



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE (TVT)
ATÍPICO EN EL PERRO, PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.**

TESINA QUE PRESENTA

HÉCTOR BRANDON PATIÑO TORRES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR

MVZ ESP. NORMA AVILÉS TORRES

MORELIA, MICHOACÁN. ENERO DEL 2019.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por la confianza que han depositado en mí, para llegar a este punto tan importante de mi vida, una meta más se ha cumplido, mil palabras no bastarían para agradecerles el apoyo que me brindaron en los momentos más difíciles de mi carrera ya que siempre recibí de ustedes palabras de aliento. Gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo.

A mis hermanas y todos mis familiares por el apoyo que siempre me brindaron día a día en el transcurso de cada año de mi carrera.

A todos mis amigos por su apoyo y formar parte de mi vida, sin ellos el tiempo que duré en la facultad no hubiera sido el mismo.

A mi asesora por sus aportaciones en la elaboración de este trabajo, por brindarme su apoyo, su tiempo y por tener la paciencia para guiarme durante el desarrollo de este caso.

A nuestra profesión que ojalá algún día ocupe el lugar que se merece, además agradezco a mis errores porque me han permitido conocer el placer de corregirlos y me han señalado el duro camino de esta hermosa profesión.

INDICE

I. RESUMEN	7
II. ABSTRACT	8
III. INTRODUCCION	9
IV. TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE CANINO	11
4.1 Antecedentes.....	11
4.2 Sinonimias	12
4.3 Definición.....	13
4.4 Distribución geográfica	13
4.5 Localización y tamaño	14
4.6 Etiología.....	15
4.7 Características citogenéticas y origen del TVT	17
4.8 Características citopatológicas	18
4.9 Características histopatológicas	20
4.10 Inmunobiología	21
4.11 Signos	23
4.12 Diagnóstico.....	23
4.13 Tratamiento.....	25
V. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO	28
VI. DISCUSIÓN	43
VII. CONCLUSIONES	47
VIII. REFERENCIAS	48

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	29
Figura 2	30
Figura 3	30
Figura 4	31
Figura 5	32
Figura 6	33
Figura 7	33
Figura 8	33
Figura 9	34
Figura 10	34
Figura 11	35
Figura 12	35
Figura 13	36
Figura 14	36
Figura 15	37
Figura 16	37
Figura 17	38
Figura 18	38
Figura 19	38
Figura 20	39
Figura 21	39
Figura 22	39
Figura 23	40
Figura 24	40
Figura 25	40

I. RESUMEN

Se describe el caso de una perra de 7 meses de edad, criolla, entera, la cual al momento de llegar a consulta presentaba múltiples lesiones nodulares diseminadas en todo el cuerpo, algunas eran pequeñas masas ya ulceradas como las que presentaba en la cavidad oral y en ambos tercer parpados, las lesiones subcutáneas eran masas firmes, lobuladas, desplazables, sin dolor a la palpación y presentaban diámetros variables que iban desde los 2 hasta los 13 cm. Se tomaron muestras para citología de varias regiones las cuales revelaron una población uniforme de células redondas u ovaladas, con citoplasma basófilo y finamente vacuolado, también se observaron nucléolos prominentes con moderada anisonucleolisis y abundantes eritrocitos. El diagnóstico citológico fue tumor venéreo transmisible (TVT) en una fase de crecimiento progresivo. Por lo que se sabe este no es el primer informe de TVT multicéntrico natural en una perra prepuber, se especula que la transmisión de células neoplásicas ocurrió durante el parto o en el transcurso de la lactancia por el comportamiento social maternal entre las perras, ya que después de ser destetada no tuvo contacto con ningún otro perro, solamente con una hermana de la misma camada, pero ella no presentaba ningún cambio significativo. Debido a la presentación clínica atípica, el estado corporal y la inmunosupresión de la paciente, su respuesta al tratamiento con sulfato de vincristina, no fue exitoso ya que empeoró y tuvo que ser eutanasiada. Durante la necropsia se observaron múltiples masas en todo el cuerpo, se tomaron muestras de diferentes órganos mismos que fueron enviados a histopatología, confirmando que la paciente presentaba TVT sistémico.

Palabras Clave: lesiones, nodulares, multicéntrico, atípica, inmunosupresión.

II. ABSTRACT

The case of a seven month old bitch is described, creole, whole, who at the time of arrival had multiple nodular lesions disseminated throughout the body, some were small masses already ulcerated as those presented in the oral cavity and in both third eyelids, the subcutaneous lesions were firm, lobulated, displaceable masses with no pain on palpation and had variable diameters ranging from two to thirteen centimeters. Samples were taken for cytology of several regions which revealed a uniform population of round or oval cells, with basophilic and finely vacuolated cytoplasm, prominent nucleoli with moderate anisonucleolysis and abundant erythrocytes were also observed. The cytological diagnosis was transmissible venereal tumor (TVT) in a phase of progressive growth. As far as is known this is not the first report of natural multicentric TVT in a prepuber bitch, it is speculated that the transmission of neoplastic cells occurred during childbirth or in the course of breastfeeding because of maternal social behavior among bitches, since after being weaned she had no contact with any other dog, only with a sister of the same litter, but she didn't present any significant change. Due to the atypical clinical presentation, the body condition and the immunosuppression of the patient, her responses to the treatment with vincristine sulfate was not successful as it worsened and had to be euthanized. During the necropsy multiple masses were observed throughout the body, samples were taken from different organs that were sent to histopathology, confirming that the patient had systemic TVT.

III. INTRODUCCION

El tumor venéreo transmisible (TVT), también conocido como sarcoma canino transmisible, tiene una distribución mundial y surgió hace miles de años, es una neoplasia de células redondas contagiosas que se pueden trasplantar durante el coito por medio de células neoplásicas viables intactas ya que hay abrasiones extensas y sangrado de la vagina y mucosa del pene, facilitando así el trasplante del tumor como un aloinjerto celular que causa una ruptura de la barrera del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), y el tumor se convierte en autónomo lo que quiere decir que se comporta como un parasito. Este tipo de tumor se desarrolla en el perro aunque puede afectar a otros miembros de la familia de los canidos como zorros, coyotes y lobos (Mukaratirwa & Gruys, 2003).

La enfermedad del tumor facial del demonio de Tasmania (DFTD, por sus siglas en inglés) y el tumor venéreo transmisible (TVT) son los únicos cánceres conocidos de origen natural que se pueden transmitir en forma clonal (Murchison, 2008).

Su tamaño puede ser, desde un pequeño nódulo de 5 mm, hasta una masa de 10 cm o mayor; su apariencia es la de una masa blanda, friable y multilobulada, con forma de coliflor, sangrante, de color rosado, que puede estar ulcerada e infectada y, en muchos casos, con aspecto necrótico. El signo más importante es la exudación sanguinolenta o el sangrado prepucial o vaginal (Martínez, et al., 2002).

La progresión de este tumor es única porque sigue un patrón de crecimiento predecible. En los casos naturales y experimentales, el patrón de crecimiento incluye fase de crecimiento progresivo, fase estática y fase de regresión, y esto es seguido por inmunidad al trasplante en adultos inmunocompetentes, mientras que en perros y cachorros inmunocomprometidos o estresados, el curso natural puede ser más

agresivo y producir metástasis (Fenton & Yang, 1988). Aunque la mayoría de los casos reportados de metástasis en realidad son mecánicos por extensiones de crecimiento o trasplante a la piel, cérvix y útero (Eze, et al., 2007).

La localización más frecuente del tumor en machos va desde la raíz del pene hasta el bulbo del glande y en hembras en el antro vulvar, justo en la conjunción de la vagina y el vestíbulo, ocurriendo exudación sanguinolenta cuyos signos han sido confundidos con el celo o con afecciones como cistitis o uretritis. Sin embargo, se ha diagnosticado también en zonas extra genitales como piel, cara, vías nasales, cavidad oral e interior y contorno de los ojos; también se ha encontrado en bazo, hígado, cerebro y pulmones, lo que indica su capacidad de implantación y metástasis (Martínez, et al., 2002).

El diagnóstico clínico presuntivo del TVT se orienta por su morfología macroscópica, localización, secreciones y por la anamnesis; el diagnóstico definitivo se establece mediante citología o biopsia (Raskin & Meyer, 2001). El tratamiento más efectivo es la quimioterapia y la droga que se utiliza con mejores resultados es el sulfato de vincristina, el cual se indica semanalmente en dosis de 0,5 a 0,7 mg/m² de superficie corporal o 0.25 mg/kg. La involución de las lesiones es gradual, aunque particularmente significativa al comienzo del tratamiento. La remisión completa se consigue después de 6 a 8 terapias y ocurre en más del 90 % de los casos tratados (Sota, et al., 2004).

El presente trabajo tiene como objetivo la descripción de la presentación clínica, el tratamiento y el resultado de una perra con TVT extra genital asociado con células neoplásicas circulantes, la hipótesis es que la ruta hematógica pudo haber sido el modo principal de transmisión metastásica en este caso.

IV. TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE CANINO

4.1 Antecedentes

El tumor tiene más de 6000 años de antigüedad y quizás se originó cuando los perros fueron domesticados. La fecha de aparición del TVT junto con la estructura de su árbol filogenético y la evidencia de los alelos tipo lobo y perro asociados con la domesticación es compatible con la posibilidad de que el TVT surgido por vez primera dentro de una población aislada genéticamente (Rebbeck, et al., 2009).

Se tiene conocimiento de que el primer registro conocido de TVT fue en 1810 cuando fue descrito por un veterinario de Londres como “un estado ulceroso, acompañado de una excrecencia fungosa” que surge en “órganos afectados en generación” (Blaine, 1810). Posteriormente en 1876, fue descrito por el veterinario ruso M.A. Novinsky (1841–1914), quien demostró que el tumor podía ser trasplantado de un huésped susceptible a otro por inoculación de células tumorales (Richardson, 1981).

Después en 1888 Wehr siguió describiendo esta patología y en 1905 Sticker realizó la traducción del trabajo de Novinsky y debido a ello, al neoplasma se le conoce en Europa como tumor de Sticker (Kirk, 1966). El hallazgo de inclusiones citoplasmáticas en las células tumorales hizo que esta neoplasia fuera atribuida a un agente viral por algunos autores (Cockrill & Beasley, 1975). No obstante, el tumor no puede ser transmitido por extractos de células libres (Bradley, 1996).

Se sabe que en México existe desde principios del siglo XX aunque con baja frecuencia, pero en el periodo de 1985 a 1987 comenzó a aumentar el número de

perros afectados manteniéndose este incremento hasta la fecha (Morales & Gonzales, 1995).

4.2 Sinonimias

A través del tiempo ha recibido diferentes denominaciones. Se le conoce como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfossarcoma transmisible, tumor adhesivo (Tella, et al., 2004), linfossarcoma de Sticker (Romairone & Cartagena, 2014), condiloma canino, tumor de Sticker, sarcoma de Sticker (Park, et al., 2006), linfossarcoma venéreo, tumor transmisible de células reticulares (Philippe & Fan, 2007), tumor adhesivo, sarcoma venéreo transmisible, tumor venéreo infeccioso, linfossarcoma trasplantable (Kabuusu, et al., 2010).

4.3 Definición

Es una enfermedad neoplásica reticuloendotelial que se transmite a través del coito, por lo que es común encontrarlo en los genitales externos (Nak, et al., 2005), pero también puede ser diseminado a través del comportamiento social, como el olfateo o lamido de los genitales (Ogilvie & Moore, 2008), o se pueden presentar implantaciones extra genitales, producto de mordeduras o rascado (Flores, et al., 1992), afecta principalmente a los perros, aunque puede ser transmitida experimentalmente a lobos, chacales, coyotes y zorros. (Murgian, et al., 2006).

Es considerado como un tumor maligno desde el punto de vista histológico y benigno por su comportamiento clínico (Boscos, 1988). Pertenece al grupo denominado tumor de células redondas junto con los mastocitomas, histiocitomas, linfosarcomas (Flores, et al., 1992), linfomas, tumores de células plasmáticas, tumores hepatoides (también pueden parecer epiteliales) y tumores anaplásicos de cualquier tipo (North & Banks, 2009).

4.4 Distribución geográfica

El TVT se encuentra distribuido por el mundo, principalmente en zonas urbanas tropicales, sub-tropicales o templadas como el sur de Estados Unidos de América, sureste de Europa, centro y sur de América, Japón y partes de África (Pineda, et al., 2010).

Es un problema grave en todo el mundo (Moulton, 1978), pero tiene una alta prevalencia en ciudades de países en desarrollo con gran densidad de habitantes, en donde existe una alta concentración de perros (Scott, et al., 2002), que están en contacto íntimo entre sí, como perros callejeros o ferales (Cangul, 2003).

Esta neoplasia es de alta incidencia en perros (54 a 64 %), el 72% de ellos son adultos con una edad promedio de 4-5 años, su presentación está íntimamente relacionada con la actividad reproductora (Pires & Seixas, 2003).

4.5 Localización y tamaño

La localización más frecuente en machos es desde la raíz del pene hasta el bulbo del glande, y en hembras en el antro vulvar, justo en la conjunción de la vagina y el vestíbulo (Grandez, et al., 2011). Puede ser una masa solitaria o múltiple con alo transparente en forma natural, multilobulada, de color rosado (Ortega, et al., 2003), de apariencia coliforme, con pedículos estrechos o amplios implantados y diseminados en la mucosa prepucial, antrovulvar y del vestíbulo vaginal (Ferreira De La Cuesta, 2003).

Su tamaño va desde un pequeño nódulo de 5 mm, hasta una masa de 10 cm o mayor (Raskin & Meyer, 2001), casi siempre residen en genitales externos como masas firmes, blandas o friables, proclives a la ulceración y el sangrado. La infección bacteriana secundaria puede seguir a la invasión más profunda de la mucosa, con la resultante exudación serosanguinolenta o hemorrágica pura (Ogilvie & Moore, 2008). Puede haber deformación genital, incluyendo tumefacción marcada y ulceración, en ocasiones produciendo disuria o debilidad (Boscós, 1988).

4.6 Etiología

El TVT se transmite sexualmente, mediante transferencia e implantaciones de células neoplásicas exfoliadas intactas de un animal a otro. La implantación tumoral requiere una mucosa genital receptora previamente lesionada, como ocurre en el coito (Park, et al., 2006), constituyendo un aloinjerto natural (Ortega, et al., 2003).

Otras formas de transmisión son el olfateo y el lamido que permiten la implantación de las células tumorales en zonas extra genitales como vías nasales (Levy, et al., 2006), cavidad oral (Rodrigues, et al., 2001), piel (Marcos, et al., 2006), ojo y conjuntiva (Ferreira, et al., 2000), región perianal y escroto (Ortega, et al., 2003). También puede ser encontrado en nódulos linfáticos, bazo y pulmón (Chiti & Amber, 1992). Así mismo se han reportado casos de implantación extra genital primaria sin compromiso genital previo (Marcos, et al., 2006).

Como se ha mencionado la enfermedad metastásica es poco habitual y se presenta en menos del 5% de los casos, sobre todo en perros inmunosuprimidos, cachorros inoculados con el tumor (Ogilvie & Moore, 2008), o en animales con más de 2 meses con persistencia de esta patología (Moulton, 1990).

El TVT presenta bajo potencial metastásico, es por eso que la presencia de células neoplásicas en tejidos distintos al genital es poco frecuente (Grandez, et al., 2011). Por lo que las metástasis localizadas en pulmones, vísceras abdominales (Park, et al., 2006) y en el sistema nervioso central son raras (Kangasniemi, et al., 2004).

Cruz, et al. (1998), estudiando 2062 biopsias de neoplasias en tracto reproductivo encontraron que esta neoplasia se presentó con mayor frecuencia en vagina 64.6 % y en vulva 55%.

El tumor aparece 15 a 60 días después de la implantación, puede crecer en forma lenta e imprescindible durante años o ser rápidamente invasivo y eventualmente transformarse en malignos y formar metástasis (Lombard & Cabanie, 1968). Las lesiones iniciales son de color rosa superficial a rojo y de 1 a 3 mm de diámetro. Luego, múltiples nódulos se fusionan formando masas más grandes, estas pueden tener un diámetro de 5.7 cm, que luego progresan a mayor profundidad en la mucosa como lesiones subcutáneas multilobulares con diámetros que pueden superar los 10 a 15 cm (Hoque, 2002).

Se han hallado distintos tipos de células en las diferentes fases de crecimiento tumoral. En el caso de tumores en fase de crecimiento progresivo, las células son redondas y con microvellosidades, mientras que cuando están en la etapa de regresión las células presentan forma fusiforme (Couto & Moreno, 2013). Estos tumores suelen ser benignos en machos, pero en hembras a menudo dan metástasis a nódulos linfáticos regionales, por lo cual se deduce que podrían tener sensibilidad hormonal (Yang, et al., 1991).

Se ha demostrado que el sistema inmunológico del huésped tiene un papel importante inhibiendo el crecimiento del tumor y las metástasis (Cohen, 1985). En perros adultos normales, el TVT es infiltrado por linfocitos T, que segregan sustancias responsables de la regresión tumoral, al inducir diferenciación celular y regresa luego de aproximadamente 2 a 4 meses de crecimiento progresivo (Yang, et al., 1991).

4.7 Características citogenéticas y origen del TVT

El origen celular del TVT no está bien definido, pero los estudios inmunohistoquímicos indican que las células neoplásicas redondas no diferenciadas pueden ser de origen reticuloendotelial o histiocítico (Liao, et al., 2003).

Citogenéticamente el TVT se caracteriza por 58 a 59 cromosomas, de estos 13 a 17 son metacéntricos y 42 cromosomas son acrocéntricos, difiriendo de los 78 cromosomas y 2 cromosomas acrocéntricos de un perro normal (Wright, et al., 1970).

Posee elementos nucleares largos entremezclados de ADN repetido entremezclado o LINE-1 que son considerados como retroposones no virales hallados en todos los mamíferos (Choi & Kim, 2002). Las células del TVT canino poseen secuencias LINE-1 desde la región 5' hasta el primer exón del oncogén c-myc (Amariglio, et al., 1991).

El cariotipo del tumor es aneuploico y la inserción LINE-1 cerca del c-myc ha sido encontrada en todos los tumores examinados y puede ser utilizado como un marcador diagnóstico para confirmar que el tumor es un TVT (Murgia, et al., 2006).

Katzir et al., (1985), encontraron que el oncogén c-myc fue rearrreglado en este tumor debido a la inserción ascendente del gen de un elemento de ADN repetitivo de 1,5-kbp que pertenece a la familia LINE.

Además, evaluando muestras de TVT de diferentes países, Amariglio et al., (1991) encontraron que la integración del mismo genoma LINE es el mismo nucleótido del c-myc en los TVT's estudiados indicando que los genes rearrreglados no son solo similares sino idénticos, este hallazgo soporta fuertemente la hipótesis de que todos

los TVT's caninos se originaron de una sola célula tumoral, identificada en un lobo de cerca de 2000 a 2500 años atrás (Vázquez, et al., 2008).

Vásquez et al., (2008) han demostrado que esta mutación pudo ser adquirida en un estadio tardío del origen clonal del TVT. Además, argumentan que dada la alta mutabilidad de este gen se pueden generar diversas variantes genéticas del TVT en diferentes partes del mundo.

4.8 Características citopatológicas

La citología debe de ser el método de elección para el diagnóstico de sospecha de TVT, ya que la técnica es económica, mínimamente invasiva e indolora y produce una distorsión mucho menor de la morfología celular que las muestras de biopsia fijadas en formalina (Bassani, et al., 2003).

Tanto las neoplasias genitales como las extra-genitales presentan células redondas características con distintos bordes citoplasmáticos. Los núcleos son de forma redonda a ovalada y a menudo contienen figuras mitóticas, con aglutinación de cromatina y de uno a dos nucléolos prominentes; el citoplasma es levemente acidófilo, finamente granular y las células muestran anisocariosis, anisocitosis, hiper cromasia o macrocariosis nuclear (Gonzales, et al., 2000; Denicola, et al., 2007). Sin embargo, según Tella, et al., (2004) quizás el hallazgo citológico más sorprendente sea la presencia de múltiples vacuolas citoplasmáticas claras.

Las muestras citológicas de TVT son generalmente multicelulares y contienen células redondas u ovaladas que varían entre 14 y 30 μ de diámetro, con bordes citoplasmáticos bien delimitados. El núcleo, redondo u ovalado, con frecuencia es excéntrico, de tamaño variable, con cromatina rugosa y granular y con uno o dos

nucléolos prominentes y la proporción de núcleo a citoplasma es relativamente alta (Amaral, et al., 2007).

De acuerdo con Varaschin, et al., (2001), el TVT se basa en el tipo de célula predominante como de tipo linfoide, plasmocitoide o mixto. El tipo de tumor linfoide incluye predominantemente células con una morfología redondeada, citoplasma escaso y finamente granular, la presencia de vacuolas y núcleos redondos con cromatina gruesa y la presencia de uno o dos nucléolos evidentes.

En los tumores plasmocitoides, la mayoría de las células tienen una morfología ovoide, una relación de núcleo citoplasma relativa más pequeña y núcleos localizados excéntricamente, mientras que el tipo mixto de tumor muestra una celularidad mixta (Amaral, et al., 2004).

Muchas veces el aspecto celular puede variar entre el tumor primario y la metástasis y es indicativo de la proliferación de células tumorales (Stockmann, et al., 2011). Los cuerpos apoptóticos también se observan mediante examen citológico y están presentes en cantidades más altas en la fase de regresión (Santos, et al., 2005).

Además en la citología se pueden observar células inflamatorias como linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos, independientemente de la etapa del desarrollo neoplásico (Stockmann, et al., 2011).

4.9 Características histopatológicas

Histológicamente, las células del TVT son redondas, ovoides o poliédricas, arregladas en masas compactas, entrelazadas por un estroma vascular delicado, posee un núcleo único, hipercromático, central grande y basófilico; cromatina condensada marginal y uno o dos nucléolos prominentes (Santos, et al., 2001). Las figuras mitóticas son observadas de 6 a 8 por campo (Rogers, 1997). Se observan hileras de células similares a macrófagos (White, 1991), con citoplasma azul claro (Santos, et al., 2001), o ligeramente eosinófilo (Bastan, et al., 2008) o baso-eosinófilo (Thangathurai, et al., 2008), finamente granular y múltiples vacuolas claras distintas y pequeñas, siendo baja la relación núcleo/citoplasma (Santos, et al., 2001). En pocos casos las vacuolas no están presentes.

Las células tumorales generalmente están dispuestas radialmente alrededor de la sangre, los vasos linfáticos y tienen una alta proporción de núcleo a citoplasma con un núcleo redondo además de cromatina que va desde los nucléolos delicados a gruesos y prominentes con vacuolas citoplasmáticas (Park, et al., 2006). Estas células contienen una gran cantidad de citoplasma que es ligeramente acidófilo con límites mal definidos (Mukaratirwa & Gruys, 2003). También hay con frecuencia una infiltración de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos que sugieren un papel del control mediado por el sistema inmunitario (Tella, et al., 2004).

Las células componentes crecen en masas compactas o en láminas confluentes, a veces, sin embargo, crecen enfiladas, cuerdas, o sueltas en un delicado estroma. A medida que aumenta la masa tumoral, las células se compactan y tienen una forma irregular y aparecen fibroblastos, tal vez una indicación de la transformación de las células tumorales (Calvet, 1983).

4.10 Inmunobiología

Después de la transmisión a un huésped susceptible, el TVT crece progresivamente durante 4-6 meses y luego generalmente regresa espontáneamente (Chu, et al., 2001). Aunque, en la mayoría de los casos la neoplasia regresa espontáneamente en 6 meses (Catone, et al., 2003). Aun cuando otros autores, (Das & Das, 2000), argumentan que la regresión espontánea ocurre dentro de los 3 meses de implantación del tumor y que la oportunidad de auto regresión es remota en TVT's naturales si la edad está por encima de los 9 meses. Sin embargo, la regresión espontánea completa del tumor se presenta gracias a la formación de inmunoglobulina G (IgG) después de un periodo de 40 días de crecimiento tumoral (Cohen, 1985).

La regresión espontánea de TVT puede ser causada por respuesta humoral e inmunocelulares contra TVT (Fenton & Yang, 1988) y sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Hsiao, et al., 2002). Durante la fase de progresión (fase P) cuando la masa tumoral crece continuamente, el TVT expresa cantidades muy pequeñas de moléculas de MHC debido a la falta de b2-microglobulina (Cohen, et al., 1984). Durante la regresión tumoral (fase R), ya que disminuye de tamaño, el TVT aumenta la expresión de moléculas de MHC (Hsiao, et al., 2002), que puede aumentar la susceptibilidad citotóxica de células TVT a linfocitos infiltrantes de tumor o linfocitos periféricos de la sangre. En otros estudios, el número de células en forma de huso aumentó durante la regresión del TVT, lo que sugiere que estas células se encontraban en etapa de transición en la diferenciación de fibroblastos (Kennedy, et al., 1977).

Algunos autores argumentan que la regresión espontánea del TVT es poco común en casos de ocurrencia natural, bien sea genital o extra genital (Papazoglou, et al., 2001). Si bien se ha determinado que la inmunidad juega un rol importante en el control de la

enfermedad, se debe emplear la quimioterapia como medida de control (Pérez, et al., 1998).

La apoptosis es un evento común en el TVT el cual está relacionado con su regresión debido principalmente a isquemia y liberación de citosinas como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), perforinas y granzimas. No obstante, la apoptosis también es evidente cuando los tumores están en crecimiento y que en ambos estados es altamente dependiente del gen p53 (Santos, et al., 2008).

Las células del TVT son capaces de evadir la respuesta inmune del hospedero, limitando la expresión de moléculas MHC tipo 1 e inhibiendo las de MHC tipo 2 a través de la secreción de factores inhibitorios como TGF-B1 (factor de crecimiento transformante beta 1) e interleucina 6 (Von Holdt & Ostrander, 2006).

Algunos estudios sugieren que anticuerpos anti-TVT son dirigidos contra antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II (Cohen, 1985). Adicionalmente, ha sido determinado que las células del TVT carecen de microglobulina β 2 de superficie, la cual es requerida para la expresión de antígenos MHC clase I ya que participa en la estabilización de la estructura (Tizard, 2009). La expresión de antígenos MHC clase II sería compatible con el origen reticuloendotelial probable del tumor (Rogers, 1997).

4.11 Signos

Los signos asociados con el tumor varían según la localización de los tumores para el caso de los perros con localización genital tienen una descarga hemorrágica, que puede ser confundida con otras afecciones como uretritis, cistitis o prostatitis y particularmente en el caso de las hembras se puede confundir con el estro (Mello, et al., 2005).

Para los casos con localización extra genital, el diagnóstico clínico suele ser más difícil porque los TVT causan una variedad de signos dependiendo de la localización anatómica, por ejemplo, estornudos, epistaxis, epifora, halitosis, pérdida de dientes, exoftalmos, bultos en la piel, deformación facial u oral, junto con agrandamiento de los nódulos linfáticos regionales (Rogers, 1997).

4.12 Diagnóstico

El diagnóstico clínico presuntivo del TVT a menudo se basa en la combinación de factores epidemiológicos (perro joven a adulto de mediana edad que vive en una región endémica y que tiene actividad sexual) y la ubicación del tumor, también se orienta por su morfología macroscópica, localización, secreciones y por la anamnesis (Raskin & Meyer, 2001).

El diagnóstico definitivo de TVT, se basa en el examen físico y se establece con los hallazgos de la biopsia, pero las improntas de la superficie lesionada permiten caracterizar al TVT (Ogilvie & Moore, 2008). Generalmente también se puede llegar al diagnóstico a partir de citología por frotis de impresión o citología por aspirado con aguja fina (Santos do Amaral, et al., 2007).

La citología por frotis de impresión es preferible a la biopsia para establecer el diagnóstico de TVT porque es mínimamente invasiva, económica y altamente sensible (Varughese, et al., 2012). También hay menos distorsión celular con citología que con muestras de biopsia fijadas con formalina. La histopatología, inmunohistoquímica y microscopía electrónica también se pueden usar para establecer el diagnóstico de TVT (Das & Das, 2000) y diferenciarlo de otros tumores de células redondas (Ibrahim & Porter, 2012).

Las células TVT caninas poseen de 57 a 64 cromosomas (promedio de 59), en contraste con las 78 normales en células somáticas caninas (Mello, et al., 2005). Este hallazgo en microscopía electrónica puede usarse para ayudar a respaldar el diagnóstico de TVT cuando este se cuestiona. Una observación interesante en animales que sufren TVT es que desarrollan policitemia, por lo tanto esto puede ser diagnosticado (Withrow & McEwen, 1996).

Una inserción larga de elementos nucleares intercalados (LINE) se encuentra específica y constante en el extremo 5' del gen c-myc de la célula TVT, fuera del primer exón. La secuencia del gen LINE c-myc reorganizado se ha utilizado con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diagnosticar TVT, sin embargo, en las células del TVT, la longitud total del gen LINE insertado no es constante (Liao, et al., 2003).

Los diagnósticos diferenciales incluyen otros tumores de células redondas como histiocitomas, linfoma, tumores y carcinomas de células cebadas poco diferenciados y melanomas amelanóticos (Pereira, et al., 2000).

4.13 Tratamiento

En la actualidad se encuentran diversas alternativas de tratamiento entre los cuales se encuentran: cirugía, radioterapia, inmunoterapia, bioterapia y quimioterapia. La cirugía se ha usado ampliamente para el tratamiento de TVT en masas pequeñas y localizadas, aunque la tasa de recurrencia puede ser tan alta (50 a 68%) en los casos de tumores invasivos grandes (Rogers, 1997), ya que la contaminación del sitio quirúrgico con células TVT puede ser la principal fuente de recurrencia (Boscos & Ververidis, 2004).

Los métodos para prevenir la recurrencia posterior a la cirugía incluyen extirpación junto con cauterización (Hoque, 2002), escisión electro quirúrgica o crioquirúrgica (Rao, et al., 1993) o quimioterapia posterior a la escisión quirúrgica. Por lo que la cirugía no se considera una modalidad efectiva para esta enfermedad (Ogilvie & Moore, 2008).

En cuanto a los estudio de tratamiento mediante inmunoterapia se tienen informes que muestran que el TVT generalizado puede retroceder después de la transfusión de sangre completa o suero de un animal recuperado o después del tratamiento con homogeneización tumoral utilizado como vacuna autóctona (Powers, 1968). Se ha demostrado que la vacuna de parvovirus previene el trasplante experimental cuando la vacuna se inoculó simultáneamente con el tumor (Yang, et al., 1991), pero no se informa el uso sistemático de esta vacuna.

Los activadores de la parainmunidad se administran con la intención de mejorar la reactividad inmune no específica del huésped, y esta inmunidad no específica es a la vez humoral y celular (Mayr, 1981).

El TVT canino es sensible a la terapia radiante, pero debido al riesgo de metástasis, así como también el costo y la limitada disponibilidad, la quimioterapia es el tratamiento más frecuente (Ogilvie & Moore, 2008), efectivo y practico (Nak, et al., 2005).

La droga que se utiliza frecuentemente con mejores resultados es el sulfato de vincristina, la cual se indica semanalmente en dosis de 0,5 a 0,7 mg/m² de superficie corporal. La involución de las lesiones es gradual, aunque particularmente significativa al comienzo del tratamiento. La remisión completa se consigue después de 6 a 8 terapias y ocurre en más del 90 % de los casos tratados (Reis, et al., 2014).

Se alcanza una tasa de curación cercana al 100% en los casos tratados en las etapas iniciales de progresión, especialmente en casos de menos de 1 año de duración, e independientemente de la presencia o no de metástasis. En casos de mayor duración, se requieren períodos más largos de terapia, y la tasa de curación es menor (Boscos & Ververidis, 2004) .

El mecanismo de acción del sulfato de vincristina es que afecta a la mitosis celular por la unión o cristalización de las proteínas microtubulares, estructuras constitutivas del huso mitótico. La vincristina detiene la división celular durante la metafase, en altas dosis el fármaco también puede inhibir la síntesis proteica y de los ácidos nucleicos (Soberano, 2016).

Se pueden esperar efectos secundarios, los agentes citostáticos, como la vincristina, pueden causar mielosupresión y efectos gastrointestinales que producen leucopenia y vómitos en 5 a 7% de los pacientes, la paresia también se ha descrito como un efecto secundario debido a la neuropatía periférica (Withrow & McEwen, 1996).

Se recomienda un conteo completo de glóbulos blancos antes de cada administración. Cuando el recuento de glóbulos blancos es inferior a 4.000 mm³ la administración adicional debe retrasarse de 3 a 4 días y la dosis de vincristina puede reducirse al 25% de la dosis inicial (Calvet, 1983).

La complicación más frecuente del tratamiento con vincristina es la aparición de lesiones tisulares locales causadas por la extravasación del fármaco durante la aplicación IV que da como resultado el desarrollo de lesiones necróticas con costras.

Otros agentes quimioterapéuticos indicados para el tratamiento con TVT incluyen ciclofosfamida (5 mg / kg, PO, durante 10 días como una única terapia farmacológica o administrada en asociación con prednisolona, 3 mg / kg, durante 5 días); también, vinblastina semanal (0.1 mg / kg, IV durante 4 a 6 semanas), metotrexato (0.1 mg / kg, PO, cada dos días) o una combinación de los 3 medicamentos. Sin embargo, no hay una ventaja aparente en la combinación de quimioterapia con respecto al uso de vincristina sola (Singh, et al., 1996).

Los casos resistentes pueden tratarse con doxorrubicina, 30 mg / m², IV, con 3 aplicaciones cada 21 días (Sousa, et al., 2000). Cuando no se puede lograr la desaparición total del tumor mediante quimioterapia, puede ser útil la electrocauterización o la criocauterización (Vermooten, 1987).

Después de la terapia, pequeñas lesiones remanentes pueden desaparecer espontáneamente después de 1 o 2 semanas. En los casos que no se resuelven con la quimioterapia, se ha informado que la radioterapia produce buenos resultados (Boscos & Ververidis, 2004).

V. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El 27 de abril del 2018 ingreso a consulta a la Clínica Veterinaria para Perros y Gatos de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en Morelia Michoacán, una perra entera, criolla, de 7 meses de edad, que presentaba múltiples masas en varias partes del cuerpo.

La paciente fue adoptada a los 2 meses de edad junto con otra perrita de la misma camada, fueron alojadas en la azotea de su hogar, dos meses después comenzaron a notar masas en su cuerpo, pero no eran tan evidentes y a la cachorra solo la veían brevemente al momento de alimentarla, por lo que no le dieron importancia, 1 mes después, comenzaron a notar sus ojos muy rojizos y que había bajado de peso, pero la pérdida de peso la asociaron a que la hermana no la dejaba comer y un mes antes de la consulta notaron deformación de los ojos al estar invadidos por masas.

Al examen físico la paciente se mostraba alerta y responsiva, con frecuencia cardiaca de 94 latidos/minuto, presentaba disnea por taquipnea, temperatura de 38.9 °C, mucosas cianóticas, tiempo de llenado capilar de dos segundos, linfonodos aumentados de tamaño, pulso fuerte y lleno, deshidratación 8%, además presentaba emaciación muscular, un peso de 6 Kg y una condición corporal 1/5.

Durante la exploración física se evidenciaron múltiples masas en varias partes del cuerpo, en los ojos presentaba masas en el tercer parpado ya ulceradas de 2 cm de diámetro, también en la cámara anterior del ojo presentaba masas pequeñas, en la cavidad oral se encontraban pequeñas masas en lengua, paladar y encías.

Además, presentaba 7 masas en la región del cuello, tres masas en el tórax, dos masas en el abdomen, pequeñas masas en la vulva, todas estas a la palpación eran de aspecto firme, lobuladas, desplazables con diámetros distintos que iban desde los 2cm hasta los 13 cm en su eje central y no presentaban dolor a la palpación.



Figura 1. a) Masas en el ojo derecho, la de mayor tamaño es la del tercer parpado además de que se encontraba ulcerada y con masas en la cámara anterior. b) y c) se encontraron múltiples masas en cavidad oral algunas ya ulceradas con un diámetro de .5 cm en promedio. d) Paciente al momento de llegar a la consulta nótese las masas en el tercer parpado bilateralmente las cuales estaban ulceradas además de las múltiples masas que se aprecian en cuello y tórax las cuales tenían un diámetro de hasta 13 cm.

Se le realizaron exámenes hematológicos (hemograma y química sanguínea). Los resultados del hemograma indicaron eritrocitosis transitoria o hemoconcentración, hipoproteinemia, leucocitosis por neutrofilia, desviación a la izquierda por proceso inflamatorio activo y linfopenia. La bioquímica clínica mostro suero hemolizado 2+, hipoglucemia, aumento de AST, aumento de FA, ligera hipoproteinemia, ligera hipocalcemia, ligera hiperfosfemia y acidosis metabólica.

En el estudio radiográfico que se realizó de tórax en su proyección lateral izquierda lateral derecha se observó un patrón pulmonar intersticial nodular, en la región de los lóbulos craneales y caudales, apreciándose también un desplazamiento en dirección dorsal de la tráquea. En la proyección ventro dorsal se corroboró el patrón intersticial antes mencionado y su relación con una metástasis pulmonar.

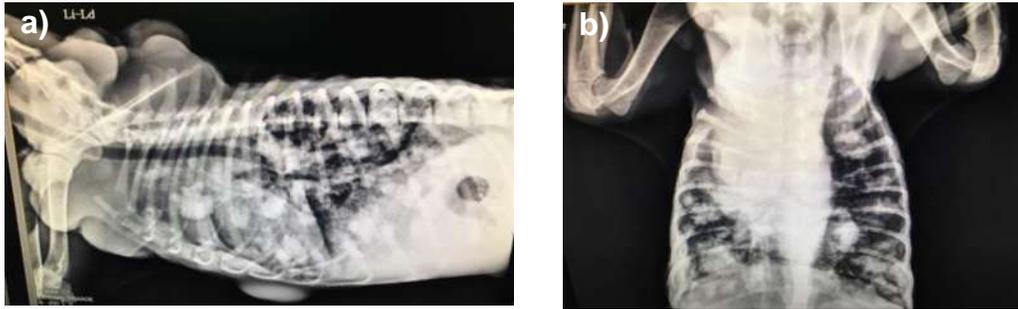


Figura 2. a) Radiografía de tórax en proyección Li-Ld. b) Radiografía de tórax en su proyección V-D.

En el estudio radiográfico de abdomen en su proyección lateral izquierda lateral derecha se observó un incremento de la densidad sobrepuesta en la silueta hepática la cual presenta una pérdida en su forma, tamaño y contorno, con un aparente desplazamiento de las vísceras de la cavidad de la región media hacia la región caudal, además se apreció la distensión de asas intestinales por la presencia de gas. Incidentalmente se observaron dos zonas radiopacas de forma ovalada en la región del abdomen ventral caudal e inguinal, relacionadas a las masas que presentaba externamente en el tejido de la piel. En la proyección ventro dorsal se corroboró lo anterior.

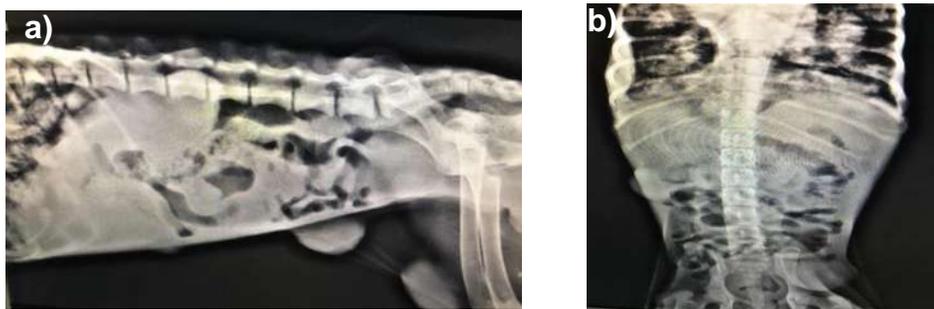


Figura 3. a) Radiografía de abdomen, proyección Li-Ld. b) Radiografía de abdomen en su proyección V-D.

Se le realizó punción con aguja fina e impronta de las masas en piel y ojos para examen citológico, el cual revelo presencia de abundante celularidad, predominando células de aspecto redondo con moderada anisocitosis y anisocariosis, citoplasma basófilo y finamente vacuolado, nucléolos prominentes con moderada anisonucleosis y abundantes eritrocitos. Con la interpretación de la citología, se pudo inferir que el diagnóstico de la paciente correspondía a Tumor Venéreo Transmisible (TVT).

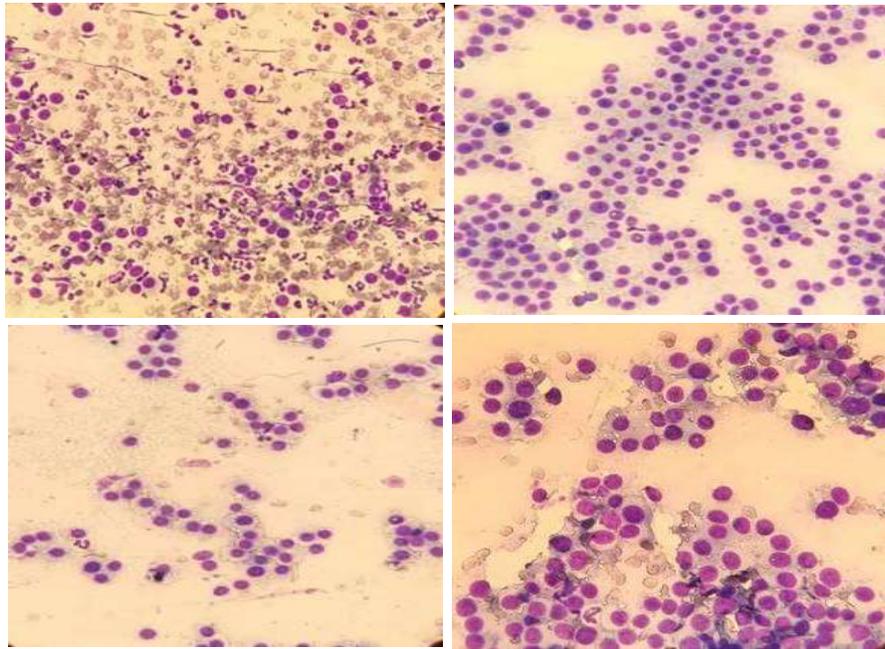


Figura 4. Frotis de distintas muestras de masas, obtenidas por aspiración con aguja fina, vistas bajo el microscopio, con objetivo 100X, con características típicas de tumor venéreo transmisible en una fase de crecimiento progresivo.

Establecido el diagnóstico de TVT y una vez que se estabilizó a la paciente, se platicó con los propietarios comentándoles sobre el tratamiento quimioterapéutico con la finalidad de mejorar la condición física de la perrita, recalcando el pronóstico malo que se tenía y a lo cual los propietarios aceptaron. Como antecedente y haciendo énfasis a que el TVT es transmisible y que debía de haber un origen, comentaron que cuando la perra quedó gestante de la camada de esta perrita siempre tuvo flujo vaginal sanguinolento, fueron 9 los cachorros de esta camada y no supo de alguno que

estuviera enfermo, por lo antes mencionado se le tomo una citología vaginal a la madre dando como resultado TVT y se le dio tratamiento.

Se procedió entonces a iniciar el tratamiento con sulfato de vincristina (0.5 mg/m^2) IV diluido en NaCl 0.9%, además de prednisona () vía oral cada 24 horas, junto con clindamicina (11 mg/kg) cada 12 horas y por su problema respiratorio se le realizaron nebulizaciones con solución salina fisiológica por 5 minutos cada 4 horas. La paciente quedó hospitalizada para evitar contacto con otros perros y controlar la evolución.



Figura 5. Paciente siendo tratada con sulfato de vincristina.

En el segundo día se continuó el tratamiento con clindamicina, prednisona y nebulizaciones con solución salina fisiológica, además de salbutamol PO, durante ese día vomito dos veces y presento diarrea.

Durante el tercer día por haber estado presentando vómitos el día anterior se le aplicó citrato de maropitan (1 mg/kg) SC, junto con su tratamiento, pero por la tarde la paciente empeoro, presentaba sialorrea, diarrea con melena, disnea, pulso débil y frecuencia cardiaca de 30 lpm por lo cual se tomó la decisión de eutanasiarla.

Ese mismo día se realizó la necropsia y los hallazgos fueron los siguientes.

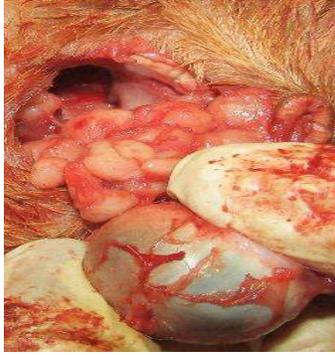


Figura 6. Se encontraron múltiples nódulos dentro de la cámara anterior de los dos ojos que midieron entre 0.3 y 0.6 cm de diámetro. Además, múltiples masas en forma de racimo retrovulvarmente.

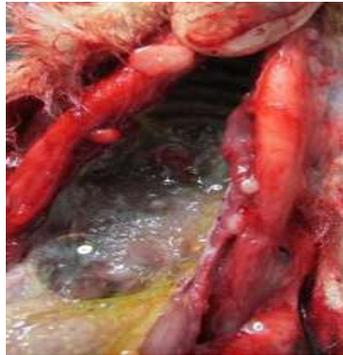


Figura 7. Dentro de la cavidad bucal además de las masas que presentaba en lengua y encías, presentaba también en el paladar duro y blando múltiples masas de 0.2 a 0.5 cm de diámetro, algunas ya se encontraban ulceradas.



Figura 8. En la región ventral en la zona del abdomen se evidenciaron múltiples masas de un diámetro que iba de 0.2 a 0.5 cm de diámetro, las cuales estaban separadas una de las otras por 1 mm.



Figura 9. Al momento de diseccionar las masas de gran tamaño que se habían apreciado al momento del examen físico, debajo de todas ellas se encontraban múltiples nodulaciones, blanquecinas, firmes de superficie lisa, que iban de 0.2 a 0.5 cm de diámetro.



Figura 10. Cuando se retiró la piel se observaron múltiples masas cubriendo la mayor parte de la zona torácica y abdominal, de un color blanquecino, ovaladas, de superficie lisa, consistencia firme, además algunas se encontraban infiltradas entre las fibras musculares y tenían un diámetro variable que iba desde los 0.2 a 1 cm de diámetro en su eje mayor.



Figura 11. Al abrir la cavidad torácica, esta se encontraba completamente cubierta de masas, la morfología normal del mediastino estaba sustituida por completo por nódulos de distintos tamaños, una pieza ovoide, de superficie irregular y de consistencia firme de 5 cm de diámetro se encontraba desplazando la tráquea hacia dorsal, la pared costal, el diafragma y esternón, presentaban múltiples masas de un color rojizo, superficie irregular, firmes al tacto y de diámetros distintos. Al igual los pulmones presentaban múltiples nodulaciones de superficie irregular y de consistencia firme. El corazón, presentaba cerca del ápice un nódulo ovoide de 0.8 cm de diámetro.



Figura 12. En la cavidad abdominal el hígado presentaba nodulaciones en el lóbulo cuadrado y medial derecho de color blanquecino con un alo rojizo. La vesícula biliar se encontraba plétora y con un color verde amarillento, en el mesenterio del intestino delgado se encontraban pequeñas masas blanquecina, irregulares, firmes de un diámetro de 0.1-0.2 cm de diámetro aproximadamente. El bazo tenía pequeñas masas blanquecinas en su cara gástrica. El riñón derecho en su polo caudal tenía un nódulo de 2 cm de diámetro en su eje mayor, de superficie lisa y de color blanquecino.

Se tomaron y enviaron muestras de distintos órganos para histopatología, los cuales eran corazón, cerebro, pulmón, mediastino, musculo temporal, ojos, riñón derecho, hígado, lengua, masa en rodilla derecha, masa en vulva y vagina y masa lateral a la vagina para realizar pruebas histopatológicas.



Figura 13. En la vulva y vestíbulo vaginal se localizaron múltiples nódulos que median entre 0.3 y 1.1 cm de diámetro; eran blancos amarillentos, firmes, de superficie irregular y bien delimitados; algunos internalizaban al corte.

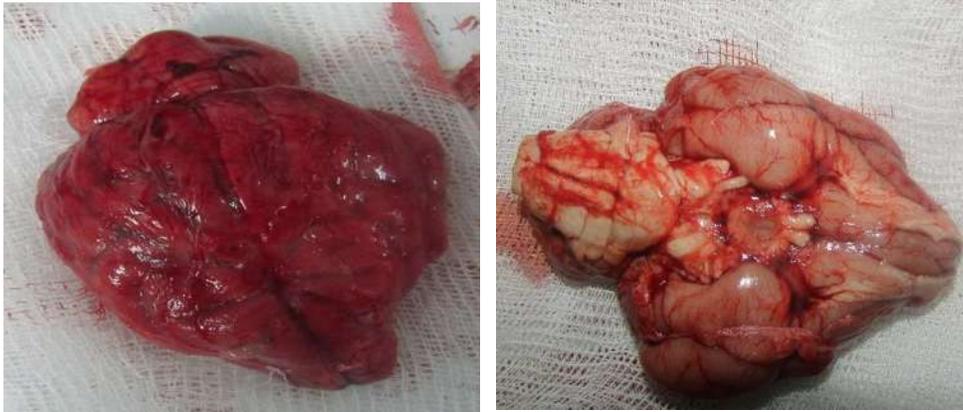


Figura 14. El cerebro midió 8x5 cm. En el hemisferio izquierdo, debajo de las meninges y a nivel de la cisura del cíngulo, se encontró un nódulo metastásico de 0.5 cm de diámetro.

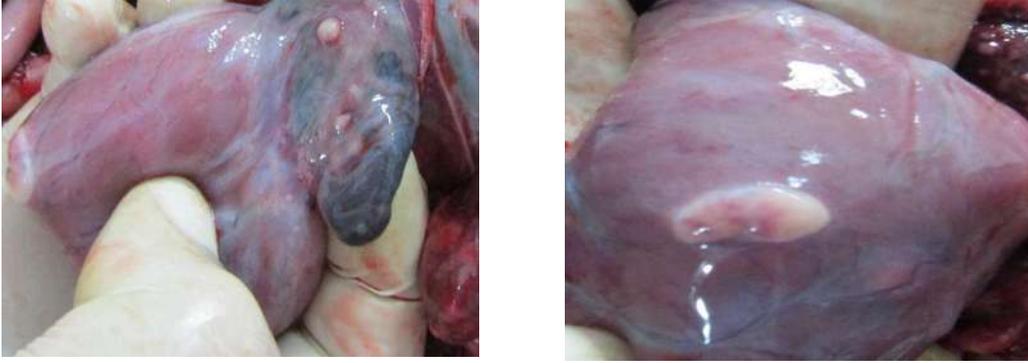


Figura 15. El corazón estaba parcialmente disecado, en el epicardio del ventrículo derecho y cercano al ápice, se encontró un nódulo ovoide de 0.8 cm de eje mayor. Así mismo, en el endocardio de este hemicardio y debajo de la válvula tricúspide había nódulos metastásicos que iban desde 1.1 a 2.4 cm de eje mayor.



Figura 16. La sección remetida de pulmón midió 6.5 x 4.1 cm; era café oscuro y presento múltiples nódulos metastásicos a sobre relieve, que al corte internalizaban al parénquima pulmonar; median entre 0.8 y 1.8 cm de eje mayor.



Figura 17. El nódulo en el mediastino era una pieza ovoide de 4.5 x 3.2 cm, era de gris oscuro, superficie irregular y consistencia firme. Al corte era blanco y multilobulado.



Figura 18. La sección de pleura midió 8x7 cm, era café claro con múltiples nódulos que median entre 0.2 y 1 cm de eje mayor.



Figura 19. Porción de hígado de 4.5x3 cm, era café oscuro y en la superficie presentaba nódulos de 0.5 cm de eje mayor que internalizaban al corte.

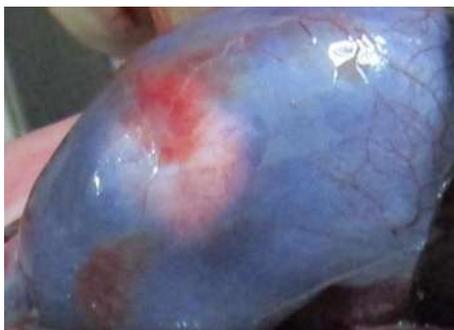


Figura 20. La sección del riñón derecho en un corte transversal que midió 3.5 x 2.4 cm; en uno de sus polos tenía un nódulo metastásico de 1.6 cm de eje mayor.



Figura 21. Un fragmento del músculo temporal midió 2 x 1.1 cm, entre las fibras musculares contenía un nódulo de 0.9 cm de diámetro.



Figura 22. El fragmento de lengua midió 2 x 1.6 cm; en la musculatura se localizó un nódulo de 0.4 cm de eje mayor.



Figura 23. En los ojos uno presentaba estructuras ovoides que emergían del canto lateral del ojo y median en promedio 0.3 cm; en conjunto dicha pieza midió 4.8 x 4 cm. El otro ojo midió 2.5 x 2.1 cm. En ambos ojos se encontraron nódulos metastásicos dentro de la cámara anterior que midieron entre 0.3 y 0.6 cm de diámetro.

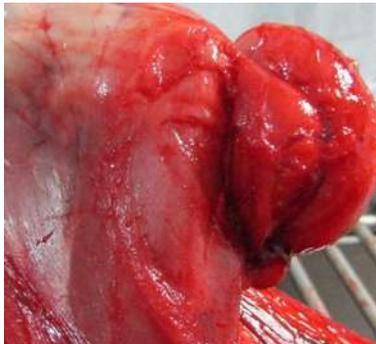


Figura 24. La masa que estaba ubicada en la rodilla derecha era una pieza quirúrgica de crecimiento exofítico, superficie lisa y consistencia firme que midió 4.8 x 2.8 cm. La superficie de corte se observó blanca y discretamente fasciculada.



Figura 25. La masa lateral a la vagina presentaba cuatro piezas quirúrgicas ovoides de características morfológicas similares a las descritas en el nódulo de rodilla derecha, que median entre 2 y 4 cm de eje mayor.

Descripción microscópica.

Vulva y Vagina: infiltrando la mucosa y muscular del órgano, se encontraron nódulos de diámetros variables, bien delimitados, no encapsulados, compuestos por células redondas a poliédricas sostenidas en un estroma fibroso; tenían moderada cantidad de citoplasma pálido granular, que en ocasiones contenía vacuolas. El núcleo era pleomorfo, central, de cromatina fina granular y exhibía 1 a 3 nucléolos evidentes. Marcada anisocitosis y anisocariosis, se contabilizaron 10 mitosis en 10 campos aleatorios de 40x.

Cerebro: en un área, las meninges estaban siendo infiltradas por células neoplásicas de características citológicas similares a las anteriormente descritas. Los vasos sanguíneos leptomenígeos estaban dilatados por congestión. En el parénquima cerebral se observaron los espacios perivasculares aumentados de tamaño y conteniendo material fibrilar eosinofílico (edema perivascular).

Corazón: Se observaron células neoplásicas formando nódulos que infiltraban hacia las fibras musculares. Los cardiomiocitos exhibían su sarcoplasma ligeramente granular y en algunas regiones los núcleos se encontraban picnóticos.

Pulmón: de manera multifocal se observaron células neoplásicas invadiendo los espacios aéreos y alrededor de los vasos sanguíneos. Los alveolos adyacentes a los nódulos neoplásicos estaban colapsados por efecto compresivo (atelectasia).

Pleura: la morfología normal estaba completamente sustituida por células neoplásicas dispuestas en nódulos de diversos tamaños.

Hígado: sobre la superficie y dentro del parénquima hepático, había evidencia de nódulo metástasicos que disociaban los cordones hepáticos. Los sinusoides hepáticos se observaron congestionados.

Riñón derecho: a nivel de la corteza renal había dos nódulos metastásicos bien delimitados que comprimían los túbulos adyacentes, mismos que exhibían células epiteliales de citoplasma granular y núcleos picnóticos.

Ojos: en el borde pupilar y disecando entre la esclera y el borde del cuerpo ciliar se encontraba tejido neoplásico metastásico.

Musculo temporal y lengua: infiltrando a las fibras musculares se encontraban células neoplásicas.

Nódulo en mediastino, masa en rodilla derecha y masa lateral a la vagina: en su totalidad estaban compuestos por células neoplásicas dispuestas en manto sólido; se observaron vasos de nueva formación.

Diagnóstico morfológico.

Vulva, vagina, cerebro, corazón, pulmón, pleura, hígado, riñón derecho, ojos, musculo temporal, lengua, nódulo en mediastino, masa en rodilla derecha y masa lateral a la vagina: Tumor venéreo transmisible sistémico.

VI. DISCUSIÓN

Muchas neoplasias pueden afectar la zona genital de los perros; entre estas se incluyen el carcinoma de células escamosas, el TVT, el mastocitoma, el linfoma y el plasmocitoma extra medular. Pero el tumor más común es el TVT. Algunos tumores pueden tener características metastásicas agresivas, permitiendo que las células neoplásicas lleguen a linfonodos regionales o situados a distancia (Philippe & Fan, 2007).

El TVT es una neoplasia de origen natural en perros susceptibles ocasionada por el trasplante de células neoplásicas viables por medio de contacto sexual, el cual causa una ruptura de la barrera del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (Trevizan, et al., 2012).

Otros autores reportan que el origen de las células neoplásicas no está bien definido, pero los estudios inmunohistoquímicos indican que el tumor es de origen histiocítico, presentando entre 57 a 64 cromosomas, número menor al de la especie en caninos (78) (Reis, et al., 2014).

El TVT se propaga y se mantiene primordialmente en la población de perros callejeros que sirven como reservorios de esta enfermedad. Su frecuencia se reporta entre un 16% hasta el 34% (Argyle, 2008). Para esta neoplasia, los lugares de ubicación más comunes son las mucosas genitales y nasales; raramente se presenta en la zona ocular, tercer párpado o cavidad intraabdominal (Martínez, et al., 2002).

La localización extra genital es posible observarla en 23% de los perros afectados de TVT (Kabuusu, et al., 2010). En este caso las lesiones se encontraban en ojos, cavidad bucal, subcutáneamente, en la vagina, en distintos músculos, en linfonodos, pulmones, corazón, pleuras, hígado, mesenterio y riñones. La transmisión extra genital de las células neoplásicas está dada por la implantación de células por medio del olfateo y el lamido a órganos como la piel, las vías nasales, la cavidad oral, cavidad ocular y la

región perianal. Asimismo, se reportan casos de implantación extra genital primaria sin compromiso genital previo (Grandez, et al., 2011), y de acuerdo con la historia clínica de la paciente y dada su corta edad no tuvo ningún contacto genital y la perra con la que convivía no presentaba TVT.

El comportamiento de las metástasis del TVT no está claro, ya que es una neoplasia de carácter benigno con bajas tasas de metástasis, estas pueden ser generadas de manera autóloga o también de manera heteróloga.

El comportamiento biológico del TVT es variable y depende de la respuesta inmune del perro contagiado. Las metástasis del TVT ocurren usualmente en perros con condiciones fisiológicas alteradas como inmunosupresión, malnutrición o en animales jóvenes (Kabuusu, et al., 2010). En el presente caso, las múltiples neoplasias extra genitales podrían asociarse a una mala nutrición por la mala condición corporal al momento del diagnóstico.

La presencia de TVT cutáneo se asocia al trasplante tipo xenoinjerto por el contacto directo de la piel con el tumor o secreciones con células tumorales. Por otro lado, la habilidad del TVT de generar metástasis hacia órganos internos puede ser vía linfática o hematogena pudiendo aumentar en estados de inmunosupresión (Kabuusu, et al., 2010). La hipótesis es que la ruta hematogena pudo haber sido el modo principal de transmisión metastásica.

Los tumores ubicados en los órganos genitales a menudo sugieren un diagnóstico de TVT, pero cuando se trata de neoplasias extra genitales rara vez este tipo de tumor se incluye dentro de los diagnósticos diferenciales. En este caso, por la falta de antecedentes de neoformaciones en los genitales y la edad de la paciente, al principio nunca se sospechó que se tratara de TVT.

No hay acuerdo en la bibliografía sobre el origen de las lesiones extra genitales primarios; para algunos autores son independientes, mientras que para otros siempre

están asociadas con tumores genitales (Philippe & Fan, 2007). El caso reportado constituye una presentación atípica por la localización anatómica del TVT (zona ocular, piel, cavidad bucal, intratorácica e intraabdominal). Se propusieron varias hipótesis sobre la transmisión del tumor, una de ellas pudo haber sido transplacentariamente, pero no se encontró ninguna referencia al respecto, la segunda hipótesis es que el trasplante de células ocurrió al momento del parto al pasar por el canal pélvico y en una tercera hipótesis se especuló que la transmisión de células neoplásicas ocurrió durante la lactancia por el comportamiento social maternal entre las perras.

Pero para su desarrollo debió existir una implantación de células tumorales en una mucosa lesionada, además por su estado corporal y la edad de la paciente el tumor encontró las condiciones favorables para su implantación, desarrollo y metástasis.

El examen citológico demostró ser eficaz como método diagnóstico para diferenciar el tumor de otras neoplasias con características similares. Además, se debe tener en cuenta que otros tumores de células redondas, incluyendo el linfoma, el mastocitoma, los tumores de células plasmáticas, el histiocitoma y algunos melanomas, son diagnósticos diferenciales importantes, pero en general no son confundidos con TVT en la citopatología.

La incidencia de la diseminación de la enfermedad en la mayoría de estudios es menor al 15%; no obstante, la evaluación regional de los linfonodos por metástasis, con palpación y evaluación por citología es siempre recomendada, y esta afecta mayormente los ganglios linfáticos regionales (Ramírez, et al., 2015).

Entre las características citológicas típicas de las células del TVT está la presencia de vacuolas y la ausencia de gránulos en el citoplasma. Esto está reportado en la literatura como la diferencia más contundente para interpretar un tumor de células redondas como TVT, a diferencia de los mastocitomas o algunos linfomas, que generalmente no presentan vacuolas y si poseen gránulos citoplasmáticos (Couto, 2010). En la citología

reportó un tumor de células redondas, con un citoplasma que presentaba pequeñas vacuolas y ausencia de gránulos.

Si bien se ha determinado que la inmunidad juega un rol importante en el control de la enfermedad, se debe emplear la quimioterapia como medida de control. Diversos reportes señalan la monoterapia con sulfato de vincristina como el tratamiento más efectivo. Los procedimientos quirúrgicos no se consideran efectivos pues presentan alrededor de un 33% de recurrencia, especialmente con metástasis a nódulos linfáticos regionales (Grandez, et al., 2011). La vincristina se indica semanalmente en dosis de 0,5 a 0,7 mg/m² de área de superficie corporal o 0.25 mg/kg. La involución de las lesiones es gradual, aunque particularmente significativa al comienzo del tratamiento. La remisión completa lleva entre seis y ocho sesiones ocurriendo en más del 90% de los casos tratados.

Los casos resistentes pueden ser tratados con doxorubicina a 30 mg/m² IV, cuando la desaparición total del tumor no se ha logrado después del uso de los quimioterápicos habituales (Sota et al. 2004, Reis et al. 2014). Debido a la presentación atípica y la diseminación poco común del TVT, se convino la vincristina con prednisona, pero debido al estado corporal e inmunitario la paciente empeoro. Sin embargo, no se pudo determinar el origen primario del tumor pudiendo asumir que la diseminación del TVT se relacionó con la caracterización celular de tipo plasmocítica.

Además, este es un caso único, solo se encontró en la literatura perros que eran afectados con TVT extra genital, pero se presentaban en una sola zona (ojo, cavidad bucal, nariz, pulmón) pero eran animales adultos, solo se encontró una referencia de una perra de 11 meses de edad la cual presento TVT subcutáneo sin compromiso genital previo.

VII. CONCLUSIONES

En la Clínica Veterinaria para Perros y Gatos de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en Morelia Michoacán, es el primer caso de TVT sistémico que se presenta en 18 años de haber iniciado actividades clínicas.

El TVT es una enfermedad neoplásica cuya principal vía de transmisión es la venérea, generalmente tiene buen pronóstico con quimioterapia, incluso presenta regresión espontánea en un par de meses; sin embargo, en este caso se encontró metástasis a diversos órganos y sistemas. La diseminación sistémica es poco frecuente y está relacionada a estados de inmunosupresión severa.

En el presente caso en un inicio nunca se sospechó de TVT, por la edad de la paciente, su historia clínica y las lesiones que presentaba. La incidencia de las neoplasias extra genitales es muy baja, pero, dada su localización, es necesario realizar un diagnóstico certero y precoz para establecer la mejor terapia para el paciente. El TVT atípico de presentación extra genital es de baja incidencia, pero hay que considerarlo entre los diagnósticos diferenciales.

VIII. REFERENCIAS

Amaral, A.; Gaspar, L.; Silva, S. & Rocha, N. 2004. Cytological diagnostic of transmissible venereal tumor in the Botucatu region, Brazil. *RPCV*, 99: 167-171.

Amaral, A.; Sandra, B.; Isabelle, F.; Fonseca, L.; Andrade, F.; Gaspar, L.; Rocha, N. 2007. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *RPCV*, 102: 253-260.

Amariglio, E.; Hakim, I.; Brok-Simoni, F.; Grossman, Z.; Katzir, N.; Harmerlin, A. Rechavi, G. 1991. Identity of a rearranged LINE/c-MYC junction sequences specific for the canine transmissible venereal tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 8136-8139.

Argyle, D. 2008. Tumor of the reproductive tract. En Argyle, D.; Brearley, M. & Turek, M. *Decision making in small animal oncology* (págs. 317-320). USA: Wiley-Blackwell.

Ayyapan, S.; Suresh, K.; Ganesh, T. & Archibald, D. 1994. Metastatic transmissible venereal tumor in a dog. A case report. *Indian Vet J.*, 265-266.

Bassani, S.; Amaral, A.; Gaspar, L.; Rocha, N.; Portela, R.; Jeison, S. & Sforcin, J. (2003). Transmissible venereal tumor review. *Pet & Food & Health & Care*, 2: 77-82.

Bastan, A.; Baki-Acar, D. & Cengiz, M. 2008. Uterine and ovarian metastasis of transmissible venereal tumor in a bitch. *Turk J Vet Anim Sci*, 32(1): 65-66.

Blaine, D. 1810. *Un tratado doméstico sobre las enfermedades de caballos y perros*. Londres: T Boosey.

Boscos, C. 1988. Canine transmissible venereal tumor: Clinical observations and treatment. *Animalis familiaris*, 10-15.

Boscos, C. & Ververidis, H. 2004. Canine TVT: Clinical findings, diagnosis and treatment. Rhodes, Greece: *Sci. Proc WSVA-FECAVA-HVMS World Congress*.

Bradley, R. 1996. Tumores vulvovaginais. En Borjab, M. Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais (3 ed., págs. 385-387). Sao Paulo, Brasil: Roca.

Calvet, C. 1983. Tumor venéreo transmisible en el perro. En Kirk, R. Terapia veterinaria actual VIII (págs. 413-415). Filadelfia: WB Saunders.

Cangul, T. 2003. Improved classification, diagnosis and prognosis of canine round cell tumours. Recuperado el 26 de Julio de 2018, de [www.vetscite.org/cgi-bin/pw.exe/Issue\\$/000053/000053.htm](http://www.vetscite.org/cgi-bin/pw.exe/Issue$/000053/000053.htm)

Catone, G.; Marino, G.; Poglayen, G.; Gramiccia, M.; Ludovisi, A. & Zanghi, A. 2003. Canine transmissible venereal tumor parasitized by *Leishmania infantum*. Vet. Res. Comm., 27(7): 549-553.

Chiti, L. & Amber, E. 1992. Incidence of tumors seen at faculty of veterinary medicine. University of Zambis: A four years retrospective study. Zimbabwe Vet. J., 143-147.

Choi, Y. & Kim, C. 2002. Sequence analysis of canine LINE-1 elements and p53 gene in canine transmissible venereal tumor. J. Vet. Sci., 3(4): 285-292.

Chu, R.; Lin, J. & Liu, C. 2001. Proliferation characteristics of canine transmissible venereal tumor. Anticancer, 21: 4017- 4028.

Cockrill, J. & Beasley, J. 1975. Ultra structural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regression. American Journal of Veterinary Research, 36 (5): 677-681.

Cohen, D. 1985. El tumor venéreo transmisible canino: Un resultado único de progresión tumoral. Adv Cancer Res, 43: 75-112.

Cohen, D.; Shalev, A.; & Krup, M. 1984. Lack of beta 2-microglobulin on the surface of canine transmissible venereal tumor cells. J Natl Cancer Inst. 72: 395-401.

Couto, C. 2010. Citología. En Nelson, R. & Couto, C. Medicina Interna de Pequeños Animales (Cuarta ed., págs. 1143-1149). España: Elsevier.

Couto, G. y Moreno, N. 2013. Oncología canina y felina. Zaragoza- España: SERVET.

Cruz, G.; Buitrago, C.; Hernández, M. y De Buen, A. 1998. Neoplasias en aparato reproductor de perras: estudio retrospectivo de 6 años. Vet. Mex, 31-33.

Das, U. & Das, A. 2000. Review of canine transmissible venereal sarcoma. Vet. Res. Comm., 24(8): 545-556.

Denicola, D.; Cowell, R.; Tyler, R. & Meinkoth, J. 2007. Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat (Tercera ed.). St. Louis Mosby.

Eze, C.; Anyanwu, H. & Kene, R. 2007. Review of canine transmissible venereal tumour (TVT) in dogs. Niger Vet J. 28: 54-70.

Fenton, M. & Yang, T. 1988. Role of humoral immunity in progressive and regressive and metastatic growth of the canine transmissible venereal sarcoma. Oncology.45: 210-213.

Ferreira De La Cuesta, G. 2003. Patología Veterinaria. Antioquia: Universidad de Antioquia.

Ferreira, A.; Jaggy, A.; Varejao, P.; Correia, J.; Mulas, J.; Almeida, O. & Prada, J. 2000. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumor in a dog. J Small Anim Pract, 165-168.

Flores, E.; Cattaneo, G. y Gonzales, C. 1992. Tumor venéreo transmisible. Registro de neoplasias 1986-1991. Chile: Universidad de Santiago de Chile.

González, C.; Griffey, S.; Naydan, D.; Flores, E.; Cepeda, R.; Cattaneo, G. y Madewell, B. 2000. Tumor venéreo transmisible canino: un estudio morfológico e

inmunohistoquímico de 11 tumores en fase de crecimiento y durante la regresión después de la quimioterapia. *J. Comp. Pathol.*, 122: 241-248.

Grandez, R.; De Priego, C.; Yi, P. y Torres, L. 2011. Tumor venéreo transmisible canino extra genital: Estudio retrospectivo de 11 casos. *Rev Inv Vet Perú*, 342-350.

Harmelin, A.; Zuckerman, A. & Nyska, A. 1995. Correlation of AgNOR protein measurements with prognosis in canine transmissible venereal tumor. *J. Comp. Pathol*, 112: 429-433.

Hoque, M. 2002. Una actualización sobre el tumor venéreo transmisible canino. *Intas Polivet*, (II): 227-234.

Hsiao, Y.; Liao, K.; Hung, S. & Chu, R. 2002. Effect of tumor infiltrating lymphocyte on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cell. *Vet Immunol Immunopathol*, 87: 18-28.

Ibrahim, A. & Porter, B. 2012. Pathology in practice. Transmissible venereal tumor located on the bulbus glandis and body of the penis. *J Am Vet Med Assoc*, 241: 707-709.

Kabuusu, R.; Stroup, D. y Fernández, C. 2010. Factores de riesgo y características de los tumores venéreos transmisibles caninos en Granada, Antillas. *Vet. Comp. Oncol.*, 50-55.

Kangasniemi, M.; McNichols, R.; Bankson, J.; Gowda, A.; Price, R. & Hazle, J. 2004. Thermal therapy of canine cerebral tumors using a 980 nm diode laser with MR temperatura sensitive imaging feedback. *Lasers Surg Med*, 342-350.

Katzir, N.; Rechavi, G.; Cohen, J.; Unger, T.; Simoni, F.; Cohen, D. & Givol, D. 1985. "Retroposon" insertion into cellular oncogen c-myc in canine transmissible venereal tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1054-1058.

Kennedy, J.; Yang, T. & Alien, P. 1977. Canine transmissible venereal sarcoma: electron microscopic changes with time after transplantation. *Br J Cancer*, 36: 375-385.

Kirk, W. 1966. Tumors of the penis TVT; Tumors of the vagina TVT. En *Current Veterinary Therapy* (págs. 449-552). Philadelphia: Saunders.

Levy, E.; Mylonakis, M.; Saridomichelakis, M.; Polizopoulou, Z.; Psychogios, V. & Koutinas, A. 2006. Nasal and oral masses in a dog. *Vet Clin Pathol*, 115-118.

Liao, K.; Lim, Z.; Pao, H.; Kam, S.; Wang, F. & Chu, R. 2003. Identification of canine transmissible venereal tumor cells using in situ polymerase chain reaction and stable sequence of the long interspersed nuclear element. *J. Vet. Diag. Invest.*, 15(5): 399-406.

Lombard, C. & Cabanie, P. 1968. Le sarcome de Sticker. *Revue Medecine Veterinaire*, 56-58.

Manning, P. & Martin, P. 1970. Metastasis of canine transmissible venereal tumor to the adenohipophysis. *Pathologia Veterinaria*, 7: 148-152.

Marcos, R.; Santos, M.; Marrinhas, C. & Rocha, E. 2006. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet Clin Pathol*, 106-109.

Martínez, M.; Ballut, J. y Cardona, J. 2002. Tumor venéreo transmisible (TVT) de localización extra genital. *Rev MVZ Córdoba*, 7(1): 168-170.

Mayr, A. 1981. Induction of paramunity. En P. Bachman, *Munich symposia on microbiology Biol products for viral diseases* (págs. 201-227). London: Taylor & Francis Ltd.

Mello, M.; Ferreira, F. & Gobello, C. 2005. The canine transmissible venereal tumor: etiology, pathology, diagnosis and treatment. En Concannon, P.; England, G.;

Verstegen III, J. & Linde-Forsberg, C. Recent advances in small animal reproduction. Ithaca NY: International Veterinary Information Service.

Morales, E. y Gonzales, G. 1995. Frecuencia de tumor venéreo transmisible en perros de la ciudad de México entre 1985 y 1993. México.

Moulton, J. 1978. Tumores de sistemas genitales. En Moulton, J. Tumores en animales domésticos (Segunda ed., págs. 326-330). California: Universidad de California.

Moulton, J. 1990. Tumors in domestic animals (Tercera ed.). California USA: University of California Press.

Mukaratirwa, S. & Gruys, E. 2003. Canine transmissible venereal tumour: cytogenic origin, immunophenotype, and immunobiology. *Vet Q*, 25: 101-111.

Murchison, E. 2008. Cánceres de transmisión crónica en perros y demonios de Tasmania. *Oncogenes*, 27.

Murgia, C.; Pritchard, J.; Kim, S.; Fassati, A. & Weiss, R. 2006. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*, 126: 477-487.

Nak, D.; Nak, Y.; Cangul, I. & Tuna, B. 2005. A clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumours in dogs. *J Vet Med Series A*, 52: 366-370.

North, S. & Banks, T. 2009. Introduction to small animal oncology. Saunders Elsevier.

Ogilvie, G. & Moore, A. 2008. Manejo del paciente canino oncológico (Vol. II). Buenos Aires: Inter-Médica.

Ortega, A.; Acevedo, M.; Sauri, C.; y González, B. 2003. Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. *Biomed*, 14: 83-87.

Papazoglou, L.; Koutinas, A.; Plevraki, A. & Tontis, D. 2001. Primary intranasal transmissible venereal tumor in the dog: A retrospective study of six spontaneous cases. *J. Vet. Med. Assoc*, 48: 391-400.

Park, M.; Kim, S.; Kang, Y.; Cho, D. & Shin, N. 2006. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J Vet Diagn*, 18: 130-133.

Pereira, J.; Silva, A.; Martínez, A.; Ferreira, A. & Brooks, D. 2000. Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumor. *Vet Ophthalmol*, 3: 43-47.

Pérez, J.; Day, M.; & Mozos, E. 1998. Immunohistochemical study of the local inflammatory infiltrate in spontaneous canine transmissible venereal tumour at different stages of growth. *Vet Immunol Immunop*, 64: 133-147.

Philippe, L. & Fan, T. 2007. Canine Transmissible Venereal Tumor. En Withrow, S. & Vail, D. *Small Animal Clinical Oncology* (Cuarta ed., págs. 799-803). USA: Elseviers.

Pineda, J.; Romero, C.; Mendoza, G.; García, C.; Plata, P.; Martínez, A. y Ramírez, N. 2010. Tumor venéreo transmisible en caninos del área metropolitana de la ciudad de México. México.

Pires, M. & Seixas, F. 2003. Neoplasias e canideos un estudio descriptivo de 6 años. *RPCV*, 11-118.

Powers, R. 1968. Immunologic properties of canine transmissible venereal sarcoma. *Am. J. Vet. Res*, 29: 1637-1645.

Ramírez, F.; Sotto, L.; Manjarres, N.; Artunduaga, L. y García, R. 2015. Reporte de caso: Tumor venéreo transmisible en perro mestizo. *RedVet*, 16(1): 1-11.

Rao, T.; Kumar, V.; Raghvender, K.; Joshi, M. & Rao, R. 1993. Cryosurgical treatment of transmissible venereal tumors. *J. Vet. Anim. Sci.*, 24: 149-152.

- Raskin, R. & Meyer, D. 2001. Atlas of canine and feline cytology. USA: Elsevier.
- Rebbeck, C.; Thomas, R.; Breen, M.; Leroi, A. y Burt, A. 2009. Orígenes y evolución de un cáncer transmisible. *Evolución*, 9: 63.
- Reis, F.; Frare, M.; Scapini, M.; Calderon, C. y Freres, M. 2014. Tumor venéreo transmisible primario en cavidad nasal. *Selecciones veterinarias*, 22(2): 60-63.
- Richardson, R. 1981. Canine transmissible venereal tumor. *Compendium on Continuing. (Vol. 3). Education-Practical Veterinary*.
- Rodríguez, G.; Alessi, A. & Laus, J. 2001. Intraocular transmissible venereal tumor in a dog. *Ciencia Rural, Santa María*, 141-143.
- Rogers, K. 1997. Transmissible venereal tumor. *Compendium Continuing Education*, 19 (9): 1036-1045.
- Rommairone, A. & Cartagena, J. 2014. Atlas de tumores. Zaragoza, España: Servet.
- Santos do Amaral, S.; Bassani, S. & Ferreira, I. 2007. Cytomorphological characterization of transmissible canine venereal tumor. *RPCV*, 102: 253-260.
- Santos, F.; Vasconcelos, A.; Moro, A.; Nunes, J. & Paixao, T. 2001. Apoptose no tumor venereo transmisible canino: características morfológicas e evidenciacao bioquímica. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 53 (5):557-562.
- Santos, F.; Vasconcelos, A.; Moro, A.; Nunes, J.; Paixao, T.; Martins, A. & Moro, L. 2008. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 60(3): 607-612.
- Santos, F.; Vasconcelos, A.; Nunes, J.; Cassali, G.; Paixao, T. & Moro, L. 2005. The canine transmissible venereal tumor general aspects and molecular approach. *Biosci. J.*, 21: 41-53.

Scott, W.; Miller, H. y Griffin, E. 2002. Dermatología en pequeños animales (Sexta ed.). Buenos Aires: Inter-Médica.

Singh, J.; Rana, J.; Sood, N.; Pangawkar, G. & Gupta, P. 1996. Clinico- Pathological studies on the effect of different anti-neoplastic chemotherapy regimens on transmissible venereal tumor in dogs. *Vet. Res Commun*, 20(1): 71-81.

Soberano, M. 2016. Oncología para todos. México.

Sota, P.; D'Amico, G.; Adagio, L.; Noia, M. y Gobello, C. 2004. Tumor Venéreo Transmisible en el perro. *Ciencias Veterinarias*. Recuperado el 27 de septiembre de 2018, de <http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/revet/n06a05delasota.pdf>.

Sousa, J.; Saito, V.; Nardo, A.; Rodaski, S.; Guérios, S. & Bacila, M. 2000. Características e incidncia do tumor venereo transmissível (TVT) em cães e eficiencia da quimioterapia e otros tratamientos. *Arch. Vet. Sci.*, 41-48.

Stockmann, D.; Heitor, F.; Alexandre, L.; Rodrigo, A.; Tereza, C. & María, C. 2011. Canine Transmissible Venereal Tumors: Aspects Relates to Programmed Cell Death. *Braz J. Vet. Pathol.*, 4: 67-75.

Tardón, R.; Ortiz, J.; Orellana, L. y Urrutia, C. 2009. Tumor de UVEA anterior a propósito de un probable TVT intraocular. *Rev Hospitales Veterinarios*, 1 (1): 9-13.

Tella, M.; Ajala, O. y Taiwo, V. 2004. Regresión completa del tumor venéreo transmisible (TVT) en perros mestizos nigerianos con quimioterapia con vincristina sulfato. *Bio. Med. Res.*, 7: 133-138.

Thangathurai, R.; Balasubramaniam, G.; Dharmaceelan, S.; Balachandran, P.; Srinivasan, P.; Sivaseelan, S. & Manohar, B. 2008. Cytological diagnosis and its histological correlation in canine transmissible venereal tumour. *Veterinarski Arhiv*, 78(5): 369-376.

Tizard, I. 2009. Resistance to tumors. En *Veterinary immunology* (Octava ed., págs. 404-405). Saunders Elsevier.

Trevizan, J.; Carreira, J.; Souza, N.; Carvalho, I.; Gomes, P.; Lima, V. & Koisisto, M. 2012. Disseminated transmissible venereal tumor associated with Leishmaniasis in a dog. *Reprod domest Anim*, 47(6): 356-358.

Varaschin, M.; Wouters, F.; Bernins, V.; Soares, T.; Tokura, V. y Dias, M. 2001. Tumor venéreo transmissible canino: formas de presentación clínico patológicas. *Clín Vet*, 6: 332-338.

Varughese, E.; Singla, V.; Ratnakaran, U. & Gandotra, V. 2012. Successful management of metastatic transmissible venereal tumour to skin of mammary region. *Reprod Domest Anim*, 47: 366-369.

Vázquez, N.; Simón, J.; Córdova, E.; Lagunes, L. & Fajardo, R. 2008. The T963C mutation of TP53 gene does not participate in the clonal origin of canine TVT. *Vet Res Commun*, 32: 187-191.

Vermooten, M. 1987. Canine transmissible venereal tumor (TVT): A review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 58 (3): 147-150.

Von Holdt, B. & Ostrander, E. 2006. The singular history of a canine transmissible tumor. *Cell*, 126: 445-447.

White, R. 1991. *Manual of small animal oncology*. London: British Small Animal Veterinary Association.

Withrow, S. y McEwen, E. 1996. *Oncología clínica de pequeños animales* (Segunda ed.). Filadelfia: WB Saunders.

Wright, D.; Peel, S.; Cooper, E. y Hughes, D. 1970. Sarcoma venéreo transmissible de perros: análisis histoquímica y cromosómico de tumores en Uganda. *Eur. J. Clin. Biol. Res*, 15:155.

Yang, T. 1987. Metastatic transmissible venereal sarcoma in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 190; 555-556.

Yang, T.; Palker, T. & Harding, M. 1991. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. *Cancer Immunol Immunother*, 33: 255-262.