibrilar eran altamente sugerentes de un astrocitoma o de oligodendroglioma. La densidad de la matriz siendo más compatible con un astrocitoma, ya que los oligodendroglioma tienden a menor densidad, con material fibrilar más escaso. Además de que el leve a moderado aumento del número de núcleos era

sugerente a un astrocitoma de nivel bajo o intermedio. Sin embargo, la alta vascularidad era más indicativa de un oligodendroglioma, aunque también es posible ver estos cambios en astrocitomas de nivel intermedio a elevado.

Se realizó un análisis bacteriológico de la biopsia, el cual no produjo crecimiento bacteriano después de 72 horas de crecimiento en cultivo aeróbico estándar.

### **Pronóstico**

La paciente desarrolló herniación cerebral a través de la zona de la craneotomía después de la biopsia y los dueños no quisieron emplear otra modalidad de tratamiento por lo cual regresó a casa con un pronóstico pobre; murió 4 días después.

## **CASO 2**

### **Reseña, Anamnesis y Signos Clínicos**

Perro hembra de siete años de edad, de la raza poodle toy y de color gris. La perra se presentó a la clínica en estatus epiléptico. Su historia clínica incluía haber presentado convulsiones dos meses previos a la presentación de la crisis epiléptica. El examen físico y neurológico no fueron realizados detalladamente en el momento en el que ingresó la perra ya que era más importante controlar su crisis epiléptica. Esta se controló utilizando diazepam a dosis de 2 mg/kg por vía rectal, posteriormente cateterizando a la paciente para facilitar la administración de fármacos por vía endovenosa, y colocándola en la sala de cuidados intensivos para el monitoreo constante de su estado neurológico.

### **Hemograma, Química sanguínea y Urianálisis**

El urianálisis no encontró alteraciones. En el hemograma se observó que la perra tenía un hematocrito de 31.7 %, indicando una anemia normocítica normocromica. Como la perra no presentó signos de anemia al ingresar a la sala de cuidados intensivos y dada la gravedad de su estado neurológico no se siguió investigando la anemia.

La química sanguínea demostró niveles moderadamente bajos de proteínas totales (4.9 g/dl) y muy levemente bajos de albúmina (2.3 g/dl) aunados a niveles normales de globulinas. El resto de los analitos no indicaron anomalías hepáticas o renales (Cuadro 2) por lo cual se incluyen en los diagnósticos diferenciales, falta de proteína en la dieta o en la absorción o digestión de esta, y vasculopatías (incluyendo bacteremias, las cuales también podrían provocar encefalitis y consecuentemente convulsiones). Sin embargo, no se puede descartar por completo alguna enfermedad hepática oculta, ya que no se realizaron pruebas de ácidos biliares.<sup>55</sup> Desafortunadamente, no se le dio seguimiento a este problema.

Los niveles de colesterol eran levemente bajos (110 mg/dl) pero dado que no existían otros analitos o signos que indicaran problemas intestinales o hepáticos no se consideró un problema que requiera atención. Los niveles de calcio también eran bajos (8.9 mg/dl), sin embargo al corregirlos tomando en cuenta la hipoalbuminemia, se vio que regresaron a los niveles normales (10.1 mg/dl).<sup>55</sup> El potasio también se encontró bajo (3.0 mmol/l) pero esto se asoció a los fluidos endovenosos con los cuales se inició terapia al ingresar la perra en la sala de cuidados intensivos ya que estos eran bajos en potasio.

### **Imagenología**

El clínico decidió no realizar estudios radiográficos. El estudio de tomografía computarizada, previo a la aplicación de medio de contraste, encontró dilatación de los ventrículos laterales. Posterior a la aplicación del medio de contraste se evidenció una masa no homogénea en el dorso derecho del cerebro, adyacente al falx cerebri, el cual provocaba una leve desviación de la línea central. También se notó la presencia de edema peritumoral, además de edema vasogénico, el cual se extendía a lo largo de la materia blanca del lado derecho del encéfalo. El diagnóstico presuntivo del imagenólogo fue de un meningioma (Figura 3).



**Figura 3. Imagen de tomografía computarizada en la cual se aprecia dilatación de ambos ventrículos laterales (flechas negras) y una masa no homogénea en la posición dorsal (flecha blanca).**

### **Tratamiento**

Los dueños optaron por tratamiento quirúrgico. La perra fue llevada a cirugía donde se realizó una craneotomía seguida por ultrasonografía transoperatoria para evaluar la remoción de la masa cerebral previamente identificada. La masa era fácilmente visualizada por ultrasonografía ya que era hiperecótica. El estudio ultrasonográfico también permitió ver que la masa estaba bien definida. Se tomaron improntas de la masa y se realizó la excisión de esta, verificando la remoción completa por medio de ultrasonografía.

### Estudios Histológicos

Las laminillas de impronta de la masa demostraron anidaciones densas de células fusiformes con núcleos ovales de tamaños variables. También se localizaron células dispuestas en patrones concéntricos, los cuales se encontraban en las partes centrales de las zonas celulares más densas. Finalmente, se visualizaron agregados mineralizados adentro de las mismas zonas celulares. Estos hallazgos fueron interpretados como un meningioma.

Se remitieron siete piezas de tejido cerebral de tamaños variables (de 0.1 cm x 0.1 cm hasta 1.2 cm x 0.5 cm) para un estudio histológico de tejido. En estos se encontró una masa neoplásica, no-encapsulada y compresiva, la cual expandía el espacio meníngeo. Las células neoplásicas tenían forma poliédrica y se disponían en papilas, y multifocalmente, en agregados concéntricos que contenían un material amorfo o pequeños vasos al centro, los llamados cuerpos de psammoma. Estas células se veían separadas por un estroma fibrovascular moderado. Las células tenían citoplasma eosinofílico, focalmente granular, que de vez en cuando contenía estructuras vacuoladas con un material claro en su interior. Los núcleos eran pequeños, de redondos a levemente ovales, con cromatina condensada o fibrilar (Figura 4). Los nucleolos se podían ver sólo en ciertas células aisladas. Se evidenciaron anisocariosis y anisocitosis de leves a moderadas, con mitosis escasas. También se encontraron infiltrados focales en las meninges y en la neoplasia compuestos principalmente por linfocitos y neutrófilos.

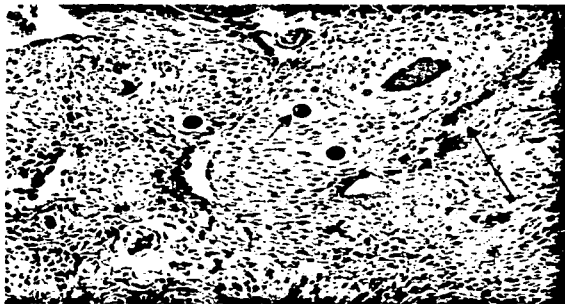


Figura 4. Fotomicrografía de un meningioma: agregados concéntricos de células con vasos (flecha negra) o material amorfo al centro (flecha blanca), células con núcleos redondos a ovales y citoplasma eosinofílico y zonas hemorrágicas (flecha negra larga). Tinción HE, 40 X.

La neoplasia también tuvo zonas hemorrágicas. En el tejido nervioso adyacente a la neoplasia se encontraron aumentos leves a moderados de células microgliales y astrocitos, así como vacuolación multifocal del parénquima cerebral y marginación multifocal vascular neutrofilica.

El patólogo interpretó estos hallazgos como un meningioma. Comentó que de acuerdo a la clasificación de la OMS, esta neoplasia sería considerada de tipo papilar, con cuerpos de psammoma y diferenciación celular focal; y que aunque se encontró un índice mitótico bajo, una neoplasia de este tipo puede reincidir y ser localmente agresiva.

### **Pronóstico**

A pesar de los comentarios del patólogo, la perra sigue viva y no ha presentado signos desde su cirugía.

### **CASO 3**

#### **Reseña, Anamnesis y Signos clínicos**

Perra hembra, de nueve años de edad, raza pastor de shetland, de color azul. Esta perra llegó a la clínica con historia de haber presentado convulsiones 13 días antes de llegar a la clínica, durante las cuales presentó hipersalivación y extensión rígida de todo el cuerpo. Posterior a las convulsiones se presentaba débil, desorientada e inquieta durante una hora, posteriormente se dormía. El día después de las convulsiones, la perra se presentaba muy cansada y con poco apetito. Los dueños no habían notado ningún cambio de comportamiento previo a la presentación de las convulsiones. Sin embargo, sí reportaron que la perra de vez en cuando parecía tropezarse con sus pies delanteros. También habían notado que la perra había subido de peso, estaba más letárgica y que su piel había estado extremadamente seca durante el último año. Tres meses antes de presentarse en la clínica, su veterinario la había diagnosticado como hipotiroidea y había recetado L-tiroxina a una dosis de 0.2 mg por vía oral dos veces al día. La perra había respondido muy bien a la medicina, aumentando su nivel de energía, bajando de peso levemente y presentando menos problemas cutáneos.

El examen clínico reveló un soplo izquierdo de 1/6, además de unas pequeñas masas subcutáneas cuya consistencia pudiera haber indicado que eran lipomas (el diagnóstico de estas no se pudo confirmar ya que el dueño no quería que fueran aspiradas).

El examen neurológico reveló dolor moderado en la cabeza y el cuello, así como en la región lumbosacra.

#### **Hemograma, Química sanguínea y Urianálisis**

El hemograma no mostrará cambios significativos. En la química sanguínea se observaron niveles elevados de fosfatasa alcalina (280 U/l). Esta enzima es común a numerosos tejidos, incluyendo el hígado, hueso, intestino y riñón, además de que se ve aumentada con niveles elevados de corticosteroides, tanto endógenos como exógenos. Dado que el resto de los analitos no indican alteraciones hepáticas o renales y la ausencia de signología intestinal deja entre los diagnósticos diferenciales a algún problema óseo (incluyendo neoplasia) o hiperadrenocorticismo. El nivel levemente elevado de glucosa (129 mg/dl) también pudiera ser ocasionado por hiperadrenocorticismo.<sup>55</sup> (Cuadro 2)

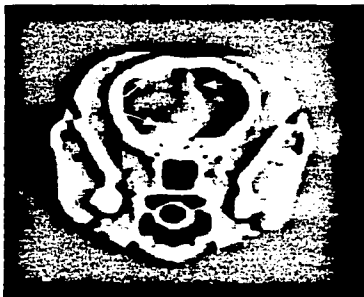
El urianálisis detectó niveles muy levemente elevados de proteína (100 mg/dl), los cuales son más importantes dado la gravedad específica de la orina (1.027). Esta proteinuria también pudiera ser ocasionada por hiperadrenocorticismo.<sup>55</sup>

## **Imagenología**

Se realizó un estudio ultrasonográfico abdominal de rutina, el cual evidenció que los bordes del hígado estaban redondeados, indicando hepatomegalia. Los otros hallazgos fueron glándulas adrenales quísticas y cálculos urinarios en vejiga de  $< 2$  mm de diámetro (cuya composición probablemente era estruvita dado el pH encontrado en el urianálisis).

El estudio radiográfico de rutina confirmó la hepatomegalia, además de encontrar estrechez traqueal. Los dueños no indicaron que la perra hubiera presentado signos compatibles con algún problema traqueal por lo cual se decidió buscar la causa de los signos neurológicos antes de enfocar los estudios a este hallazgo.

El estudio de tomografía computarizada demostró la presencia de dos masas en la región frontal del cerebro, ambas siendo más fácilmente visibles después de haber inyectado el medio de contraste. Ambas masas se localizaban en la región frontal derecha provocando una desviación del falx cerebri hacia la izquierda (Figura 5).



**Figura 5. Imagen de tomografía computarizada en la cual se aprecian dos masas del lado derecho del cerebro (flechas blancas cortas) las cuales provocan una desviación del falx cerebri a la izquierda (flecha blanca larga).**

Los diagnósticos diferenciales del imagenólogo incluían: neoplasia metastásica (dado que no era una masa solitaria) y alguna enfermedad de tipo granulomatosa, ya sea meningoencefalitis granulomatosa o alguna infección micótica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **Prueba de estimulación de la ACTH**

Dado que se sospechaba de hiperadrenocorticismismo, se realizó una prueba para medir los niveles de hormona adrenocorticosteroidea (ACTH). Previa a la aplicación de ACTH exógena el nivel de cortisol se encontró levemente elevado (7.5, valores de referencia = 0.1 a 6). Después de la aplicación de la dosis exógena de ACTH, los niveles de cortisol sanguíneos seguían elevados (24.2, valor de referencia = < 20); así confirmando enfermedad de Cushing (hiperadrenocortisismo).<sup>56</sup>

El hiperadrenocorticismismo puede ser pituitario-dependiente, el más común, o iatrogénico. La tomografía computarizada evidenció dos masas intracraneales, ninguna de las cuales se localizaba en la región pituitaria; sin embargo, esto no elimina la posibilidad de que existiera un adenoma o un carcinoma pituitario midiendo menos de 7 mm de diámetro (lo mínimo discernible por TC). Otra opción sería un tumor en las adrenales,<sup>56</sup> en las cuales sí se encontraron "quistes" por medio de ultrasonografía.

### **Tratamiento**

En este caso se consideró más importante tratar el problema de las masas intracraneales previo a investigar a fondo la causa del hiperadrenocorticismismo e iniciar algún protocolo quimioterapéutico (mitotane) o quirúrgico (e) para su control. Por lo tanto la paciente entró a cirugía para realizar una craneotomía que permitiera remover ambas masas intracraneales detectadas por medio de TC. Durante la cirugía se realizaron improntas del tejido de neoformación y se extrajeron las masas. Adicionalmente, se empleó radioterapia posquirúrgica como tratamiento adjunto a la cirugía.

### **Estudios Histológicos**

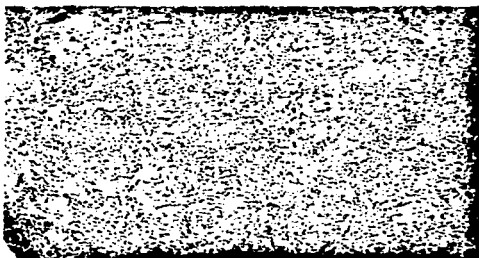
Las improntas eran moderadamente celulares y consistían de muchas células con núcleos sobre un fondo con cantidades moderadas de sangre, así como núcleos desnudos y detritus celular. En toda la extensión de las improntas era posible ver agregados de varios tamaños de un material de color rosa a morado con márgenes no definidos, probablemente parénquima cerebral. Dentro de este material abundaban los núcleos desnudos, de tamaño mediano y de forma redonda a oval. También asociados a este material se encontraron numerosos vasos sanguíneos, múltiples hebras largas y tortuosas que tomaron una coloración azul clara (posiblemente mielina), además de hebras largas, filamentosas que tomaron una coloración rosa, y con un halo a su alrededor (presuntamente axones). Se evidenciaron numerosas células mononucleares solitarias y en cúmulos, de tamaño intermedio, a

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

veces dispuestas en un patrón concéntrico. Los núcleos de estas células eran redondos o levemente pleomórficos, rodeados por moderado citoplasma morado claro a un morado intenso. La cromatina era finamente granular con un nucleolo evidente en la mayoría de las células. Rara vez el núcleo aparentaba tener un hoyo al centro, el cual parecía estar "lleno" de citoplasma, presuntamente por invaginación citoplásmica. Se apreció moderada anisocariosis y anisocitosis, pero no figuras mitóticas.

Estos hallazgos fueron interpretados como un meningioma con reacción glial marcada. El patólogo comentó que la población celular compuesta por células mononucleares cohesivas era compatible con un origen meningeo, mientras que la presencia de cantidades considerables de parénquima cerebral eran compatibles con una reacción glial. La escasez de características atípicas señalaba una neoplasia poco agresiva.

Al realizar un estudio histológico de las secciones de la masa extraída se encontró un tejido similar al ya descrito en las improntas. Adicionalmente se encontraron vasos sanguíneos rodeados por colágena y luego por células neoplásicas. Una de las secciones analizadas presentó células neoplásicas con características como las ya descritas, pero que se disponían en un patrón concéntrico (Figura 6), y en ocasiones en papilas.



**Figura 6. Fotomicrografía de un meningioma: patrón concéntrico de células neoplásicas.**

**Tinción HE 10 X.**

Rara vez se evidenciaban capilares hialinizados o un estroma hialino que se extendía hacia el centro de la masa neoplásica. Se encontraron algunas mitosis atípicas. El diagnóstico morfológico de la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

masa fue meningioma, con una variedad de patrones, principalmente de tipo transicional con áreas más angiomasas y otras más papilares.

Se realizó una prueba inmunohistoquímica para antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) (Figura 7), el cual indicó la presencia de un tumor con poca respuesta a radioterapia y un pronóstico de supervivencia de dos años del 42 %.



**Figura 7. Fotomicrografía de un meningioma después de la técnica IHQ de PCNA, todos los puntos más oscuros son células positivas a la reacción. 10 X.**

#### **Radioterapia y Pronóstico**

Se emplearon 18 tratamientos de cobalto 60, por vía endovenosa, en el periodo posquirúrgico. Posterior a sus tratamientos, el estudio de tomografía computarizada demostró que una de las masas, la más dorsal, había desaparecido por completo, mientras que la otra todavía era claramente visible después de la aplicación del medio de contraste. Sin embargo, era imposible determinar si era tejido de cicatrización o una masa neoplásica. La perra sigue viva actualmente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CASO 4**

### **Reseña, Anamnesis y Signos clínicos**

Perra hembra, quince años de edad, de raza husky siberiano. La perra se presentó en la clínica con historia de haber estado caminando en círculos y cayéndose hacia la izquierda desde hace tres semanas. Había tenido problemas para respirar y disociación del medio que la rodeaba, además de que no quería levantarse.

El examen físico reveló lo siguiente: distrofia corneal bilateral, epistaxis bilateral, 6% de deshidratación, atrofia y debilidad muscular generalizada. Se confirmó que estaba renuente a levantarse y cuando fue forzada a hacerlo caminaba en círculos a la izquierda, cayéndose poco después. Su respiración era muy forzada. Durante el examen físico aparentó tener actividad epileptogénica focal, con movimientos en carrera.

El examen neurológico encontró deficiencias de la propiocepción en los cuatro miembros, así como deficiencia de sensibilidad en la cara (indicando algún déficit en el nervio trigémino). Se presentó reflejo de extensión cruzado en los cuatro miembros.

La condición de la perra parecía estar declinando rápidamente.

### **Hemograma, Química sanguínea y Urianálisis**

El hemograma encontró una leucocitosis neutrofílica cuyos diagnósticos diferenciales son: inflamación, estrés o corticosteroides, liberación de epinefrina y leucemia. Como los niveles de linfocitos se encontraban entre los rangos normales el diferencial más fuerte era el de inflamación.<sup>55</sup> El hematocrito bajo (32.5 %) con valores normales de volumen globular medio y concentración globular media de hemoglobina normales indicaban una anemia normocítica normocrómica.

La química sanguínea encontró niveles elevados de urea (37 mg/dl) pero normales de creatinina, esto aunado a la gravedad específica de la orina (1.050) indica azotemia prerrenal. La perra también tenía proteinuria y trazas de sangre en orina. Sin embargo, no se determinó la relación proteína: creatinina en orina por lo cual no es posible eliminar algún daño renal. La hematuria pudiese indicar alguna infección en vías urinarias, pero el cultivo de orina no encontró crecimiento bacteriano después de 72 horas. Otra posibilidad, ya que no es posible eliminar por completo el daño renal sería leptospirosis, ya que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) también se encontraron elevados (234 y 505 U/l, respectivamente). Sin embargo, los niveles de ALT y ALP no están elevados enormemente, además los niveles de gamma-glutamil transferasa son normales, tal vez indicando una causa extrahepática y extrabiliar para la elevación de la ALP.<sup>55</sup>

La química sanguínea también detectó niveles elevados de sodio (167 mmol/l) y cloro (137 mmol/l), aunado a niveles de bióxido de carbono ( $\text{TCO}_2$ ) levemente bajos (15 mmol/l) y un anión gap normal (19 mmol/l). La elevación de sodio se podría deber a la deshidratación de la perra, pero esto no explica la causa de las otras alteraciones. Ninguna de las alteraciones es excesiva y la normalidad del anión gap indica que la perra no estaba sufriendo un desequilibrio ácido-básico grave. Sin embargo, nunca se hizo un análisis de gases en sangre los cuales eran necesarios para determinar la  $\text{PCO}_2$  y el pH con mayor precisión.<sup>55</sup>

### Tomografía computarizada

El examen neurológico era indicativo de una lesión del encéfalo frontal o del tallo cerebral. La condición pobre de la perra llevó a que los dueños optaran por un estudio de tomografía computarizada previo a otros estudios para lograr determinar más rápidamente el pronóstico de su mascota.

Este estudio reveló una masa extra-axial, bien delimitada en la región ventral del cerebelo, la cual era más fácilmente visualizada después de haber empleado el medio de contraste. También se evidenció dilatación moderada de los ventrículos laterales y tercero (Figura 8).



Figura 8. Imagen de tomografía computarizada en la cual se aprecia una masa en la región ventral del cerebro (flecha blanca).

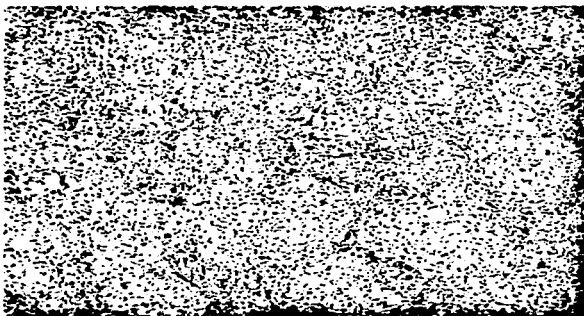
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los hallazgos eran compatibles con una neoplasia, probablemente un meningioma dada la localización, la cual estaba provocando hidrocefalia secundaria obstructiva.

El estado de la perra siguió empeorando, presentando ésta múltiples convulsiones que no fueron fáciles de controlar con fármacos antiepilépticos. Durante la noche presentó paro respiratorio y murió.

### **Necropsia**

Los hallazgos macroscópicos relevantes fueron la presencia de una cantidad moderada de líquido cefalorraquídeo, el cual fluía por el foramen magno, además de una masa de aproximadamente 3 cm x 2 cm de diámetro, firmemente adherida a la base del tallo cerebral, de consistencia suave, friable y pálida, la cual se extendía desde el nivel del óbex hasta la región más craneal del cerebelo. El estudio histológico fue compatible con un meningioma focalmente extensivo pero no invasivo (Figura 9). Este meningioma estaba produciendo compresión grave de la materia blanca, provocando degeneración Walleriana de la zona comprimida.



**Figura 9. Fotomicrografía de un meningioma en el cual se aprecia el patrón concéntrico de las células neoplásicas. Tinción HE 10 X.**

## DISCUSIÓN

Los cuatro casos presentados son representativos de aquellos que llegaron a la clínica durante el periodo comprendido entre enero de 2002 a enero de 2003. Los diagnósticos definitivos los identificaron como tres meningiomas y un glioma (ya sea un oligodendroglioma o un astrocitoma). Oliver *et al.*<sup>1</sup> informan que las neoplasias primarias intracraneales más frecuentes son las de origen glial y los meningiomas, lo cual concuerda con estos casos. Asimismo, la edad de las perras confirma la mayor incidencia en perros ya adultos como lo señalado por Bagley,<sup>4</sup> LeCouteur<sup>2,3</sup> y Koestner,<sup>5</sup> incluso hay un caso en el cual la perra tenía 15 años, edad muy avanzada, especialmente considerando que la perra era de una raza de talla grande (husky siberiano).

LeCouteur,<sup>2,3</sup> Koestner<sup>5</sup> y Nafe<sup>8</sup> indican que las neoplasias de origen glial son más comunes en razas braquicefálicas mientras que los meningiomas son más comunes en las razas dolicocefálicas; esto es corroborado por los cuatro casos presentados, ya que la única neoplasia de origen glial se dio en el boston terrier, mientras que los meningiomas se dieron en las razas dolicocefálicas (poodle toy, pastor de shetland y husky siberiano).

La literatura no menciona diferencias de incidencia por género, sin embargo los cuatro casos presentados en este trabajo se dieron en hembras. Uno debe considerar que cuatro son muy pocos casos y que sería mucho más representativo un estudio retrospectivo durante un periodo mucho más amplio de tiempo para determinar si verdaderamente existe una diferencia de género o si hay demasiados factores de sesgo que invalidan este hallazgo, como por ejemplo el género preferido entre los dueños.

Entre los signos clínicos encontrados en la literatura, los más comunes son las convulsiones. Tres de las cuatro perras llegaron con antecedentes de convulsiones y la cuarta presentó actividad epileptogénica durante el examen físico. Oliver *et al.*<sup>1</sup> mencionan que las neoplasias de la corteza cerebral frecuentemente producen convulsiones, y tanto en el Caso 1 como en el Caso 3 las neoplasias se localizaron en el lóbulo frontal. En el Caso 2 la neoplasia se encontraba cerca del o en el lóbulo temporal derecho, además de que había considerable dilatación de los ventrículos laterales pudiendo provocar convulsiones por cambios secundarios. En el Caso 4, la neoplasia se encontraba en el tallo cerebral y, aunque esta localización no está asociada a convulsiones directamente, sí se pueden llegar a dar si existe hidrocefalia obstructiva que ocasione alteraciones secundarias, como fue este caso.

Para neoplasias de lóbulos frontales, Oliver *et al.*<sup>1</sup> no mencionan marcha en círculos ni ceguera como signos clínicos comunes, sin embargo en el Caso 1 se presentaron ambos signos y posiblemente sean el resultado de los cambios secundarios ocasionados por la dilatación de los ventrículos laterales.

Oliver *et al.*<sup>1</sup> indican que las neoplasias del tallo cerebral producen signos relacionados con la marcha incluyendo ataxia, marcha en círculos y paresia, así como se observaron en el Caso 4. Además mencionan déficit de los pares craneales, también observado en la perra del Caso 4, la cual tuvo un déficit del nervio trigémino.

La perra del Caso 3 presentó muchos hallazgos en el examen físico que no estaban relacionados con la neoplasia intracraneal, sino con hipotiroidismo e hiperadrenocorticismo, siendo este último completamente ajeno a las neoplasias intracraneales detectadas.

Tanto Oliver *et al.*<sup>1</sup> como Coates y Dewey<sup>12</sup> enfatizan la importancia del examen neurológico para el diagnóstico de las neoplasias intracraneales, lo cual se corrobora en tres de cuatro casos en este trabajo, ya que en el único donde no se comprueba la utilidad de esta herramienta es en el Caso 2 en el cual fue imposible realizar este estudio ya que la paciente se encontraba en estatus epiléptico. Coates y Dewey<sup>12</sup> además explican la importancia de tomar en cuenta el dolor cervical durante el examen neurológico, signo que estuvo presente en el Caso 3.

Oliver *et al.*<sup>1</sup> LeCouteur,<sup>2,3</sup> Nafe,<sup>8</sup> y Kraft y Gavin,<sup>24</sup> entre otros, reportan que las pruebas de laboratorio, incluyendo el hemograma, la química sanguínea y el urianálisis, realmente no aportan mucho con relación a la neoplasia intracraneal en la mayoría de los casos. En ninguno de los cuatro casos fue posible diagnosticar neoplasia intracraneal con base de los resultados de estas pruebas. Sólo en el Caso 4 existió mayor información en la cual los hallazgos de la química sanguínea indicaban ciertas alteraciones en los niveles de los electrolitos y de la cantidad total de bióxido de carbono en sangre (TCO<sub>2</sub>). Después de haber localizado la neoplasia en la región del tallo cerebral fue posible reconstruir un mecanismo que explicara dichas alteraciones en la química sanguínea. Como descrito por DiBartola,<sup>57</sup> si la neoplasia estuviera estimulando directamente al centro respiratorio cerebral pudiera haber ocasionado hipocapnia y alcalosis respiratoria. Durante la compensación del organismo para intentar eliminar este problema habría un decremento en la excreción renal de ácido con una consecuente reducción del bicarbonato (evidenciado por los niveles bajos de TCO<sub>2</sub>) y una hipercloremia, tal como fue observado en este caso. Sin embargo, esta explicación no se podría reconstruir previa a la localización de la neoplasia ya que los datos no eran lo suficientemente específicos.



Daniel *et al.*<sup>19</sup> y Tucker y Gavin,<sup>20</sup> reportan que en el caso de las neoplasias primarias intracraneales, los estudios radiográficos y ultrasonográficos sólo tienen utilidad para detectar metástasis neoplásica, lo cual es confirmado en los Casos 1 y 3 de este trabajo. Thomas *et al.*<sup>21</sup>, describen la utilidad del estudio ultrasonográfico transoperatorio, así como fue empleada en los Casos 1 y 2.

Como ya se ha mencionado existen muchos artículos acerca de la utilidad de la tomografía computarizada, incluyendo los de Turrel *et al.*<sup>25</sup> y Fike *et al.*<sup>26</sup>. En los cuatro casos de este trabajo fue posible utilizar la tomografía computarizada para visualizar las neoplasias, especialmente después de emplear el material de contraste. Incluso, en el Caso 3 también se empleó esta herramienta después de la cirugía y el tratamiento con radiación para evaluar el progreso de la paciente. La precisión de esta herramienta es evidenciada en estos casos ya que en tres de cuatro el diagnóstico más fuerte después de haber realizado la TC era de neoplasia primaria intracraneal, sólo en el Caso 3 se sospechaba más de una neoplasia metastásica, ya que se visualizaron dos masas intracraneales y, como ya se ha mencionado, las neoplasias primarias de este tipo son usualmente solitarias.

Koestner *et al.*<sup>5</sup> y Summers *et al.*<sup>6</sup> resaltan el hecho de que un estudio histológico es la única herramienta que permite llegar a un diagnóstico definitivo, lo cual es confirmado en los cuatro casos reportados en este trabajo. Tanto por medio de las improntas, como de las biopsias, se logró determinar claramente cuál neoplasia estaba involucrada, en tres de los cuatro casos. El Caso 1 fue el único que no quedó completamente clasificado, pudiendo ser un astrocitoma o un oligodendroglioma. Esto no es sorprendente cuando revisamos la literatura y vemos que estas neoplasias pueden ser confundidas con facilidad, especialmente los tipos más anaplásicos, como reportan y Koestner *et al.*<sup>5</sup> y Summers *et al.*<sup>6</sup>.

En un estudio retrospectivo de 86 perros con neoplasias intracraneales, Heidner *et al.*<sup>44</sup>, reportan que el factor más determinante del periodo de supervivencia es la modalidad de tratamiento, siendo la combinación del tratamiento quirúrgico con la radioterapia la más favorable. En los tres casos reportados en los cuales hubo la oportunidad de administrar un tratamiento, sólo en el Caso 3 se empleó tanto radioterapia como cirugía, con resultados favorables. En el Caso 2 sólo se empleó cirugía, también con buenos resultados. En ambos casos las perras tenían meningiomas, pero desafortunadamente sólo se realizó el estudio inmunohistoquímico de antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) en el Caso 3, por lo cual es imposible comparar la malignidad de ambas neoplasias. Sólo son casos aislados por lo cual no es posible llegar a alguna conclusión acerca de la utilidad de cada tipo de tratamiento, pero por lo menos indica que si es posible obtener resultados

favorables con cirugía y que no siempre se tiene que combinar con radioterapia. Cabe mencionar que no siempre se obtienen buenos resultados, como lo demuestra el Caso 1, en el cual la perra murió en el periodo posoperatorio a causa de una herniación cerebral a través del sitio de la craneotomía. Sin embargo, aun este caso confirma lo que señala la literatura ya que Shores<sup>46</sup> reporta que la complicación posoperatoria más común es la elevación de la presión intracraneal, lo cual puede ocasionar herniación cerebral.

Finalmente, es relevante hacer hincapié en la importancia de un diagnóstico y tratamiento rápido, como lo señalan Oliver *et al.*,<sup>1</sup> LeCouteur<sup>2,3</sup> y Nafe,<sup>8</sup> ya que la demora le permite más tiempo a la neoplasia de aumentar de tamaño, pudiendo comprometer aún más las funciones cerebrales tanto directamente como indirectamente por los cambios de presión intracraneal y por la acumulación de líquido cefalorraquídeo a consecuencia de hidrocefalia obstructiva. Los dueños de la perra del Caso 4 no llevaron a su mascota al veterinario hasta tres semanas después del inicio de sus signos neurológicos, por lo cual llegó al Hospital en un estado muy avanzado de deterioro, imposibilitando el tratamiento. Se desconocen las razones por las cuales hubo tanto demora en buscar la ayuda de un profesional, posiblemente se debió a razones monetarias o por falta de interés. Su caso demuestra que el veterinario sólo puede realizar las técnicas y tratamientos que le son permitidos por los dueños de los pacientes. Sin embargo, el clínico siempre debe estar preparado con todas las herramientas posibles para poder proveer al cliente y a su mascota el mejor servicio posible.

Cuadro 2

Valores de hemograma, química sanguínea y urianálisis para los cuatro casos clínicos.

Análito	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Valor, rango*
<b>Hemograma</b>					
Leucocitos	19.3	11.8	9.8	20.7	6.4 - 15.90 x 10 <sup>3</sup> /μl
Eritrocitos	7.28	5.11	6.75	5.1	5.57 - 7.98 x 10 <sup>6</sup> /μl
Hemoglobina	16.3	12.1	15.3	11.4	13.3 - 19.2 g/dl
Hematocrito	45.4	31.7	42.7	32.5	35 - 55 %
VGM†	62.3	62.1	63.3	63.8	59.9 - 75.2 fl
CGMH	35.9	38.1	35.8	35	33.6 - 38.3 g/dl
Prot. Plasmáticas	6.8	5.4	6.8	7.2	6.0 - 7.5 g/dl
Plaquetas	618	473	496	488	186 - 547 x 10 <sup>3</sup> /μl
Reticulocitos	--	< 0.2	--	0.8	%
Neutrófilos Seg.	17.5	10.3	8.6	18.2	2.5 - 12.5 x 10 <sup>3</sup> /μl
Linfocitos	--	0.7	0.7	1.5	1.5 - 7.0 x 10 <sup>3</sup> /μl
Monocitos	--	0.3	0.3	0.6	0.0 - 0.85 x 10 <sup>3</sup> /μl
Eosinófilos	--	0.5	0.2	0.2	0.0 - 1.5 x 10 <sup>3</sup> /μl
<b>Química Sanguínea</b>					
Glucosa	115	90	129	115	75 - 115 mg/dl
Colesterol	191	110	219	253	120 - 247 mg/dl
Urea	7	11	9	37	8 - 29 mg/dl
Creatinina	0.5	0.6	0.6	1.4	0.3 - 2 mg/dl
Magnesio	2	1.8	2.1	2.2	1.7 - 2.1 mg/dl
Calcio	10.3	8.9	11.2	11.1	9.3 - 11.8 mg/dl
Fósforo	6.4	3.5	3.8	3.8	2.9 - 6.2 mg/dl
Proteína total	6.4	4.9	6.5	6.7	5.7 - 7.8 g/dl
Albumina	2.9	2.3	3.2	2.9	2.4 - 3.6 g/dl
Globulinas	3.5	2.6	3.3	3.7	1.7 - 3.8 g/dl
ALT	41	38	91	234	10 - 130 U/l
ALP	148	54	280	505	24 - 147 U/l
GGT	14	15	18	13	0 - 25 U/l
Bilirrubina total	< 0.1	0.3	< 0.1	0.1	0 - 0.8 mg/dl
Sodio	146	144	154	167	138 - 148 mmol/l
Potasio	3.7	3	3.9	3.6	3.5 - 5.0 mmol/l
Cloruro	111	112	119	137	108 - 118 mmol/l
TCO <sub>2</sub>	25	25	20	15	17 - 23 mmol/l
Anion gap*	+++	10	18	19	12 - 24 mmol/l
<b>Urianálisis</b>					
Color/transparencia	--	AC/T	AC/T	AO/Tu	
pH	--	8	8.5	6	5 - 8.5
Proteína	--	No	100	300	mg/dl
Cuerpos cetónicos	--	No	No	No	mg/dl
Bilirrubina	--	No	No	No	
Sangre	--	No	No	Trazas	
Urobilinógeno	--	0.2	0.2	0.2	
Gravedad específica	--	1.006	1.027	1.050	

\* Utilizados en el Hospital de Pequeñas Especies, Texas A & M VGM† = volumen globular medio CGMH = concentración globular media de hemoglobina \*Calculado ALT = alanina aminotransferasa ALP = fosfatasa alcalina GGT = gamma-glutamil transferasa AC T = amarillo claro transparente AO Tu = amarillo oscuro turbia

TESIS CON  
FOLIA DE ORIGEN

## Apéndice 1

### Clasificación Histológica de los Tumores del Sistema Nervioso en los Animales Domésticos

#### A) Tumores de Tejido Neuroepitelial

##### I) Tumores Astrocíticos

a) Astrocitoma de bajo grado (bien diferenciado). Sinónimos: Astrocitoma difuso, OMS grado II.

- i) Fibrilar
- ii) Protoplásmico
- iii) Gemistocítico

b) Astrocitoma de grado intermedio. Sinónimos: OMS grado II.

c) Astrocitoma de grado elevado. Sinónimos: Glioblastoma, glioblastoma multiforme, OMS grado III.

##### II) Tumores Oligodendrogliales

- a) Oligodendroglioma
- b) Oligodendroglioma anaplásico (maligno)

##### III) Otros gliomas

- a) Glioma mixto. Sinónimos: oligoastrocitoma.
- b) Gliosarcoma\*
- c) Gliomatosis cerebri\*
- d) Spingioblastoma\*

##### IV) Tumores endimarios

- a) Ependimoma
- b) Ependimoma anaplásico (maligno).

##### V) Tumores del plexo coroideo

- a) Papiloma del plexo coroideo
- b) Carcinoma del plexo coroideo

##### VI) Tumores neuronales y neuro-gliales mixtos

- a) Gangliocitoma
- b) Ganglioglioma
- c) Neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma)

##### VII) Tumores embrionarios

- a) Tumores neuroectodermiales primitivos (PNET)
  - i) Meduloblastoma
  - ii) PNET's, excluyendo a los de origen cerebelar
- b) Neuroblastoma
- c) Ependimoblastoma\*
- d) Tumor de la médula espinal toracolumbar en perros jóvenes\*

##### VIII) Tumores del parénquima pineal

- a) Pineocytoma
- b) Pineoblastoma

#### B) Tumores de las Meninges

##### I) Tumores de las células meningoeliales

- a) Meningioma
  - i) Meningoteliomatoso
  - ii) Fibroso (fibroblástico)
  - iii) Transicional (mixto)
  - iv) Psamomatoso

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- vi) Angiomatoso (angioblástico)
- vi) Papilar
- vii) De células granulares
- viii) Mixoide
- ix) Anaplásico (maligno)
- II) Tumores mesenquimales, no-meningoteliales
  - a) Fibrosarcoma\*
  - b) Sarcomatosis meníngea difusa
- C) Linfomas y Tumores Hematopoyéticos**
  - I) Linfoma
  - II) Neoplasia leucocítica no-B y no-T (reticulosis neoplásica)
  - III) Microgliomaresis
  - IV) Histiocitosis maligna\*
- D) Tumores de la Región de la Silla Turca**
  - I) Tumor suprasillar de células germinales
  - II) Adenoma pituitario
  - III) Carcinoma pituitario
  - IV) Craniofaringeoma
- E) Otros Tumores Primarios y Quistes**
  - I) Hamartoma vascular
  - II) Quiste epidermoide
  - III) Quiste pituitario\*
  - IV) Otros quistes
- F) Tumores Metastásicos**
- G) Tumores Regionales Localmente Extensivos**
  - I) Carcinoma nasal
  - II) Tumor multilobar de hueso
  - III) Cordoma
- II) Tumores del Sistema Nervioso Periférico**
  - I) Ganglioneuroma
  - II) Neuroblastoma periférico
  - III) Paraganglioma
  - IV) Tumores periféricos de la vaina nerviosa
    - a) Benignos (schwannoma, neurofibroma)
    - b) Malignos (schwannoma maligno, neurofibrosarcoma)

\* Denota aquellas neoplasias no discutidas en el texto.

Modificado de Koestner (58).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## LITERATURA CITADA

1. Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN. *Handbook of Veterinary Neurology*. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1997:341-402.
2. LeCouteur RA. Tumors of the Nervous System. In: Withrow SJ, MacEwan EG, editors. *Small Animal Clinical Oncology* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 2001.
3. LeCouteur RA, Turvel JM. Brain Tumors in Dogs and Cats. In: Kirk RW editor. *Current Veterinary Therapy IX – Small Animal Practice*. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1986:820-825.
4. Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, Silver GM, Harrington MI, Connors RL. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992 – 1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:818-819.
5. Koestner A, Higgins RT. Tumors of the Nervous System. In: Meuten DJ editor. *Tumors in Domestic Animals* 4<sup>th</sup> ed. Ames, USA: Iowa State Press, a Blackwell Publishing Company, 2002:697-731.
6. Summers BA, Cummings JF, De Lahunta A. Tumors of the Central Nervous System. In: Summers BA, Cummings JF, editors. *Veterinary Neuropathology*. St. Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1995:351-380.
7. Keller ET, Madewell BR. Locations and types of neoplasms in immature dogs: 69 cases (1964 – 1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1530-1532.
8. Nafe LA. The Clinical Presentation and Diagnosis of Intracranial Neoplasia. *Seminars Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:223-231.
9. Johnson GC. Genesis and Pathology of Tumors of the Nervous System. *Seminars Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:210-222.
10. Davidson MG, Nasisse MP, Breitschwerdt EB, Thrall DE, Page RL, Jamieson VE, English RV. Acute blindness associated with intracranial tumors in dogs and cats: eight cases (1984 – 89). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199:755-758.
11. Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a Complication of Brain Tumors in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:179-184.
12. Coates JR, Dewey CW. Cervical Spinal Hyperesthesia as a Clinical Sign of Intracranial Disease. *Comp Cont Ed* 1998;20:1025-1036.

13. Bagley RS. Pathophysiologic sequelae of intracranial disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:711-733.
14. Proulx J, Dhupa N. Severe Brain Injury. Part I. Pathophysiology. *Comp Cont Ed* 1998;20:897-905.
15. Proulx J, Dhupa N. Severe Brain Injury. Part II. Therapy. *Comp Cont Ed* 1998;20:993-1005.
16. Dewey CW. Emergency Management of the Head Trauma Patient: Principles and Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:207-225.
17. Kornegay JN, Oliver JE, Gorgacz EJ. Clinicopathologic features of brain herniation in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1111-1116.
18. Bailey CS, Higgins RJ. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: A retrospective study. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188:414-417.
19. Daniel GB, Twardock AR, Tucker RL, Shull R. Brain Scintigraphy. *Progress Vet Neurol* 1992;3:25-34.
20. Tucker RL, Gavin PR. Brain Imaging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:735-758.
21. Thomas WB, Sorjonen DC, Hudson JA, Cox NR. Ultrasound-guided brain biopsy in dogs. *Am J Vet Res* 1993;54:1942-1947.
22. Steiss JE, Cox NR, Krecht D. Electroencephalographic and histopathologic correlations in 8 dogs with intracranial mass lesions. *Am J Vet Res* 1990;51:1286-91.
23. LeCouteur RA, Fike JR, Cann CE, Pedroia VG. Computed tomography of brain tumors in the caudal fossa of the dog. *Vet Radiol* 1981;22:244-251.
24. Kraft SL, Gavin PR. Intracranial Neoplasia. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999;14:112-123.
25. Turrel JM, Fike JR, LeCouteur RA, Higgins RJ. Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188:851-856.
26. Fike JR, LeCouteur RA, Cann CE, Pflugfelder CM. Computerized Tomography of Brain Tumors of the Rostral and Middle Fossas in the Dog. *Am J Vet Res* 1981;42:275-281.
27. Harari J, Moore MM, Leathers CW, Roberts GD, Gavin PR. Computed Tomographic-Guided, Free-Hand Needle Biopsy of Brain Tumors in Dogs. *Prog Vet Neuro* 1993;4:41-44.
28. Bayens-Simmonds J, Purcell TP, Nation NP. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of central vestibular disease. *Can Vet J* 1997;38:38.

29. Long SN, Anderson TJ, Long FHA, Johnston EJ. Evaluation of rapid staining techniques for cytologic diagnosis of intracranial lesions. *Am J Vet Res* 2002;63:381-6.
30. Platt SR, Alleman AR, Lanz OI, Chrisman CL. Comparison of Fine-Needle Aspiration and Surgical-Tissue Biopsy in the Diagnosis of Canine Brain Tumors. *Vet Surg* 2002;31:65-69.
31. Vernau KM, Higgins RJ, Bollen AW, Jimenez DF, Anderson JV, Koblik PD, LeCouteur RA. Primary Canine and Feline Nervous System Tumors: Intraoperative Diagnosis Using the Smear Technique. *Vet Pathol* 2001;38:47-57.
32. Vandeveld M, Fankhauser R, Luginbühl H. Immunocytochemical Studies in Canine Neuroectodermal Brain Tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;66:111-116.
33. Bagley RS. Diseases of the Brain. In: Wheeler SJ, editor. *Manual of Small Animal Neurology* 2<sup>nd</sup> ed. Cheltenham, UK: British Small Animal Veterinary Association, 1995:112-124.
34. Nyska A, Shamir MH, Harmelin A, Sandbank J, Waner T. Intracranial Gangliocytoma in a Dog. *Vet Pathol* 1995;32:190-192.
35. Steinberg H, Galbreath EJ. Cerebellar Medulloblastoma with Multiple Differentiation in a Dog. *Vet Pathol* 1998; 35:543-6.
36. Katayama K, Kuroki K, Uchida K, Nakayama H, Sakai M, Mochizuki M, Nishimura R, Sasaki N, Doi K. A Case of Canine Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *J Vet Med Sci* 2001;63:103-105.
37. Braund KG, Ribas JL. Central Nervous System Meningiomas. *Comp Cont Ed* 1986;8:241-248.
38. Cobb MA, Husain M, Anderson BJ, Al-Mefty O. Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. *J Neurosurgery* 1996;84:85-90.
39. Kusewitt DF, Rosenthal RC, Thilsted JP. Meningeal Sarcomatosis in a Dog. *Vet Pathol* 1980;17:646-648.
40. Hare WR. Primary suprasellar germ cell tumor in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1993;203:1432-1433.
41. Ihle SL. Pituitary Corticotroph Macrotumors: Diagnosis and Treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27:287-297.
42. Hawkins KL, Diters RW, McGrath JT. Craniopharyngioma in a Dog. *J Comp Pathol* 1985;95:469-474.
43. Howard-Martin M, Bowles MH. Intracranial dermoid cyst in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1988;192:215-216.



44. Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. Analysis of Survival in a Retrospective Study of 86 Dogs with Brain Tumors. *J Vet Intern Med* 1991;5:219-226.
45. Hopkins AI, Meeks JC. Surgical Approaches and Techniques in the Management of Brain Tumors. In: Bojrab MJ, editor. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1998.
46. Shores A. Intracranial Surgery. In: Slatter D editor. Textbook of Small Animal Surgery Vol. 1 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1993:1122-1135.
47. Niebauer GW, Dayrell-Hart BL, Speciale J. Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198:89-95.
48. Feder BM, Fry TR, Kostolich M, Bartels KE, Bahr RJ, Mandsager RE, Paranjpe M, Ewing PJ, Schoenhals J. Nd:YAG laser cytoreduction of an invasive intracranial meningioma in a dog. *Progress Vet Neuro* 1993;4:3-9.
49. McNiel EA, LaRue SM. Principles of Adjunctive Radiation Therapy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:33-37.
50. Moore AS. Radiation Therapy for the Treatment of Tumours in Small Companion Animals. *The Vet J* 2002;164:176-187.
51. Spugnini EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL. Primary radiation of canine intracranial masses. *Vet Radiol Ultrasound* 2000;41:377-380.
52. Lester NL, Hopkins AL, Bova FJ, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Chrisman CL. Radiosurgery using a stereotactic headframe system for irradiation of brain tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*;2001:1562-1567.
53. Dimski DS, Cook JR. Carmustine-Induced Partial Remission of an Astrocytoma in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990;26:179-182.
54. Fulton LM, Steinberg HS. Preliminary Study of Lomustine in the Treatment of Intracranial Masses in Dogs Following Localization by Imaging Techniques. *Seminars Vet Med Surg (Small Anim)* 1990;5:241-245.
55. Willard MD, Tvedten H, Turnwald GT. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company, 1999.
56. Nelson RW, Couto CG. Small Animal Internal Medicine. St. Louis, USA: Mosby, Inc., 1998: 775-792.
57. DiBartola SP. Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, 2000: 217, 247-248.

58. Koestner A. **Histological classification of tumors of the nervous system of domestic animals.**  
In: Schulman FY, editor. **World Health Organization Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. 2<sup>nd</sup> Series, Volume 5.** Washington, USA: Armed Forces Institute of Pathology, 1999:17-21.