

U.M.S.N.H - F.M.V.Z.



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TUMORES DE CELULAS FUSIFORMES EN EL PERRO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO ZOOCTECNISTA

TESINA

**PMVZ. IVAN ALEXANDER LEMUS RAMIREZ**

Asesor: **MAESTRO EN CIENCIAS; ESPECIALISTA EN PATOLOGIA CLINICA.**

Salvador Padilla Arellanes

Morelia, Mich. Octubre de 2013

U.M.S.N.H - F.M.V.Z.



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TUMORES DE CELULAS FUSIFORMES EN EL PERRO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO ZOOCTECNISTA

TESINA

**PMVZ. IVAN ALEXANDER LEMUS RAMIREZ**

Morelia, Mich. Octubre de 2013

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CARCINOGENESIS.....	5
3. METÁSTASIS.....	8
3.1 RUTAS DE LA METASTASIS.....	8
4. ANGIOGENESIS.....	9
5. SINDROME PARANEPLASICO.....	11
5.1 CAQUEXIA Y ANOREXIA POR EL CANCER.....	11
5.2 ENTEROPATIA POR PERDIA DE PROTEINAS.....	12
5.3 ULCERA GASTRODUODENAL.....	12
5.3.1 MANIFESTACIONES ENDÓCRINAS DEL CANCER.....	13
5.3.2 HIPERCALCEMIA.....	13
5.3.3 EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERCALCEMICO.....	13
5.3.4 MANEJO TERAPEUTICO DE LA HIPERCALCEMIA.....	14
5.4 HIPOGLUCEMIA.....	15
5.5 HIPERHISTAMINEMIA.....	15
5.6 ANORMALIDADES HEMATOLOGICAS.....	16
5.6.1 ANEMIA.....	16
5.6.2 POLICITEMIA.....	17
5.6.3 LEUCOCITOSIS.....	17
5.6.4 NEUTROPENIA.....	18
5.6.5 EOSINOFILIA PARANEOPLASICA.....	18
5.7 ANORMALIDADES HEMOSTATICA.....	18
5.8 DESORDENES NEUROMUSCULARES.....	19

5.9 DISFUNCIÓN RENAL.....	20
5.10 SINDROME DE HIPERVISCOSIDAD/PARAPROTEINEMIA.....	20
6. DIAGNOSTICO CITOLÓGICO DEL CANCER.....	21
6.1 OBTENCION DE LA MUESTRA.....	22
6.1.1 BIOPSIA POR AGUJA FINA.....	22
6.1.2 RASPADO.....	23
6.1.3 HISOPADO.....	23
6.1.4 FROTIS POR IMPRESIÓN.....	24
7. CUASAS DE MUESTRAS NO DIAGNÓSTICAS.....	25
7.1 POCA CELULARIDAD.....	25
7.2 CONTAMINACIÓN SANGUINEA.....	26
7.3 CELULAS NO RELACIONADAS CON LA LESION PRIMARIA.....	26
7.4 PREPARACION DEMASIADO GRUESA.....	27
8. PREPARACIONES CITOLOGICAS.....	28
8.1 ELABORACIÓN DE LOS FROTIS.....	28
8.2 METODOS DE FIJACIÓN.....	29
8.3 TINCIÓN.....	30
8.4 INTERPRETACIÓN.....	31
8.4.1 CRITERIOS DE MALIGNIDAD.....	33
8.4.2 CRITERIOS GENERALES.....	34
8.4.3 CRITERIOS NUCLEARES.....	35
8.4.4 CRITERIOS CITOPLASMATICOS.....	37
8.4.5 ASPIRACIÓN DE LIQUIDOS.....	38

8.5 BIOPSIA.....	39
8.5.1 AGUJAS SACABOCADOS.....	40
8.5.2 BIOPSIA INCISIONAL.....	40
8.5.3 TECNICAS DE BIOPSIA ESPECIALIZADA.....	40
8.5.4 BIOPSIA ESCISIONAL.....	41
8.6 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	42
9. INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA GENERAL.....	43
9.1 CAMBIOS ESTRUCTURALES Y APARIENCIA.....	44
10. NEOPLASIAS ESPECIFICAS EN CÉLULAS FUSIFORMES EN EL PERRO.....	46
10.1 TUMORES DE PIEL Y TEJIDOS SUBCUTÁNEOS.....	46
10.1.2 HEMANGIOMA.....	46
10.1.2.1 CITOLOGÍA HEMANGIOMA.....	47
10.1.3 HEMANGIOPERICITOMA.....	47
10.1.3.1 CITOLOGÍA HEMANGIOPERICITOMA.....	48
10.1.4 HEMANGIOSARCOMA.....	48
10.1.4.1 CITOLOGÍA HEMANGIOSARCOMA.....	49
10.2 TUMORES DE ORIGEN FIBROSO.....	49
10.2.1 FIBROMA.....	49
10.2.1.1 CITOLOGÍA FIBROMA.....	50
10.2.3 FIBROSARCOMA.....	50
10.2.3.1 CITOLOGÍA FIBROSARCOMA.....	51
10.3 TUMORES DE ORIGEN MIXOMATOSO.....	51
10.3.1 MIXOMA Y MIXOSARCOMA.....	51
10.3.1.1 CITOLOGÍA MIXOMA Y MIXOSARCOMA.....	52

## 1. INTRODUCCION

En la clínica de pequeñas especies, es frecuente encontrar procesos tumorales o neoplasias, (Pérez Alenza y col., 2000). Neoplasia se define como un proceso patológico caracterizado por una proliferación celular excesiva, indefinida e independiente de los mecanismos de control inhibitorios normal. Este nuevo crecimiento celular determina la formación de un aumento de volumen, clínicamente conocido como tumor o masa, con velocidad de crecimiento variable dentro y entre las neoplasias, de la que depende el comportamiento benigno o maligno del tumor (Robbins y Kumar, 1987; Misdorp, 1990; Jones y col., 1997). Según Moulton (1990), tumor o neoplasia es una masa o tejido anormal de crecimiento excesivo e incoordinado comparado con los tejidos normales y su crecimiento persiste aun cuando termine el estímulo que lo provocó.

Es importante diferenciar los conceptos de tumor benigno y tumor maligno, ya que su clasificación influirá notoriamente en el tratamiento adecuado y pronóstico de la enfermedad. Tumor benigno es una neoplasia que no causa la muerte del individuo a menos que su localización impida alguna función vital del organismo. Se caracteriza por su crecimiento lento, generalmente es encapsulado, de abundante estroma, creciendo por expansión, raras veces presentando necrosis y no se propagan a órganos distantes. Sus células son muy diferenciadas y se asemejan al tejido que las originó, el tamaño celular es uniforme, observándose pocas células en estado de mitosis, presentando un núcleo con cromatina y nucléolo normales. Las células desprendidas de neoplasias benignas y que alcanzan la circulación sanguínea no son viables en sitios u órganos distantes (Moulton, 1990; Yager y Scott, 1993; Jones y col., 1997).

Las neoplasias malignas son aquellas que ponen en riesgo la vida del huésped debido a su rápido crecimiento. Poseen escaso estroma y se caracterizan por presentar un crecimiento de tipo infiltrativo. Involucran, en general, células con

pobre diferenciación que invaden temprana y rápidamente cualquier tejido adyacente excepto el tejido cartilaginoso, interfiriendo por compresión o sustitución la funcionalidad de los órganos afectados; además, pueden extenderse a distancia o metastazar, y recidivar después de ser extirpados (Alvarez, 1979; Robbins y Kumar, 1987; Moulton, 1990; Jones y col., 1997).

La metástasis es un proceso secuencial y complejo que comprende la interacción entre el organismo y la neoplasia, y básicamente se refiere a la invasión y diseminación de las células del tumor primario en el organismo, con formación de focos neoplásicos distantes. Debido al crecimiento continuo e incontrolado, las células neoplásicas necesitan irrigación sanguínea adicional para poder nutrirse y sostener su crecimiento. Esto lo logran mediante el proceso conocido como angiogénesis, en el cual se induce la formación de vasos sanguíneos adicionales que irrigan específicamente el tumor (Ebert, 2002; García, 2001; Moulton, 1990).

El síndrome Paraneoplásico puede definirse como los signos sistémicos causados por efectos remotos del cáncer o su metástasis. Es importante que el médico veterinario sea capaz de identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos, ya que estos pueden incrementar la morbilidad y mortalidad del cáncer (Baker y Lumsden, 2000; Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

La nomenclatura de las neoplasias depende de si su origen es epitelial o mesenquimático. Las neoplasias mesenquimáticas son clasificadas según su histogénesis; al tipo celular benigno se le adiciona el sufijo oma, mientras que a las neoplasias malignas el término sarcoma (Robbins y Kumar, 1987). Los sarcomas presentan crecimiento más indiferenciado, con presencia de material intercelular como fibras colágenas, sustancia ósea, cartílago o fragmentos de células musculares (Trautwein, 1985). Las neoplasias epiteliales se clasifican en base a su patrón histológico y, en ocasiones, macroscópico. Las neoplasias

epiteliales benignas digitiformes que derivan de cualquier epitelio se denominan papilomas. Si presentan un crecimiento infiltrativo y otros caracteres malignos se les denomina carcinomas. Las neoplasias epiteliales que presentan un patrón glandular o que derivan de estructuras glandulares, sin necesariamente tener aspecto glandular, se denominan adenomas si son benignas y adenocarcinomas si son malignas (Robbins y Kumar, 1987; Alleman y Bain, 2000).

Los tumores de células mesenquimatosas son de origen conectivo tienden a tener forma de huso o fusiformes, con colas citoplasmáticas formándose lejos del núcleo. (Cowell, 2007)

Las neoplasias de células fusiformes son similares en apariencia a las células del tejido conectivo normal, pero exhiben características variables de malignidad. Estos tumores de origen mesenquimal como también se les llama, son difíciles de diagnosticar. (Withrow, 2009)

Los tumores de tejidos blandos son una población de tumores mesenquimatosos que constituyen el 15 y el 17% de todos los tumores de piel y tejidos subcutáneo en el perro. (Theilen, 1979)

La mayoría de tumores de tejidos blandos son tumores solitarios en perros de edad adulta, no hay predisposición por raza o edad con la posible excepción del sarcoma sinovial del perro. En estudios recientes los machos y las hembras tienen la misma predisposición. Tienden a estar representados en razas grandes. (Mc Glennon, 1988; Murray 1977; Vail DM 1994; Kim DY 1996)

Esta recopilación bibliográfica es realizada con el fin de identificar el tipo de neoplasia, categorizarlas de la siguiente manera: como benignas o malignas. Por tipo de células y por grado de diferenciación, en específico de las células fusiformes o tumores mesenquimatosos. Así mismo facilitar a la sociedad de estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootecnia la información para poder dar un mejor diagnóstico a los propietarios de la población de caninos afectados por este



**U.M.S.N.H - F.M.V.Z.**

tipo de tumores, aclarar dudas y orientarlos en ocasiones a las opciones de tratamientos.

## **2. CARCINOGENESIS**

Las etiologías que contribuyen al desarrollo del cáncer incluyen a virus oncogénicos (virus del papiloma, virus de herpes y particularmente retrovirus), radiaciones, agentes químicos, determinantes genéticos, incluyendo mecanismos de reparación de ADN (Morris y Dobson, 2002; Moulton , 1990)

La carcinogénesis puede resultar de la acción de gran variedad de daños químicos, físicos, biológicos y/o genéticos a las células o de una combinación de estos. La carcinogénesis (tumorigénesis) es el proceso por el cual las células normales son transformadas hacia células neoplásicas. Las células que sufren este proceso a menudo se refieren como células transformadas. Los siguientes puntos conciernen a carcinogénesis.

A.- El proceso involucra a una población de células susceptibles. No todas la células son igualmente susceptibles a las presiones carcinogénicas.

B.- Es un proceso con fases múltiples. Estas fases comprenden a la iniciación, promoción y progresión. El paso de iniciación, es un paso rápido y afecta al material genético de la célula. Si la célula no repara este daño, entonces los factores de promoción pueden hacer progresar a la célula más adelante en la cascada carcinogénica hacia un fenotipo maligno. En contra posición a la iniciación la progresión puede ser un proceso lento y a la vez ni siquiera se manifiesten en la vida del animal. (Withrow y Vail, 2009)

C.- Es un proceso multigenético. La carcinogénesis involucra cambios en la expresión de múltiples genes, lo cual no es sorprendente cuando se considera las variadas formas en las que una célula maligna difiere de una célula normal.

D.- Los genes que particularmente son el blanco para el cambio durante la carcinogénesis son aquellos conocidos como proto-oncogenes (uno o más de los cuales quedan activados) y como genes supresores de tumores (uno o más de los cuales quedan inactivados)

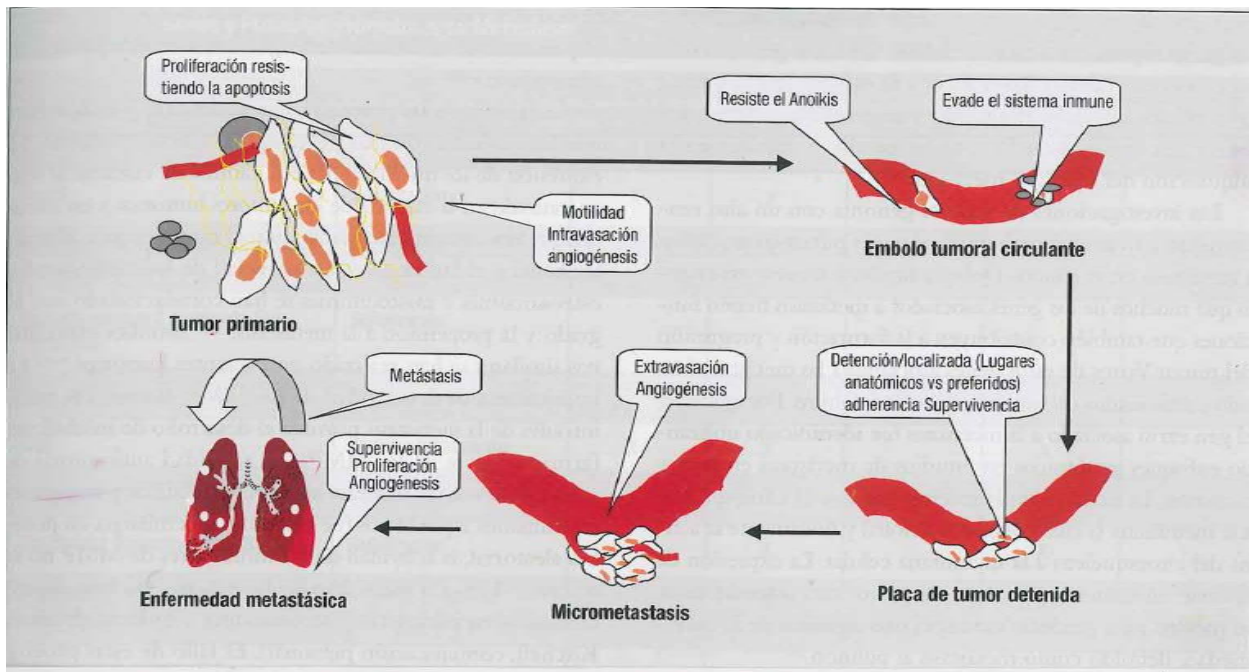
E.- Estos cambios en la expresión genética conducen crecimiento progresivamente autónomo y desregulado de las células transformadas

F.- Aunque múltiples células dentro de la población de células susceptibles pueden estar desarrollando transformación como las neoplasias (el producto final del proceso de carcinogénesis) generalmente resultan del crecimiento clonal de una célula solitaria. Sin embargo, aunque derivadas de una única clona estas células transformadas son genéticamente inestables y rápidamente acumulan cambios genéticos adicionales por lo que con el tiempo divergen en una población de células neoplásicas mostrando una gran variedad de propiedades genotípicas y fenotípicas (Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990).

Por tal motivo, la siguiente definición de carcinogénesis refleja todas las propiedades descritas anteriormente:

Carcinogénesis es un proceso que consta de múltiples fases producidas por daños genéticos y epigenéticos que son inducidos por un carcinógeno en células susceptibles las cuales adquieren una ventaja de crecimiento selectivo y sufren expansión clonal como resultado de la activación de proto-oncogenes y/o inactivación de genes supresores de tumores (Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990)

Figura 1. La cascada de la metástasis (Withrow y Vail, 2007)



### **3. METÁSTASIS**

La metástasis se define como la proliferación de las células neoplásicas a lugares secundarios distantes (o de orden superior), donde proliferan para formar una masa macroscópica. Está implícito en este proceso la presencia de un tumor primario. La metástasis no es una extensión directa del tumor primario y no dependen de la ruta de diseminación. El proceso de la metástasis se piensa que ocurre por la realización de una serie de eventos por etapas (figura 1-1). Para que este proceso ocurra, una célula tumoral debe dejar el lugar del tumor primario, pasar a través de la membrana basal del tumor, y luego pasar a través o entre las células endoteliales para entrar en la circulación (extravasación). Mientras en la circulación, las células tumorales deben ser capaces de resistir el anoikis (muerte celular programada asociada con pérdida de contacto celular), evitar el reconocimiento inmune y el estrés físico, y eventualmente, detenerse en órganos distantes. En ese lugar distante, la célula debe dejar la circulación y sobrevivir al microambiente hostil del tejido extraño. El lugar distante debe ser el órgano diana eventual para la metástasis o puede ser un lugar temporal. En ambos casos la célula tumoral se piensa que permanece inactiva durante un período prolongado de su vida antes de moverse a su localización final. Tras el letargo, la células reciben señales para proliferar, crear nuevos vasos sanguíneos (angiogenesis) o conquistar vasos sanguíneos existentes y entonces crecer con éxito dentro de lesiones metastásicas visibles. (Withrow y Vail, 2009)

#### **3.1 RUTAS DE METASTASIS**

Vasos linfáticos los cuales no tienen membrana basal. Se indica que esta es la ruta preferencial de los carcinomas pero esta ruta también es descrita para algunos sarcomas por lo que esta aseveración no siempre es cierta ni es precisa (Garcia, 2001)

Vasos sanguíneos: la extravasación y extravasación generalmente ocurre a nivel capilar donde la barrera es limitada a una capa de células endoteliales y la membrana basal subyacente (Baker y Lumsden, 2000 Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990; Ogilvie y More 2008).

Transcelómica: esta se lleva a cabo en las cavidades del cuerpo a través de diseminación por continuidad a lo largo de las superficies serosas y a través de exfoliación de células cancerosas hacia las efusiones de las cavidades y su implantación en la superficie serosa. (Baker y Lumsden, 2000 Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990; Ogilvie y More 2008).

#### **4. ANGIOGÉNESIS**

Un factor clave del crecimiento y la metástasis del tumor es la angiogenesis. Los progenitores endoteliales son activados por factores del crecimiento derivados del tumor y dan como resultado nuevos capilares en el lugar del tumor. (Kerbel, 2000)

En tejidos sanos la proliferación de células endoteliales está controlada por un equilibrio entre los factores proteicos que activan las células endoteliales y aquellos que antagonizan la activación. Los tumores malignos proporcionan señales que dan lugar a la supervivencia, movilidad, invasión, diferenciación y organización de la célula endotelial. Estos pasos son necesarios para crear una vascularización de apoyo para el tumor. (Alani, Silver Thorn, 2004; Kerbel, 2003)

La creación de nuevos vasos sanguíneos necesita que los tumores atraigan células endoteliales circulantes hacia ellos, presumiblemente a través de la liberación de factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF). Las células endoteliales circulantes deben sobrevivir en su nuevo lugar con la ayuda de las señales de supervivencia (trombospondina-1) y la forma de túneles vasculares que luego se reorganizan para mantener el flujo sanguíneo. Muchas líneas evidentes apoyan la importancia de angiogénesis en la biología de la metástasis. La vascularidad el tumor primario (medido de la densidad de los microvasos) ha sido relacionada con el comportamiento metastásico de la mayoría de los tumores humanos y de muchos tumores en veterinaria. La expresión del crecimiento asociado a la angiogénesis o los factores de supervivencia y sus receptores, en suero y en los tumores, respectivamente, también se ha relacionado con el resultado, y más

## **U.M.S.N.H - F.M.V.Z.**

recientemente con los estudios de imágenes funcionales y otros medios que han proporcionado correlaciones entre la vascularidad con pobres resultados ( Miller,2005)

La fuerza de este argumento biológico ha apoyado el desarrollo de un número de nuevos agentes terapéutico con actividad antiangiogénica. (Millier, 2005)

## **5. SINDROME PARANEOPLASICO**

Un síndrome paraneoplásico (SPN), es una alteración asociada a una neoplasia en la estructura o la función del cuerpo, y que tiene lugar distante al tumor (Withrow y Vail ,2009); o también se puede definir como los signos sistémicos causados por efectos remotos del cáncer o su metástasis (Baker y Lumsden, 2000)

Los SPN son un grupo extremadamente diverso de alteraciones clínicas que se asocian con las acciones no invasivas del tumor. En muchas situaciones, los SPN son paralelos a la malignidad subyacente, y además, el tratamiento con éxito del tumor lleva a la desaparición del SPN.

Los SPN son con frecuencia el primer signo de malignidad o puede ser un signo de un cierto tipo de tumor. La comprensión y una identificación de los tipos y causas de estos síndromes son de suma importancia para la detección temprana del cáncer y una terapia apropiada (Withrow y Vail,2009)

Por lo tanto es importante que el médico veterinario sea capaz de identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos ya que estos pueden incrementar la mortalidad y morbilidad del cáncer.

A continuación se revisan algunos de los síndromes paraneoplásicos que se desarrollan durante el cáncer.

### **5.1 CAQUEXIA Y ANOREXIA POR EL CANCER**

Un frecuente e importante efecto sistémico del cáncer en animales es una mal nutrición profunda y una pérdida de la masa muscular. La pérdida de peso y las alteraciones metabólicas observadas en los pacientes con cáncer a pesar de una ingesta adecuada nutricional se denomina caquexia tumoral, mientras que las alteraciones observadas debido



a una ingesta pobre de nutrientes, se denomina anorexia tumoral. El resultado clínico de la caquexia o anorexia tumoral es la pérdida progresiva de peso. La incidencia de la caquexia tumoral en los pacientes oncológicos veterinarios es desconocida en la actualidad; sin embargo, algunos autores han sugerido que la caquexia tumoral es un problema potencial más significativo en perros que en personas (Crowe, 1981). Este autor cree que una incidencia estimada de caquexia tumoral en los perros es realmente menor al 25 %.

## **5.2 ENTEROPATIA POR PERDIDA DE PROTEINAS**

La enteropatía por pérdida de proteínas es un síndrome donde hay una excesiva pérdida de proteínas séricas dentro del tracto gastrointestinal llevando a una hipoproteïnemia. La hipoproteïnemia vista en la síntesis o incremento de la pérdida dentro del tracto gastrointestinal o urinario. ( Fossum, 1989)

El diagnóstico de la enteropatía por pérdida de proteínas se realiza cuando se detecta hipoproteïnemia en una química sanguínea sérica con exclusión subsiguiente de mal nutrición severa y enfermedad hepática. (Strygler, 1990)

## **5.3 ÚLCERA GASTRODUODENAL**

Los resultados finales de daño en la mucosa o úlceras con trombosis de los vasos gástricos aparecen en asociación con hiperacidez gástrica. Neoplasia asociada a una úlcera gastroduodenal debido a un SPN es el gastrónoma (tumor de células pancreáticas no del islote secretoras de gastrina). Se piensa que estos tumores son pocos frecuentes, pero se han descrito en perros y en gatos. ( Withrow, 2009)

### **5.3.1 MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL CANCER**

#### **5.3.2 HIPERCALCEMIA**

La causa más común de hipercalcemia en el perro es el cáncer. Una gran cantidad de tumores se han asociado con hipercalcemia maligna. En dos tercios de los perros con hipercalcemia se suele identificar un tumor con causa de hipercalcemia. Tumores asociados con hipercalcemia maligna en perros incluyen adenocarcinomas de las glándulas apocrinas de las glándulas anales, carcinoma de células escamosas, linfoma, carcinoma/adenocarcinoma de glándula mamaria, melanoma, tumores primarios de pulmón, leucemia linfocítica crónica y tumores de glándulas paratiroides. ( Withrow, 2009)

El cáncer es la causa más común de hipercalcemia en perros y gatos, resultando en depresión, falla renal, encefalopatía, coma y muerte. Cualquier neoplasia puede causar hipercalcemia, pero la causa más común es el linfoma (20%-40% de perros con linfoma presentan hipercalcemia), siguiéndole el adenocarcinoma de células apócrinas de sacos anales (lo presentan hasta un 80%-90%). Hay dos mecanismos fisiopatológicos para que se presente la hipercalcemia en cáncer (Soberanes, 2001).

#### **5.3.3 EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERCALCÉMICO**

La identificación de la hipercalcemia (más de 12 mg/dl) en el examen de rutina (bioquímico) debe hacernos sospechar de neoplasia (ya que es la causa principal), especialmente cuando existe ligera hipofosfatemia, ya que la única causa de hipercalcemia e hipofosfatemia es el hiperparatiroidismo primario (raro en perros). Otras causas no neoplásicas de hipercalcemia que deben considerarse son: error del laboratorio, falla renal, enfermedades granulomatosas, enfermedad de Addison, intoxicación con vitamina D, lesiones esqueléticas, crecimiento fisiológico (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

La historia del paciente hipercalcémico puede incluir poliuria, polidipsia, anorexia, vómito y pérdida de peso. Debido a que el linfoma es la causa más común de hipercalcemia la regla es dejarla fuera primero, aspirando los nódulos linfáticos, aun cuando no se aprecie linfadenopatía, si persiste la duda realizar biopsia de nódulo para evaluación histopatológica y tomar radiografías de abdomen y pulmón buscando masas, hepatomegalia, esplenomegalia. Si con esto no se confirma el diagnóstico se recomienda realizar una biopsia de medula ósea y finalmente se puede realizar la prueba de respuesta a esteroides para linfoma oculto con 2mg/kg de prednisona oral 2 veces al día durante 2 días y monitorear niveles de calcio en sangre para observar si el calcio retorna a su valor normal dentro de las siguientes 12-48 horas (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

#### **5.3.4 MANEJO TERAPÉUTICO DE LA HIPERCALCEMIA**

El punto más importante del manejo del paciente con hipercalcemia de malignidad es identificar y eliminar el tumor primario. El tratamiento de la hipercalcemia depende de su severidad y de su relación con signos clínicos. En elevaciones ligeras (12.5mg/dl) con signos clínicos mínimos solo requieren de la hidratación del paciente. En elevaciones moderadas con signos clínicos: se debe expandir el volumen vascular con 100-130ml/kg de solución salina para incrementar la tasa de filtración glomerular, con la consecuente disminución de la absorción renal de calcio e incremento en la excreción de sodio y calcio (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

En pacientes bien hidratados se puede administrar furosemida a dosis de 2-4mg/kg endovenoso o por vía oral 2 veces al día. La furosemida inhibe la resorción de calcio a nivel de Asa de Henle. Se puede utilizar también prednisona a dosis de 0.5-1mg/kg oral 2 veces al día ya que inhibe el factor activador de osteoclastos, prostaglandinas, y la absorción de calcio a nivel intestinal. Debido a que los esteroides tienen efectos citotóxicos contra linfoma, no se deben de

administrar antes de confirmar el diagnóstico de linfoma, porque puede dificultar aún más el diagnóstico. Otros medicamentos utilizados son la calcitonina (disminuye la actividad de osteoclastos) a dosis de 4-8  $\mu$ unit/kg subcutáneo, la mitramicina a 25  $\mu$ /kg endovenoso 1-2 veces por semana, los bifosfonatos que se unen a la hidroxiapatita en hueso e inhiben la disolución de cristales a dosis de 5mg/kg al día oral en perros (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **5.4 HIPOGLUCEMIA**

La hipoglucemia es una manifestación común del Síndrome Paraneoplásico en perros y gatos. La concentración normal de glucosa en plasma varía de 70-120 mg/dl., un paciente es considerado hipoglucémico cuando su glucosa sanguínea es de 50mg/dl o menos: los mecanismos propuestos de hipoglucemia en cáncer son: secreción de insulina o un factor similar a insulina por el tumor, falla de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis y metástasis hepática (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001;).

La evaluación diagnóstica consiste en realizar un hemograma completo, perfil bioquímico, examen general de orina (E.G.O.), rayos X de tórax y abdomen, ultrasonografía abdominal, determinación de glucosa sanguínea y la determinación de los niveles de insulina comparados con los de glucosa sanguínea (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **5.5 HIPERHISTAMINEMIA**

Este síndrome se asocia con el tumor de células cebadas (mastocitoma). La histamina liberada por este tumor se une a los receptores para histamina H1 y H2, en células parietales de la mucosa gástrica esto resulta en hiperacidez, incremento en el flujo sanguíneo mucosa, edema y subsiguiente ulceración con melena, hematemesis y dolor abdominal. En un estudio se encontró que el 80% de

perros con mastocitoma, a la necropsia tuvieron ulceración gástrica. El tratamiento consiste en realizar la resección quirúrgica de la masa con premedicación con bloqueadores H2 como la ranitidina, famotidina, etc. (Nelson y Couto, 2000).

## **5.6 ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS**

Las alteraciones paraneoplásicas pueden presentarse en todas las líneas celulares como células sanguíneas rojas (anemia o policitemia), células blancas (leucocitosis, leucopenia, eosinofilia) o en plaquetas (trombocitopenia, o trombocitosis) (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

### **5.6.1 ANEMIA**

Es la anormalidad hematológica más común asociada con cáncer en humanos y animales. La anemia puede ser ocasionada por enfermedad crónica, invasión de médula ósea por células tumorales, pérdida de sangre, supresión medular por quimioterapia, anemia megaloblástica, deficiencia de hierro y vitaminas, anemia hemolítica por microangiopatía y aplasia pura de células rojas (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

En muchos pacientes no es clara la causa de la anemia y entonces se le denomina anemia de enfermedad crónica, esta se asocia con una disminución en la vida promedio de los eritrocitos, metabolismo y almacenaje de hierro alterado y una respuesta disminuida de la médula ósea. Clínicamente esta anemia es reconocida como normocítica normocrómica, con celularidad normal de medula ósea y metabolismo disminuido de hierro y secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

La anemia de enfermedad crónica se ha asociado con una gran variedad de tumores. La evaluación diagnóstica de la anemia consiste en realizar hemograma con reticulocitos, perfil bioquímico, examen general de orina (E.G.O.), serología para retrovirus felino (gato), radiografías de tórax y abdomen, ultrasonografía abdominal, aspirado de médula ósea, perfiles de coagulación y prueba de Coombs. El tratamiento varía según la etiología y se puede ayudar al paciente con transfusiones, suplementación de hierro, drogas inmunosupresoras (anemias inmunomediadas), esplenotomía, eritropoyetina recombinada humana (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

### **5.6.2 POLICITEMIA**

Es un síndrome paraneoplásico raro en perros y gatos. En humanos los tumores renales provocan más del 50% de las policitemias asociadas a cáncer, siguiéndole los carcinomas hepatocelulares con el 25%. En perros los tumores renales primarios y secundarios provocan la mayoría de los casos reportados (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

Otra causa puede ser la policitemia vera, la cual es un desorden mieloproliferativo que resulta en la proliferación clonal de precursores de las células rojas. La eritrocitosis de origen paraneoplásico puede ser distinguida de la policitemia vera por la ausencia de pancitosis o esplenomegalia. Los signos clínicos son resultado de la hiperviscosidad, dilatación de vasos, flujo sanguíneo impedido, hipoxia tisular, hemorragia y trombosis (Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

### **5.6.3 LEUCOCITOSIS**

Una elevación en el conteo de leucocitos se ve frecuentemente en algunos tumores como linfoma y hemangiosarcoma. El mecanismo fisiopatológico por el

cual se incrementan los leucocitos no está perfectamente identificado, pero puede deberse a la elaboración por el tumor de factores de crecimiento hematopoyéticos (factor estimulante de colonias de granulocitos), estimulación local de médula ósea por células malignas, necrosis tumoral infecciones secundarias, cuando se presenta una leucocitosis mayor de 75000/ml, se le conoce como reacción leucemoide y se ha asociado con carcinoma tubular renal, pólipos adenomatosos rectales y fibrosarcomas en perros, en el gato se ha visto frecuentemente con carcinomas de glándulas sudoríparas (Nelson y Couto,2000; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **5.6.4 NEUTROPENIA**

En pacientes con cáncer puede ser causado por la terapia antineoplásica o por metástasis a médula ósea. La neutropenia paraneoplásica se ha observado en carcinoma de células escamosas en el gato y en adenocarcinoma mamario y tiroideo en perros (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **5.6.5 EOSINOFILIA PARANEOPLÁSICA**

Se ha observado en perros con adenocarcinoma mamario, mastocitomas, diversos carcinomas y neoplasias proliferativas. El mecanismo fisiopatológico exacto no se conoce pero se ha postulado que puede ser por un factor eosinofiláctico producido por el tumor, liberación de sustancias quimiotácticas de la necrosis tumoral, formación de complejos inmunes con liberación de histamina y la formación de factores quimiotácticos para linfocitos T (Nelson y Couto, 2000; Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

#### **5.7 ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS**

Para que se dé la hemostasis se requiere que los diferentes componentes de la hemostasis trabajen adecuadamente: plaquetas, cascada de coagulación,

sistema fibrinolítico e integridad vascular. El cáncer puede afectar uno o más de estos componentes y tener como consecuencia desordenes hemostáticos. En un estudio de 100 perros con cáncer no tratado se encontró que en un 83% hubo una o más anormalidades en las pruebas de coagulación. El cambio más común fue la alteración en los niveles de fibrinógeno y las anormalidades que más se asociaron con cuadro clínico fueron la trombocitopenia y la coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) (Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

Las neoplasias pueden alterar la hemostasis al dañar la integridad vascular (vasculitis), alterar el número y función de las plaquetas (trombocitopenia, complejos inmunes), afectando la cascada de coagulación y formación del coagulo (disminución en la producción, liberación de fosfolípidos) o al afectar la lisis del coagulo (Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008; Nelson y Couto, 2000; Soberanes, 2001).

## **5.8 DESORDENES NEUROMUSCULARES**

Los efectos remotos del cáncer en el sistema nervioso pueden resultar en una variedad de signos clínicos en el paciente, la causa exacta de cómo afecta el cáncer al sistema nervioso no es perfectamente conocido los signos pueden referirse al sistema nervioso central en su porción cerebral o en la médula o bien a neuropatías periféricas (Moulton, 1990).

En los perros es más común que el desorden paraneoplásico afecte al sistema nervioso periférico. Los tumores que más se asocian a neuropatías periféricas en perros son el linfoma, la leucemia mielomonocítica, insulinoma y adenocarcinoma prostático y pancreático. Los mediadores de daño nervioso propuestos son: moléculas biológicamente activas, neurotoxinas, citocinas, deficiencias nutricionales y autoinmunidad (Moulton, 1990).



## **5.9 DISFUNCIÓN RENAL**

Las enfermedades paraneoplásicas renales pueden presentarse por la deposición de amiloide, paraproteinemias, hipercalcemia y deposición de complejos inmunes asociados al tumor. En perros es común la glomerulonefritis por neoplasias. También se ha reportado en 33-40% de los perros mastocitomas localizados y en 69% de mastocitomas sistémicos (Moulton, 1990; Ogilvie y Moore, 2008).

## **5.10 SÍNDROME DE HIPERVISCOCIDAD / PARAPROTEINEMIA**

El síndrome de hiperviscosidad sérica es una constelación de signos que resultan del incremento en la viscosidad sérica. Esto ocurre generalmente en enfermedades que causan gammopatía monoclonal, siendo las neoplasias la causa más común en perros y gatos, con el mieloma múltiple como la neoplasia más común, y en algunos casos raros el linfoma o la leucemia linfocítica (Ogilvie y Moore, 2008; Soberanes, 2001).

Los signos clínicos más reportados son el daño retinal (hemorragias, desprendimiento), incremento en la carga de trabajo del corazón (taquicardia, hipertrofia cardíaca, falla cardíaca), disfunción neuronal (depresión mental, convulsiones, signos vestibulares) y anormalidades en la coagulación (Soberanes, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

## 6. DIAGNOSTICO CITOLOGICO DEL CANCER

La citología es un método fiable y mínimamente invasivo a la obtención de un diagnóstico tisular. Puesto que los veterinarios clínicos utilizan cada vez más esta metodología de diagnóstico y los cito patólogos han adquirido una mayor experiencia con una amplia variedad de lesiones, y en los distintos tejidos muestreados, el espectro de procesos patológicos identificados por citología y la fiabilidad y precisión de los diagnósticos de las lesiones de muchos tejidos han aumentado. La citología y la histopatología constituyen procedimientos diagnósticos complementarios que reflejan la combinación entre el mínimo grado de invasión durante la obtención de muestras en citología y el incremento de la cantidad de información resultante de la capacidad de evaluar la arquitectura tisular con la histopatología. (Cowell, 2009)

La citología es el examen individual de células sin contemplar la estructura del tejido. Aunque la biopsia citológica ni siempre sustituye a la biopsia escisional y el examen histopatológico, puede servir como una ayuda rápida y barata para establecer un diagnóstico y es superior a la histopatología para algunos tejidos (p.ej., medula ósea) y ciertas enfermedades de los ganglios linfáticos. Los recursos frecuentes de muestras citológicas son las masas cutáneas o subcutáneas, los fluidos de cavidades corporales, exudados óticos, nodulos linfáticos, la glándula prostática, medula ósea, conjuntiva, tracto respiratorio, mucosa vaginal, rectal y orina. El fluido corporal examinado con mayor frecuencia es la sangre venosa. Muchas células vistas en otros fluidos y tejidos nos las encontramos en la sangre. Las células se puede exfoliar de forma espontánea, como lo hacen en las cavidades corporales o los exudados inflamatorios, o pueden ser retirados de forma mecánica por técnicas como la aspiración, raspados o lavados. (Cowell, 2009)

## 6.1. OBTENCION DE LA MUESTRA

### 6.1.1 BIOPSIA POR AGUJA FINA

La biopsia por aguja fina (BAF) se puede realizar utilizando una jeringuilla y una aguja estándar con o sin aspiración. Este es, probablemente, el mejor método para la obtención de muestra a partir de cualquier masa o lesión proliferativa, así como para cualquier toma de muestra en cualquier órgano glandular subcutáneo, tales como nódulo linfático, glándula mamaria o glándula salival. La BAF resulta el método más adecuado para la obtención mínima invasiva de muestras de órganos o masa internas. (Withrow, 2007)

Se realiza con agujas de 20 a 25 G y una jeringa de 12 ml. La piel se prepara como para una punción venosa menos cuando se va a entrar a cavidades corporales y articulaciones; en estos casos, se debe realizar una preparación quirúrgica. La masa se estabiliza con una mano para ayudar en la penetración, y la aguja es dirigida con la otra mano. Después de que hayamos atravesado la masa, se aplica una presión negativa a la jeringa. Se puede redirigir la aguja y coger varias porciones si la masa es grande mientras se mantiene la presión negativa. La presión negativa se deberá liberar antes de que la aguja se retire del tejido. La aguja se retira de la jeringa y se aspira aire dentro de la jeringa; entonces el contenido de la aguja se expulsa en el medio del portaobjetos de cristal. (Withrow,2007)

Otra alternativa, es el método de capilares que se utiliza para obtener muy buenas aspiraciones. La aguja no se une a la jeringa , pero es guiada agarrándola por el centro de la aguja; un movimiento vigoroso hacia adelante y hacia atrás de la aguja y la presión capilar son adecuados para desprender células sin la aplicación de presión negativa. Entonces la aguja se une a la jeringa que contiene aire, y el contenido de la aguja se expulsa en un portaobjetos como se describió anteriormente. Las ventajas de este método es que hay una menor hemodilución

## **U.M.S.N.H - F.M.V.Z.**

de la muestra y un aumento de celularidad. Si la aspiración proporciona material suficiente, deberían realizarse varias preparaciones. Se coloca en un porta la gota, otro porta se apoya en esta gota y se desliza uno en cada dirección de forma suave. Se deja que la muestra se seque al aire y luego se tiñe. (Withrow, 2007)

### **6.1.2. RASPADO**

Los raspados pueden realizarse a partir de lesiones externas o de tejido obtenido mediante cirugía o necropsia. En general, los raspados proporcionan preparaciones con mayor contenido de células que los frotis por impresiones o improntas; sin embargo, al igual que ocurre con las impresiones, los raspados pueden obtener principalmente contaminación o inflamación superficial cuando se realizan en la superficie de lesiones cutáneas ulceradas. Los raspados no son tan valiosos para el diagnóstico de neoplasias como las preparaciones obtenidas a partir BAF. (Withrow, 2007)

Para realizar el raspado suele ser útiles las hojas de bisturí o las espátulas (disponibles comercialmente para este propósito). Las células recogidas se depositan suavemente en un portaobjetos de cristal. (Withrow y Vail, 2007)

### **6.1.3. HISOPADO**

Los hisopos se pueden utilizar para obtener células de superficies mucosas, como la vagina, el recto o la nariz. Después de la recolección de la muestra, el hisopo se rueda suavemente por la superficie de un portaobjetos de cristal. (Cowell, 2009)

#### **6.1.4. FROTIS POR IMPRESION**

Los frotis por impresión o improntas se pueden obtener a partir de lesiones superficiales ulceradas o exudativas o bien de muestras de tejidos recogidas mediante cirugía o necropsia. Los frotis por impresión de lesiones y tejidos superficiales habitualmente solo proporcionan células inflamatorias, incluso cuando la inflamación es un proceso secundario; en los exudados o en los frotis por impresión de masas ulceradas puede que no se produzca una exfoliación de células neoplásicas. Siempre que sea posible se llevara a cabo una BAF del tejido que se encuentra por debajo del área ulcerada o exudativa, además de realizar los frotis por impresión. Las impresiones de exudados o úlceras son más comunes para determinar la presencia de organismos bacterianos o fúngicos. Hay que tener en cuenta que la presencia de bacterias puede reflejar simplemente una infección bacteriana secundaria. (Withrow y Vail, 2007)

## 7. CAUSAS DE MUESTRAS NO DIAGNOSTICAS

Las muestras de citología con calidad no diagnostica pueden ser el producto de una mala técnica, aunque algunas veces pueden ser problemas inherentes con la muestra citológica. Esta última incluye preparaciones que contienen pocas células debido a que es difícil coger una muestra de tejido; las muestras son solo sangre debido a que la lesión es vascular; muestras de que las células obtenidas no son necesariamente representativas de la lesión; los tipos de tejidos donde es difícil de distinguir entre lo normal de lo neoplásico; y las muestras en las que la arquitectura del tejido, más que el tipo de células, es crítica para el diagnóstico. (Withrow, 2007)

### 7.1 POCA CELULARIDAD

Los portas contienen pocas células o células no nucleadas debido a que el tejido objetivo se ha perdido, el tejido era difícil de muestrear, o a que el tejido estaba compuesto por células grasas que desaparecieron en el alcohol durante el proceso de tinción. La obtención de células del tejido mesenquimatoso (conectivo) es de forma inherente más difícil. Algunos tumores mesenquimatosos pueden tener alguna celularidad relativamente baja por la presencia de una gran cantidad de matriz, producida por el tejido conectivo, que rodea a la célula. Entre más benigno sea el tumor de tejido conectivo más matriz y menos células tendrá. Los aspirados de lipomas con frecuencia contiene muy pocas células, si estas pocas células son aspiradas, con frecuencia se pueden lavar cuando sumergimos el porta en el alcohol, el primer paso en la mayoría de los procedimientos rápidos de tinción. El clínico debería observar el porta antes de teñirlo si el porta aparece grasiento u oleoso. El aspirado de la grasa subcutánea normal aparece muy similar a la grasa aspirada de un lipoma. El aspirado de la grasa periganglionar es frecuente durante los intentos de aspirar los nódulos linfáticos, especialmente los nódulos linfáticos poplíteos. (Withrow y Vail, 2007)

## **7.2 CONTAMINACION SANGUINEA**

La contaminación sanguínea ocurre con frecuencia si la aguja utilizada para la aspiración es mayor de 20 g., si las plaquetas están presentes en la muestra, la sangre presente se puede asumir que representa la contaminación. El aspirado de algunos órganos abdominales, como el bazo o el hígado, tiende a contener una gran cantidad de sangre. Si los macrófagos que están presentes tienen eritrocitos fagocitados o contienen hemosiderina, que haya un desglose de los glóbulos rojos con producto compuesto de hierro, probablemente debido a que haya ocurrido una hemorragia previa a la lesión. Por ejemplo, los hemangiosarcomas, un tipo de tumores mesenquimatosos, están llenos de sangre y pueden ceder de pocas a ninguna célula cuando aspiramos. Aunque la citología de los eritrocitos es insignificante en las preparaciones citológicas, una excepción es la presencia de acantocitos en aspirados de hemangiosarcomas. La forma espiculada de los glóbulos rojos es muy típica en pacientes con hemangiosarcoma. (Withrow y Vail 2007)

## **7.3 CELULAS NO RELACIONADAS CON LA LESION PRIMARIA**

Las células inflamatorias pueden estar rodeando el tumor y algunas veces solo aspiramos estas células. La aguja debería ser redirigida varias veces en las lesiones para obtener células de varias partes; esto es particularmente importante en nodulos linfáticos aumentados en los que se sospecha de metástasis neoplásica. (Withrow y Vail, 2007)

#### **7.4 PREPARACION DEMASIADO GRUESA**

La citología solo es útil cuando las células están en una sola capa de grosor y no están rotas. Algunos tejidos como los nódulos, la médula ósea y algunos tumores, desprenden muchas células en la preparación hay deben ser en forma gruesa. En estas situaciones, uno con frecuencia puede encontrar áreas lo suficientemente finas para examinar en el borde del frotis. (Withrow y Vail, 2007)



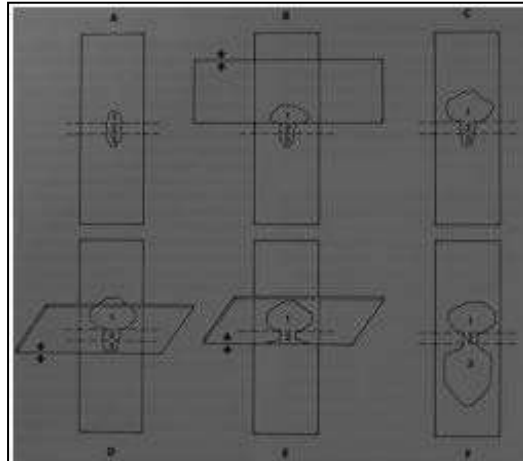
## **8. PREPARACIONES CITOLOGICAS**

Cuando se pretende remitir las preparaciones a un laboratorio para su evaluación no es necesario teñirlas ni hacer ninguna fijación especial. Las extensiones secadas al aire se conservaran bien durante el tiempo necesario para el transporte a un laboratorio externo. Sin embargo, resulta conveniente teñir al menos una preparación para asegurarse que se ha obtenido una muestra con células suficientes.

### **8.1 ELABORACIÓN DE LOS FROTIS**

La técnica más empleada para la elaboración de los frotis es la de squash o por aplastamiento (figura 2). Una vez que la aguja se ha retirado de la tumoración, esta se separa de la jeringa, la cual se llena por completo con aire y posteriormente se vuelve a conectar la aguja (que es la que contiene el material en la mayoría de los casos) y se expelle el material sobre un portaobjetos limpio y desengrasado, colocándose un segundo portaobjetos sobre este (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Rangel, 2001).

Una vez hecho esto, por simple adhesión se expande el material sobre el portaobjetos, y en caso de que esto no suceda se puede aplicar presión digital muy suave para que el material se expanda (B). El segundo portaobjetos es deslizado suave y rápidamente sobre el primero (C) y se separan (D); es en este momento en el que se procede a fijar las los frotis. Cabe hacer mención que el paso C proporciona frotis de buena calidad, aunque si se aplica una presión digital excesiva dará como resultado una gran destrucción celular (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002).



**Figura 2. Elaboración de los frotis (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002).**

## **8.2 MÉTODOS DE FIJACIÓN**

La fijación de los especímenes citológicos depositados en una laminilla es vital para evitar cambios en la morfología celular que indiscutiblemente van a alterar e incluso nulificar la interpretación de los hallazgos microscópicos. Actualmente se utilizan dos métodos de fijación basados en el estatus de hidratación de la célula al momento de la fijación. Cada uno conlleva ventajas y desventajas sobre el otro; sin embargo, no se contraponen, más aún son complementarios. Aunque dependiendo la formación del citopatólogo, este preferirá alguno de los dos, ya que las tinciones y la interpretación de los hallazgos microscópicos es un tanto diferente entre uno y otro (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002).

1.- Fijación en seco: También denominada fijación al aire, o mal llamada muestras sin fijar. En esta una vez que se ha realizado el frotis se debe secar lo más rápido que sea posible, incluso puede recurrirse a realizar movimientos en abanico. Ya que el frotis se ha secado; es decir, que las células presentes en ese frotis están totalmente secas se procede a aplicar el fijador sobre la laminilla por

un periodo no menor a tres minutos. El fijador de elección para estos casos es el metanol (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002).

Este tipo de fijación se utiliza primordialmente para tinciones tipo Romanowsky (Wright, Giemsa y Diff-Quik)

2.- Fijación en Húmedo: También denominada por algunos autores como fijación en alcohol. En este caso, al terminar de realizar el frotis este debe contactar con el fijador en un periodo no mayor a tres segundos, sin permitir que la laminilla se seque. Es decir la célula debe estar perfectamente hidratada al momento que se fija, de ahí el nombre de fijación en húmedo. Si se utiliza alcohol etílico 96<sup>o</sup> como fijador, la laminilla debe sumergirse en este por un periodo mínimo de quince minutos. Transcurrido este tiempo, la laminilla se saca del fijador y se seca al aire, para ser remitida al laboratorio. El uso de alcohol, es una manera sencilla y económica para fijar los especímenes citológicos, pero no es la única; ya que pueden emplearse fijadores en aerosol, los cuales crean una capa protectora sobre las células, lo que las preserva en óptimas condiciones, sobre todo si las laminillas tardaran varios días en llegar al laboratorio, como es el caso de las muestras remitidas a través del correo o de la mensajería. En este caso, una vez realizado el frotis y antes de que se seque el material, se debe aplicar una capa del aerosol sobre la laminilla a una distancia no menor a 20 cm y dejar secar al aire (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002).

### **8.3 TINCIÓN**

Una vez que los frotis se han realizado, se secan al aire y se tiñen para su observación en el microscopio. Las técnicas de tinción prácticas para el uso en la clínica veterinaria por el corto tiempo de elaboración, son las tinciones de Romanowsky rápidas (como el Diff Quick) y el Nuevo Azul de Metileno. El Diff Quick tiene las características de aportar un buen detalle celular, buena

diferenciación de organelos citoplasmáticos y microorganismos y un detalle nuclear aceptable, además las muestras pueden ser fijadas y guardadas para un estudio posterior (Álvarez, 2001; Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

El Nuevo Azul de Metileno presenta la ventaja de proporcionar un mejor detalle nuclear, sin embargo no proporciona un buen detalle citoplasmático y las muestras no pueden fijarse ni guardarse. Se recomienda realizar muestras con ambas tinciones para el estudio de las mismas (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **8.4 INTERPRETACIÓN**

La observación de la muestra debe realizarse de manera lógica y estandarizada. Toda la muestra debe ser observada microscópicamente con el objetivo 10X, con esta magnificación se pueden detectar características anormales como grupos de células representativas para el estudio (las zonas de células intactas y no distorsionadas a causa de la preparación son las que deben ser elegidas), artefactos en la muestra o de la tinción y determinar si la muestra y tinción son adecuadas (Álvarez, 2001; Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

Una vez identificadas las áreas con celularidad única o aumentada y son elegidas las zonas a estudiar se debe observar con el objetivo 40X donde se puede distinguir la composición celular y la presencia de microorganismos. El objetivo de 100X se utiliza para observar la morfología celular, los detalles citoplasmáticos y nucleares y para la confirmación de la presencia de ciertos microorganismos (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

Lo primero es reconocer si las células del tejido recolectadas son normales o anormales para ese tejido en particular. Si es anormal se debe de identificar la presencia y tipo de células inflamatorias, ya que en muchos procesos inflamatorios, las células pueden sufrir cambios morfológicos. Si el proceso no es inflamatorio, se puede sospechar de una neoplasia y se debe determinar el tipo celular (epitelial, mesenquimal o de células discretas), una vez clasificado el tipo tisular, se consideran los criterios de malignidad con el fin de clasificar el proceso como benigno o maligno (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

**Inflamación.** Los procesos inflamatorios se caracterizan citológicamente por la presencia de células inflamatorias, el tipo de células presentes, depende del agente etiológico involucrado y del curso del proceso. Los neutrófilos predominan en infecciones bacterianas, mientras que los eosinófilos predominan en procesos alérgicos o parasitarios, así mismo los neutrófilos predominan en procesos agudos, mientras que los macrófagos y linfocitos en procesos crónicos (Álvarez, 2001; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

En ocasiones muchas neoplasias presentan procesos de inflamación o infecciosos secundarios, y en otros casos, los procesos inflamatorios pueden presentar cambios morfológicos celulares que mimeticen una neoplasia (hiperplasia, displasia), por lo que si no se puede determinar la causa, una biopsia debe ser tomada para un estudio histopatológico (De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

**Neoplasia.** Si los componentes celulares de la muestra indican un proceso neoplásico, se debe diferenciar entre una neoplasia epitelial, mesenquimal o de células discretas o redondas y si la neoplasia es benigna o maligna. Las neoplasias benignas presentan características prácticamente indistinguibles del tejido normal. Para establecer si esta es maligna, se consideran los criterios de malignidad (Álvarez, 2001; De Buen, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

**Tejidos epiteliales.** Las muestras presentan una alta celularidad en general la mayoría de las células se encuentran en grupos o racimos y pocas se encuentran de manera individual con bordes citoplasmáticos poco definidos. Las células presentan forma oval a redonda, grandes, de moderado a abundante citoplasma basofílico y núcleo redondo con intensidad de tinción suave y un patrón de cromatina fino. Presencia de uno o más nucleolos prominentes. Dependiendo del origen pueden presentar citoplasma vacuolado (De Buen, 2001; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

**Tejidos mesenquimales.** Muestras con poca celularidad. Las células individuales (no tienden a agruparse) y presentan forma fusiforme (prolongaciones citoplasmáticas) o forma poligonal, de tamaño mediano a pequeño con citoplasma claro, pueden presentar bordes citoplasmáticos indefinidos. Núcleo redondo a oval, de intensidad media y patrón de cromatina fino. El nucléolo poco o no visible (De Buen, 2001; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

**Tejidos de células discretas o redondas.** Celularidad alta. Células pequeñas a medianas, redondas e individuales. Bordes citoplasmáticos bien definidos, núcleo redondo. (De Buen, 2001; Nelson y Couto, 2005; Ogilvie y Moore, 2008).

#### **8.4.1 CRITERIOS DE MALIGNIDAD**

Para estimar el potencial de malignidad, es más confiable tomar en cuenta el criterio de malignidad en el núcleo más que el del citoplasma, debido a que en general, el núcleo sufre menos modificaciones en procesos inflamatorios, hiperplásicos o displásicos que el citoplasma (Álvarez, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

El reconocimiento de más de tres criterios de malignidad en el núcleo en un alto porcentaje de las células es una evidencia fuerte de malignidad. Cuando uno o dos criterios son reconocidos en algunas células, el tumor puede ser benigno o maligno, donde se sugiere la toma de una biopsia. Si no es reconocido ningún criterio de malignidad en el núcleo, existe una evidencia fuerte de que se trate de una neoplasia benigna. Si no se determina con seguridad el tipo del proceso, las muestras deben ser referidas a un citopatólogo calificado o realizarse un estudio histopatológico (Ogilvie y Moore, 2008).

#### **8.4.2 CRITERIOS GENERALES**

**Celularidad.** En general las muestras con alta celularidad sin un componente inflamatorio significativo, son malignas. Este criterio es apropiado únicamente en tejidos epiteliales y mesenquimales (Álvarez, 2001; Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

**Pleomorfismo.** La mayoría de los tejidos normales presentan una población celular uniforme tanto en forma como en tamaño. En neoplasias malignas, esta uniformidad de forma y tamaño (anisocitosis) se pierde, al grado en que en algunos casos llega a ser muy difícil la distinción del tipo tisular (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

**Localización.** Un criterio simple y obvio es la localización anormal de una población celular en particular o sea, encontrar cualquier tipo celular neoplásico en tejidos que normalmente no presente ese tipo celular. Por ejemplo encontrar células epiteliales neoplásicas en nodulos linfáticos indica la presencia de una metástasis (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

### 8.4.3 CRITERIOS NUCLEARES

**Tamaño nuclear.** En tejidos normales, hiperplásicos y neoplásicos benignos, el tamaño nuclear es relativamente uniforme. En procesos neoplásicos malignos la anisocariosis (diferentes tamaños nucleares) es prominente. Si los núcleos varían de 1.5 a 2 veces el tamaño respecto a otras células del mismo tipo de tejido, la malignidad es altamente sospechosa (Baker y Lumsden, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

**Forma nuclear.** Así como el tamaño nuclear, la forma del núcleo se conserva de manera uniforme en procesos benignos. En poblaciones celulares malignas se puede encontrar una mezcla de núcleos redondos, ovoides, hendidos o con forma bizarra (Álvarez, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

**Radio Núcleo/Citoplasma.** El radio o proporción núcleo / citoplasma se mantiene uniforme en tejidos normales, hiperplásicos y neoplásicos benignos. La variación de estroma, proporción entre células de una población monótona de células no inflamatorias es altamente indicativa de malignidad. Se debe considerar que ciertas poblaciones celulares epiteliales como el epitelio transicional de la vejiga o el epitelio escamoso, normalmente exhiben una variación en el radio núcleo / citoplasma (Ogilvie y Moore, 2008).

**Nucléolo.** Muchos tejidos normales presentan células con uno o múltiples nucléolos, pero en general, estos son pequeños, redondos y de tamaño uniforme entre las células del mismo tejido. En procesos hiperplásicos y neoplásicos benignos, las células pueden presentar múltiples nucléolos, sin embargo mantienen de manera uniforme su forma normal y tamaño pequeño. Muchas poblaciones celulares malignas presentan múltiples y/o prominentes nucléolos con posibles variaciones en el tamaño y forma entre diferentes células o en el núcleo de la misma célula. Si una marcada variación en los nucléolos es identificada, es indicativo de malignidad (Ogilvie y Moore, 2008).



**Patrón de la cromatina nuclear.** La uniformidad en el patrón de la cromatina nuclear es una regla en tejidos normales, hiperplásicos y neoplásicos benignos. El patrón puede variar dependiendo del tipo de tejido, como estar finamente distribuido en tejidos mesenquimales normales o bien de manera densa en tejidos linfoides normales, pero manteniéndose de manera constante en ese tejido. En general en procesos malignos, el patrón es de forma acordonada y tiende a distribuirse de una manera desigual con agregaciones en algunos sitios (Ogilvie y Moore, 2008).

**Deformación nuclear.** En tejidos normales o proliferativos benignos, la organización celular se mantiene, esto evita la distorsión de células adyacentes manteniendo una forma y tamaño celular y nuclear uniforme. En algunos procesos proliferativos malignos, esta organización se pierde provocando una compresión y distorsión celular y nuclear (Álvarez, 2001; Baker y Lumsden, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

**Figuras mitóticas.** El hallazgo de figuras mitóticas significa que el tejido presenta un alto rango de división celular y no precisamente indica malignidad, sin embargo el encontrar figuras mitóticas anormales, en donde el material nuclear es distribuido en más de dos direcciones o de manera desigual, es sugestivo de malignidad, excepto en el caso del tumor venéreo transmisible donde a pesar de ser común encontrar figuras mitóticas anormales, tiene un comportamiento benigno (Álvarez, 2001; Baker y Lumsden, 2000; Ogilvie y Moore, 2008).

**Múltiples núcleos.** En ciertos tipos celulares como en los macrófagos que llegan a presentar varios núcleos (células gigantes) y hepatocitos que llegan a presentar dos núcleos, es normal que presenten multinucleación. Sin embargo, si múltiples núcleos de tamaño variable y diferencia en el número en una célula en particular, es indicativo de malignidad, así como encontrar variaciones en el tamaño nuclear en una misma célula multinucleada, indica una división con

distribución anormal de la cromatina nuclear, aunque figuras mitóticas no sean encontradas (Baker y Lumsden, 2000).

#### **8.4.4 CRITERIOS CITOPLASMATICOS**

**Basofilia.** Las células inmaduras y altamente activadas presentan un citoplasma basofílico debido a la gran cantidad de ARN citoplasmático en comparación a las células bien diferenciadas de la población que no presentan una marcada síntesis proteica. Muchas células malignas presentan una maduración anormal del citoplasma provocando la tinción basofílica del mismo. Obviamente al ser una característica de células inmaduras, este criterio no es fuertemente indicativo de malignidad, por lo que debe ser considerado en conjunto con otros criterios de malignidad nuclear (Ogilvie y Moore, 2008).

**Vacuolización.** Muchas células normales de diferentes tejidos presentan vacuolas en su citoplasma como los macrófagos que tienen una función fagocítica, o bien en células epiteliales secretorias (tejido glandular) pueden presentar algunas vacuolas similares, uniformes, claras y alrededor del núcleo. También muchas células en diversos estados de degeneración como hidrópica o grasa, presentan vacuolización. En ocasiones, las células del epitelio glandular maligno pueden presentar vacuolas únicas y de gran tamaño causando la compresión del núcleo sobre la periferia, el encontrar varias células con estas características puede ser significativo de malignidad (Álvarez, 2001).

**Canibalismo.** La fagocitosis de células del mismo tejido es un proceso que se llega a presentar en macrófagos, neutrófilos, células epiteliales malignas y en tumores de células discretas. El "canibalismo" puede llegar a ser indicativo de malignidad sobre todo si se encuentra de manera extensa, pero como en los demás criterios de malignidad citoplasmáticos, debe ser considerado en conjunto con otros criterios de malignidad nuclear (Ogilvie y Moore, 2008).

#### **8.4.5 ASPIRACIÓN DE LÍQUIDOS**

Cuando la neoplasia se ubica dentro de una cavidad corporal, existe la posibilidad de coleccionar las células neoplásicas, mediante el examen de la efusión que se genera a partir de la misma. Así mismo un buen material citológico la óptima preservación redituará en un excelente detalle celular. El tiempo transcurrido entre la toma y el procesamiento antes de que sufra deterioro celular es variable pues depende del pH, contenido proteico, actividad enzimática y de la presencia o ausencia de bacterias (De Buen, 2001; Moulton, 1990; Theilen y Madewell, 1979)

## 8.5 BIOPSIA

La biopsia se refiere a un procedimiento donde participan la obtención del tejido para el microscopio u otros análisis para establecer un diagnóstico preciso o mejorar la comprensión de un tejido en particular con respecto a sus características histológicas, moleculares, fenotípicas, etológicas o inmunohistoquímicas. La interpretación histopatológica de tejido retirado de un tumor no es infalible y es altamente dependiente de la cantidad y calidad de la muestra biopsiada que enviemos. (Ettinger,2007; Withrow y Vail, 2007)

Varias técnicas están disponibles para obtener muestras de tejidos que varían desde técnicas con agujas sacabocados hasta la completa escisión. La elección de la técnica depende de la localización anatómica del tumor, la salud general del paciente, la sospecha del tipo de tumor, el análisis a realizar y las preferencias del clínico. Las técnicas de biopsia se pueden agrupar bajo una o dos categorías principales:

- ❖ La biopsia pretratamiento (biopsia con sacabocado, biopsia perforadora, biopsia de cuña,etc.)o biopsia escisional. La biopsia pretratamiento se realiza para obtener información adicional del tumor antes del tratamiento definitivo.
- ❖ La biopsia post-tratamiento se refiere a los procesos de obtención de información histopatológica después de la escisión quirúrgica del tumor. La biopsia escisional se utiliza mejor para obtener una imagen más completa de la enfermedad (grado del tumor, subtipo histológico, porcentaje de necrosis, grado de invasión en la vascularización y los nódulos regionales, etc) .(Ettinger,2007; Withrow y Vail, 2007)

### **8.5.1 AGUJAS SACABOCADOS**

La aguja sacabocados dispone de varios tipos de instrumento para obtener tejido blando. La mayoría de estas agujas se utilizan manualmente, aunque también existen agujas disponibles con aire comprimido o automáticas. Estos instrumentos tienen generalmente 14 gauge de diámetro y obtienen muestras de tejido de cerca 1 mm de ancho y 1,0 1,5 cm de largo. Con este tamaño de la muestra puede visualizar la relación entre la estructura del tejido y las células tumorales. Puede ser utilizada para lesiones localizadas externamente o para lesiones asentadas en profundidad (riñón, hígado, próstata, etc.) (Ettinger, 2007; Withrow y Vail, 2007)

### **8.5.2 BIOPSIA INSCISIONAL**

La biopsia incisional se utiliza cuando ni la citología, ni la aguja sacabocados han dado un material diagnóstico. Además se prefiere para las lesiones ulceradas y necróticas, ya que se puede obtener más tejido. Desafortunadamente, muchos tumores son grandes, exofíticos y están ulcerados. Estos tumores no están bien inervados y pueden ser biopsiados sin la necesidad de anestesia local o sedación. (Ettinger, 2007; Withrow y Vail, 2007)

### **8.5.3 TECNICAS DE BIOPSIAS ESPECIALIZADAS**

➤ Biopsia por endoscopia:

Estas técnicas utilizan microscopios flexibles y ocasionalmente endoscopios rígidos que permiten visualizar o hacer biopsia de espacios ciegos, especialmente en los sistemas gastrointestinal, respiratoria y urogenital.

➤ Laparoscopia y toracoscopia

La evaluación del abdomen y el tórax, cuando se realiza por una persona experta, puede dar una información importante del estadio de la enfermedad y puede proporcionar tejido para la biopsia. Los convenientes de estos métodos son que duran más tiempo que una laparotomía o toracotomía exploratoria (ambas requieren anestesia general), no dan al operador una imagen tan buena como cuando se hace una exploración abierta, no son buenas para la escisión, tienen algo de riesgo de hemorragia y de pérdida de fluidos (bilis, orina, células tumorales o contenido intestinal.), y las muestras de tejido suelen ser pequeñas. (Ettinger,2007; Withrow y Vail, 2007)

#### **8.5.4. BIOPSIA ESCISIONAL**

Este método es utilizado cuando el tratamiento no se altera por el conocimiento del tipo de tumor (tumores de piel “benignos”, masas pulmonares solitarias, masas esplénicas solitarias, tumores de testículos que no han descendido, etc.). Se realiza con más frecuencia de lo indicado, pero cuando se utiliza en los casos adecuados, pueden ser a la vez diagnósticas y terapéuticas, así como rentable. (Ettinger, 2007; Withrow y Vail, 2007)

Método de fijación.- el tejido se fija generalmente con una solución tamponada neutra de formol al 10%, se coloca 1 parte de tejido y 10 partes de fijador. Si se ha biopsiado más de una lesión, cada una debe ser colocada en un recipiente por separado. (Ettinger,2007; Withrow y Vail, 2007)

El clínico puede consultar con los patólogos sobre la forma de presentar las muestras para el microscopio electrónico, el estado de los receptores hormonales, el cultivo tisular, la citometría de flujo, las técnicas de inmunohistoquímica o las citogenéticas. (Ettinger, 2007; Withrow y Vail, 2007)

## 8.6 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El trabajo del patólogo es determinar (1) tumor frente a no tumor, (2) benigno frente a maligno, (3) tipo histológico, (4) grado (si existe y el sistema de gradación es clínicamente relevante para este tipo de tumor), y (5) márgenes (si es escisional).

Realizar un diagnóstico preciso no es tan fácil como poner la porción de tejido en formol y esperar por los resultados. Más de un 5% a 10% de los resultados de biopsias son imprecisos en cuanto a su significado clínico.

Si el resultado de la biopsia no se correlaciona con la clínica, hay varias opciones posibles:

- a) Volver a seccionar tejido posible o de bloques de parafina;
- b) Tinciones especiales para ciertos tipos de tumores (p.ej. azul de tolúeno para mastocitos);
- c) Una segunda opinión de otro patólogo o grupo de patólogos.

En un estudio, los resultados revisados entre instituciones cambiaron los diagnósticos en el 5,8% de los casos revisados.

(Ettinger, 2007; Withrow y Vail, 2007)

## 9. INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA GENERAL

La interpretación detallada de la citología demanda una considerable experiencia y conocimiento de la morfología celular normal. El clínico debe confiar en la habilidad del patólogo clínico para confirmar los diagnósticos. Asimismo, con experiencia, la inflamación puede ser diferenciada de la neoplasia, lo cual es de gran valor para orientar otros métodos complementarios. En cualquier caso, los hallazgos citológicos deben ser interpretados en combinación con la restante información clínica, para poder alcanzar el diagnóstico apropiado (Cowell, Tyler y Meinkoth, 1989; Rangel, 2001; Ogilvie y Moore, 2008).

Un proceso inflamatorio se puede dividir de un modo arbitrario en agudo, crónico activo, crónico o granulomatoso de acuerdo con la presencia o ausencia de neutrófilos, monocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos diferenciados (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Moulton, 1990; Ogilvie y Moore, 2008).

Es importante diferenciar entre hiperplasia y neoplasia. La hiperplasia difiere sobre todo del tejido normal en que las células exhiben rasgos de actividad citoplasmática y son inmaduras. En consecuencia, las células reactivas o hiperplásicas pueden tener mayor basofilia citoplasmática y núcleos más grandes que las células normales. Una característica diferencial clave es que las células hiperplásicas tienen una proporción núcleo: citoplasma bastante constante, mientras que no ocurre lo mismo con las neoplasias (Baker y Lumsden, 2000; De Buen, 2001; Morris y Dobson, 2002; Ogilvie y Moore, 2008).

El diagnóstico de neoplasia se establece de acuerdo con las características nucleares, citoplasmáticas y rasgos estructurales (Ogilvie y Moore, 2008).



## 9.1 CAMBIOS ESTRUCTURALES Y APARIENCIA

- Tumores de células redondas
  - Células redondas a ovals.
  - Fácil exfoliación de células individuales.
  - Márgenes citoplasmáticos bien definidos.
  
- Tumores de células epiteliales
  - Fácil exfoliación de células en grupos, acúmulos o láminas.
  - Células redondas a ovals.
  - Disposición en patrón ductular o acinar alrededor de un lumen central.
  - El citoplasma puede contener productos secretorios.
  
- Tumores de tejido conectivo
  - Exfoliación difícil.
  - Células individuales o en grupos desorganizados.
  - Células fusiformes.
  - Extensiones citoplasmáticas con bordes más definidos.
  
- Cambios nucleares y apariencia
  - Marcada variación del tamaño nuclear.
  
- Proporción núcleo: citoplasma muy variable.
  - Membrana nuclear irregular.
  - Nucléolos irregulares de tamaño variables.
  - Cromatina irregular que se aglutina.
  - Figuras mitóticas anormales.

- Cambios citoplasmáticos y apariencia
  - Vacuolización.
  - Basofilia con Wright.
  - Límites citoplasmáticos irregulares e indefinidos.
  - Citoplasma en cantidad variable de célula a célula (Cowell, Tyler y Meinkoth, 1989; Ogilvie y Moore, 2008).

## **10. NEOPLASIAS ESPECÍFICAS DE CELULAS FUSIFORMES EN EL PERRO**

### **10.1 Tumores de piel y tejidos subcutáneos**

Los tumores en piel y en tejido subcutáneo son los tumores más frecuentes en perros, correspondiendo aproximadamente un tercio de todos los tumores hallados en esta especie. (Bostock, 1986)

La incidencia anual de los sarcomas de tejidos blandos en animales de compañía es de unos 35 casos por cada 100,000 perros. (Dorn ER, 1976)

La mayoría de los sarcomas de tejidos blandos son tumores solitarios en perros y gatos de edad adulta o viejos. No hay predisposición por raza o edad en sarcomas de tejidos blandos con la posible excepción con los sarcomas sinovial del perro. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

#### **10.1.2 HEMANGIOMA**

El hemangioma y hemangiosarcoma (HSA) son tumores de origen en el endotelio vascular. El hemangioma es un tumor benigno que se presenta en una variedad de sitios, incluyendo la piel, el hígado, bazo, riñones, hueso, lengua y corazón. Los hemangiomas cutáneos se pueden inducir por la luz ultravioleta en perros de pelo corto con piel poco pigmentada.

A pesar del comportamiento biológico benigno, los hemangiomas pueden causar una anemia severa secundaria a una pérdida de sangre asociada al tumor. En humanos el hemangioma puede regresar espontáneamente o responde a corticoides intraslesionales, pero esto no se ha observado en perros. La extirpación quirúrgica completa normalmente es curativa. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

### **10.1.2.1 CITOLOGÍA HEMANGIOMA**

Los aspirados de los hemangiomas normalmente proporcionan grandes cantidades de sangre que pueden contener unas cuantas células endoteliales. Debido a la tendencia de los neutrófilos a marginarse, el número de neutrófilos puede ser mayor en la sangre aspirada a partir de los hemangiomas y hemangiosarcomas que en la sangre periférica. Incluso cuando se han recogido algunas células tumorales, estas son difíciles de diferenciar de las células endoteliales no neoplásicas.

Las células de los hemangiomas suelen ser ovaladas, fusiformes o estrelladas; poseen moderadas cantidades de citoplasma azul medio y un núcleo mediano, redondo o ligeramente ovalado, que habitualmente presenta un patrón de cromatina suave o fino y puede tener uno o dos nucléolos pequeños, redondos e indefinidos. (Cowell, 2009)

### **10.1.3 HEMANGIOPERICITOMA**

El Hemangiopericitoma ( HPC ) es una neoplasia de las células llamadas pericitos ò células de Rouget, son células fusiformes que se encuentran en la periferia de los capilares o vasos pequeños y se localizan en íntimo contacto con las células de revestimiento endotelial y cubiertas con lamina basal, son contráctiles y capaces de controlar el tamaño de luz vascular. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

El Hemangiopericitoma ( HPC ) es una neoplasia altamente celular con formación de numerosos vasos sanguíneos incluidos en nidos de células fusiformes u ovoides (Pericitos ) que forman patrón verticiliado o de huella digital. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

El Hemangiopericitoma ( HPC ) se describió por primera vez por Stout ( 1949 ) y posteriormente por Mulligan ( 1955 ) y Jones y Yost ( 1958 ) . El

hemangiopericitoma ocurre más comúnmente en perros que en cualquier otra especie doméstica, esta neoplasia aparece en perros entre los 8 y 14 años de edad y las hembras son más afectadas que los machos y las razas más afectadas son: Bóxer, Pastor Alemán y Springer Spaniel. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

Los lugares de aparición del hemangioperitoma son la cabeza, cuello, extremidades y en la cola, la neoplasia normalmente llega a medir de 2 a 10 cm de diámetro y tiende a ser firme y multinodular y con desplazamiento subcutáneo y generalmente no sufre ulceraciones, de crecimiento lento, y suele limitarse a la dermis y subcutis pero puede llegar a infiltrarse entre los músculos, tendones y terminaciones nerviosas y raramente sufre de metástasis. (Ettinger 2007;Withrow y Vail,2007)

#### **10.1.3.1 CITOLOGÍA HEMANGIOPERICITOMA**

La morfología celular varía desde muy fusiforme, con colas citoplasmáticas alejándose en direcciones opuestas de un núcleo redondo u ovalado, hasta caudada, con una moderada cantidad de citoplasma que no presenta una cola definida.

El citoplasma de las células del hemangiopericitoma se tiñe de color azul claro a medio y, habitualmente, esta desprovisto de gránulos y vacuolas. El núcleo posee un patrón de cromatina fino o moderadamente grueso y contiene uno o dos nucléolos redondos que pueden ser pocos o muy evidentes. (Cowell, 2009)

#### **10.1.4 HEMANGIOSARCOMA**

El hemangiosarcoma es una neoplasia maligna que presuntamente se origina de las células endoteliales. Se presentan principalmente en perros de edad avanzada y se caracterizan como razas predispuestas al Pastor Alemán y Cobrador Dorado, sin embargo puede presentarse en cualquier raza. El bazo, atrio derecho y tejido

subcutáneo son los lugares donde generalmente se desarrolla esta neoplasia, aproximadamente 50%, 25% y 18% respectivamente, sin embargo debido a que se desarrolla a partir del endotelio vascular, puede presentarse en cualquier otro órgano de manera primaria como hígado, riñón, mesenterio, vejiga urinaria, hueso, pulmones y piel entre otros. En general el comportamiento del hemangiosarcoma es muy agresivo independientemente del sitio de presentación, excluyendo al hemangiosarcoma dérmico que presenta generalmente un potencial metastático bajo. (Ettinger, 2007;Withrow y Vail,2007)

#### **10.1.4.1 CITOLOGÍA HEMANGIOSARCOMA**

Los aspirados de los hemangiosarcomas, pueden proporcionar pocas o muchas células mesenquimatosas, dependiendo la arquitectura del tumor (sólido o cavernoso). En general se obtiene también una cantidad abundante de sangre. Los hemangiosarcomas varían morfológicamente desde células endoteliales aparentemente normales (más habituales) hasta células de tamaño mediano o grande con marcadas variaciones del tamaño celular, nuclear y nucleolar, aumento en relación núcleo citoplasma, prominencia nucleolar, angularización nuclear y basofilia citoplasmática.(Cowell, 2009)

### **10.2 TUMORES DE ORIGEN FIBROSO**

#### **10.2.1 FIBROMA**

Fascitis nodular (fibromatosis, fibromatosis pseudosarcomatosa). La fascitis nodular es una lesión benigna no neoplásica que surge en la fascia subcutánea o de las porciones superficiales de la fascia profunda en perros. Esta lesiones suelen ser nodulares, mal circunscritas, y muy invasivas. (MacEwen, Powers, 2001)

Histológicamente la fascitis nodular se caracteriza por unos fibroblastos ovoides fusiformes en una red de estroma o de colágeno en cantidades variables y fibra

reticulares con linfocitos sueltos, células plasmáticas, y macrófagos. (MacEwen, Powers, 2001)

Las características morfológicas y patológicas de la fascitis nodular pueden producir que estas lesiones se confundan con un fibrosarcoma. La fibromatosis infantil de tipo dermoide es una variante de la fascitis nodular que se caracteriza por una proliferación de fibroblastos en una red densa de fibras reticulares y material mucoide. (Cook, Turk, 1998)

Una escisión amplia de la fascitis nodular y la fibromatosis juvenil de tipo desmoide es normalmente curativa. La recidiva local es posible con una extirpación incompleta. Estos tumores no metastisan. (Gwin y Gellat, 1977)

#### **10.2.1.1 CITOLOGIA FIBROMA**

Las células de los fibromas poseen un tamaño y una forma uniforme. Estas células tienden a mostrar una forma muy alargada, de huso, con moderadas cantidades de citoplasma azul claro que se alejan del núcleo en situaciones opuestas. Sus núcleos son redondos u ovalados, teñidos con intensidad media a marcada, con un patrón de cromatina suave y pueden contener uno o dos nucléolos pequeños, redondos y poco evidente. (Cowell, 2009)

#### **10.2.3 FIBROSARCOMA**

La mayoría de los fibrosarcomas surgen en la piel, tejido subcutáneo o cavidad oral y representan fibroblastos malignos. Los tumores pueden ser bien diferenciados, exhibiendo células fusiformes con escaso citoplasma. El tumor más anaplasico es muy celular con fibroblastos fusiformes, muy juntos mostrando muchas figuras mitóticas y un pleomorfismo celular marcado. (Goldschmidt, Hendrick, 2002)

Estos tumores suelen presentarse en perros geriatras sin predisposición de raza o sexo; sin embargo un estudio revela su predisposición por Golden Retriever y Doberman Pinscher (Goldschmidt y Shofer,1998) una forma única, tumores de grado histológico bajo aunque de comportamiento de grado alto, se ve en la cavidad oral con una tendencia a crecer con un tamaño bastante grande e invadir la estructura profunda como el hueso. Se puede ver metástasis en hasta el 20% de los casos. (Ciekot, Powers, Withrow, 1994)

### **10.2.3.1 CITOLOGIA FIBROSARCOMA**

Las células de los fibrosarcomas son menos fusiformes que las células de los fibromas. Muchas células pueden ser redondeadas y/u ovaladas. Otras pueden ser estrelladas o presentar una única cola citoplasmática poco definida. En algunas ocasiones se pueden encontrar fibroblastos multinucleados. A medida que aumenta el potencial de malignidad, van apareciendo la basofilia citoplasmática, la relación núcleo a citoplasma incrementada, los nucléolos aumentados de tamaño y/o angulares y la variación (de moderada a marcada) del tamaño y la forma celular, nuclear y nucleolar. (Cowell, 2009)

## **10.3 TUMORES DE ORIGEN MIXOMATOSO**

### **10.3.1 MIXOMA Y MIXOSARCOMA**

Los mixomas y mixosarcomas son tumores poco habituales de los tejidos subcutáneos. Con la aspiración se suele obtener una gran cantidad de material viscoso. (Cowell, 2009)

Los mixomas y mixosarcomas son neoplasias que tiene un origen en los fibroblastos, con una abundante matriz mixoide de mucopolisacáridos. Estos tumores infrecuentes se presentan en perros y gatos de mediana edad. La mayoría son tumores subcutáneos de tronco o extremidades, aunque hay



descripciones de mixosarcoma que se origina en el corazón, ojo y cerebro. (Withrow y Vail. 2007)

### **10.3.1.1 CITOLOGÍA MIXOMA Y MIXOSARCOMA**

Las preparaciones citológicas contienen pocas o muchas células individuales en un fondo de material homogéneo de color rosado. La morfología celular varía desde ovalada hasta estrellada o fusiforme. Las células presentan unos citoplasmas, desde pequeños hasta abundantes, que a veces contienen pequeñas vacuolas de material de secreción de color rosa. Las células ovaladas tienden a presentar núcleos excéntricos y citoplasma de color azul medio a oscuro, lo que les proporciona un aspecto similar al de las células plasmáticas. Los mixosarcomas presentan grados variables de criterios de malignidad. (Cowell, 2009)

## **10.4. TUMORES DE ORIGEN ADIPOSO**

### **10.4.1 LIPOMA**

Los lipomas son tumores benignos de origen adiposo. Se han descritos variantes del lipoma que incluyen el angioliipoma y el angiofibrolipoma. Los lipomas son relativamente comunes en perros mayores, en especial en localizaciones subcutáneas y raramente son sintomáticos. Los lipomas también se pueden presentar en la cavidad torácica y abdominal, el canal de la médula ósea, la vulva y vagina de perras, y que pueden causar anomalías clínicas debido a compresión o estrangulación. (Withrow, 2007)

Los lipomas son tumores muy habituales que aparecen con mayor frecuencia a nivel del tejido subcutáneo de los hombros, muslos y tronco del cuerpo, y rara vez ulceran. (Cowell, 2009)

También se han descrito lipomas infiltrativo parosteales, que pueden tener un comportamiento más agresivo a pesar de su apariencia histológica benigna. Se recomienda la extirpación incompleta para los lipomas que interfieren con una función normal; sin embargo la mayoría son asintomáticos y no necesitan intervención quirúrgica.

. Aunque los lipomas son tumores benignos en algunas ocasiones se pueden infiltrar entre masas musculares, convirtiéndose en tumores difíciles o imposibles de extirpar y conduciendo a la muerte del paciente. (Cowell, 2009)

#### **10.4.1.1 CITOLOGÍA LIPOMA**

Los aspirados suelen proporcionar unos cuantos lipocitos y abundante grasa libre. Como consecuencia las preparaciones citológicas tienen una apariencia oleosa y no se secan. La grasa no se tiñe con las tinciones tipo Romanowsky y se disuelve con el alcohol de las tinciones que lo contienen. Así mismo, el examen microscópico de estas preparaciones revela áreas claras y cantidades de lipocitos que varían entre ninguno hasta muchos. Los lipocitos poseen núcleos picnóticos que se encuentran presionados contra un lado de la membrana celular por enormes glóbulos de grasa. (Cowell, 2009)

Las tinciones para grasa, como Sudan IV y rojo oleoso O, se pueden utilizar para extensiones frescas (antes de la fijación con alcohol), para establecer la presencia de lípidos. (Cowell,2009)

Los lipomas se diferencian de los liposarcomas según su apariencia morfológica e histológica. Histológicamente los lipomas tienen núcleos indiferenciados y citoplasma que parece grasa normal, mientras que los liposarcomas se caracterizan por una celularidad aumentada, núcleos diferenciados y abundante

citoplasma con una o más gotas de grasa. La extirpación quirúrgica es normalmente curativa aunque esta descrita la recidiva local. (Withrow y Vail, 2007)

## **10.4.2 LIPOSARCOMA**

Los liposarcomas son tumores malignos infrecuentes que se originan en los lipoblastos en perros viejos. Los liposarcomas no surgen de una transformación maligna de los lipomas. No se conocen las causas específicas, pero se ha descrito un liposarcoma inducido por un cuerpo extraño en un perro. No hay predisposición de raza o sexo. Se describen frecuentemente en localizaciones subcutáneas, en especial a lo largo del vientre y extremidades, aunque también puede ocurrir en otros lugares primarios como el abdomen y la cavidad abdominal. Son localmente invasivas con un bajo potencial metastásico. (McLaughlin, Kuzman 1991)

### **10.4.2.1 CITOLOGIA DEL LIPOSARCOMA**

Los liposarcomas se diferencian de los lipomas por su morfología y características citológicas, siendo los liposarcomas normalmente sólidos y mal delimitados. (McLaughlin, Kuzman 1991)

Los aspirados, impresiones y raspados de los liposarcomas pueden contener grasa libre y algunos lipocitos maduros, junto con lipoblastos, por lo que aparecen grasientos, o pueden contener escasa grasa libre y pocos lipocitos maduros, junto con lipoblastos, y no aparecer grasientos. (Cowell, 2009)

Las células de los liposarcomas suelen presentar citoplasma muy claro y con bordes indefinidos. Dentro de un mismo tumor, la morfología celular puede variar desde la de los lipocitos hasta la de las células blasticas raras encontradas en los fibrosarcomas. En cualquiera de las células se pueden encontrar grandes glóbulos de lípidos. En general, sin embargo, muchas células inmaduras y anaplasicas poseen glóbulos d grasa escasos o pequeños. (Cowell, 2009)

## **10.5 TUMORES DE ORIGEN ÓSEO Y ARTICULARES**

Los tumores óseos y articulares son relativamente frecuentes en los animales domésticos y la citología suele ser de gran utilidad para concretar el diagnóstico. Al igual que ocurre para el examen histológico, en el estudio citológico es vital contar con los datos clínicos y hallazgos radiográficos del foco de la lesión. La citología, es probablemente, más útil para la diferenciación en lesiones inflamatorias y neoplasias para la identificación del tipo concreto de tumor implicado; sin embargo, los osteosarcomas y condrosarcomas poseen características citológicas que pueden ser de gran ayuda para el diagnóstico. (Cowell, 2009)

### **10.5.1 OSTEOSARCOMA**

El osteosarcoma (OSA) es un tumor cuyo origen es desconocido. Se ha propuesto que puede derivar de daños repetidos sobre la fisis, ya que se ha observado una alta incidencia de OSA en la región metafisiaria de perros de raza grande en los que la fisis se cierra de modo tardío, aunque pruebas recientes no aprueban esta teoría. Otras causas potenciales incluyen transmisión vírica y predisposición genética. (Ettinger y Feldman, 2007)

El OSA se ha descrito asociado a fracturas previas, en especial en la diáfisis femoral, y también se ha relacionado con otras alteraciones óseas como infartos y quistes óseos. La distribución de la edad de presentación es bimodal, de modo que la mayoría de los perros tiene entre 7 y 9 años de edad y una pequeña población entre 1 y 2. (Ettinger y Feldman, 2007)

### **10.5.1.1 CITOLOGÍA OSTEOSARCOMA**

Los aspirados de osteosarcoma suelen ser muy celulares, a diferencia de otros tumores de tejidos blandos. Las células pueden disponerse aisladas o en grupos. Una de las características evidentes a bajo aumento es la existencia de islotes de matriz osteoide rodeada por células tumorales. La matriz osteoide tiene un aspecto fibrilar, de color rosado intenso con la tinción de Wright. (Cowell, 2009)

Las células tumorales pueden variar de globosas a fusiformes y son de muy diversos tamaños. Suelen tener varios criterios de malignidad, tales como cariomegalia, anisocariosis, y múltiples y grandes nucléolos. El citoplasma azuloscuro y pueden presentar vacuolas claras. Algunas de las células de los osteosarcomas tienen gránulos citoplasmáticos rosados dispersos por el citoplasma que no son específicos de los osteosarcomas, ya que en células de condrosarcomas y, con menor frecuencia, en fibrosarcoma, aparecen estructuras similares. (Cowell, 2009)

### **10.5.2 CONDROSARCOMA**

El condrosarcoma (CSA) es el segundo tumor óseo primario en perros en cuanto a incidencia. El CSA de las extremidades supone del 9 % al 17 % de todos los casos de CSA caninos. El origen es desconocido, aunque se ha descrito que puede proceder de osteocondromas o de lugares donde previamente han existido traumatismos. (Ettinger y Feldman, 2007)

Algunas razas como Golden Retriever, Pastor Alemán y Bóxer parecen estar predispuestas, siendo la edad media de presentación de 6 a 8 años. La localización más habitual es en el fémur y el CSA suele tener una apariencia radiológica de mayor lisis que el OSA. (Ettinger y Feldman, 2007)

Se ha descrito una incidencia de metástasis superior al 21% en los perros con CSA, pero, normalmente ocurren tarde en el curso de la enfermedad. La quimioterapia no parece ofrecer mejoras en la supervivencia de las personas, y en los perros parece ser igual. La amputación de la extremidad y las cirugías conservadoras de la misma son los procedimientos que se pueden utilizar como tratamiento local de tumor. (Ettinger y Feldman, 2007)

### **10.5.2.1 CITOLOGIA CONDROSARCOMA**

Un indicio citológico útil, que puede evidenciarse a bajo aumento, es la pérdida de intensidad de coloración rosada y la existencia de un material granular difuso, entre el que se encuentran las células. Este material es la matriz intracelular cartilaginosa denominada matriz condroide. Aunque la existencia de este material sugiere que hay un tumor de origen cartilaginoso, no es un hallazgo constante en los aspirados de condrosarcomas. (Cowell, 2009)

Los condroblastos poseen características similares a las células tumorales de los osteosarcomas. Pueden tener una morfología de redonda a fusiforme con grandes núcleos y un citoplasma inmensamente teñido color azul. Aparece una marcada anisocariosis y puede haber células tumorales multinucleadas. El citoplasma suele tener varias vacuolas de pequeño tamaño y color claro y, ocasionalmente, dispuestas como un fino punteado rosado, al igual que en ciertos osteosarcomas. (Cowell, 2009)

Si el tumor origina osteolisis, en la extensión citológica pueden aparecer osteoclastos. En ocasiones no es posible diferenciar un osteosarcoma de un condrosarcoma en las preparaciones citológicas; sin embargo, la caracterización de la lesión como neoplasia ya ofrece una importante información clínica. (Cowell, 2009)

## 11. CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad que en la actualidad ha afectado a la población en general tanto seres humanos, como perros domésticos principalmente de edad media a perros viejos, es por eso importante contar con los conocimientos básicos de citología como una herramienta diagnóstica económica, rápida.

Este trabajo ayuda a la identificación de los tumores comunes de células fusiformes. Es importante saber diferenciar características morfológicas de las celularidad que podemos encontrar al momento de la citología, en la actualidad hay herramientas que podemos utilizar en conjunto para poder obtener un diagnóstico más específico:

- ❖ Resonancia magnética
- ❖ Tomografía computarizada
- ❖ Diagnóstico molecular
- ❖ Radiografía
- ❖ Ecografía
- ❖ Biopsia (anatomopatología )

Existen diferentes tumores en los cuales lo primero es identificarlos con el tipo, grado, estadio información con la cual nos podemos dar una idea precisa en el tratamiento a utilizar en diferentes casos clínicos esto con ayuda de la citología.

## 12. BIBLIOGRAFIA

- Alvarez F.J. "Citología practica en diagnóstico del cáncer" [En línea] México,2001. <http://www/ammvepecom/cursodeoncologia.pdf>. [consulta: 10 Julio 2013]
- Baker, R; Lumsden, Jhon.2000. Color atlas of cytology of the Dog and Cat. Ed. Mosby. Unidet States of America, P. 3-5,7-16,43-46
- Ciekot P; Powers B; Withrow S\_1994, Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcoma of the mandible and maxilla in dog's:25 cases (1982-1991 Vet Med Assoc P.610-615
- Cook JL.; Turk JR; Pope ER; 1998 Infantile desmoid-type fibromatosis in an akita puppy Anim Hosp Assoc P. 291-299
- Cowell R; Tyler R; Meinkoth, J. et al 1989 Diagnostic cytology of the dog and cat. American Veterinary publication. California, USA. P. 3-19,33-38.
- Cowell,R.;Tyler,R;Meinkoth,J; Denicola, D; et 2009. Diagnostico citologico y hematológico del perro y el gato (3ra Ed.) Ed. Elsevier Mosby, Elsevier España. P. 1-6,20-26,36-46, 103-111, 207-211.
- De Buen,N. 2001. Citología diagnostica veterinaria. Ed. Manual Moderno. México,D.F. P.1-19
- Dorn, ER;1976 Epidemiology of canine and feline tumor. Ed. Anim Hosp Assoc. Pag. 307-312



- Ebert, R.2002. Cáncer en pequeñas mascotas, aspectos generales. En memorias del congreso anual Bayer. Centro Médico Siglo XXI. México,D.F.P 109-120
- Ettinger,J; Feldman ,E.C.; 2007 Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Sexta edición. Ed. Elsevier, España. P.752-795
- Garcia L.A. “Fisiología tumoral” UNAM, México 2001. <http://www/ammvepecom/cursodeoncologiapdf>. [ Consulta: 12 julio2013]
- Goldschmidt MH; Hendrick 2002 Tumors of the skin and soft tissue Edt. Tumor in domestic animals U.S.A. P.312-318
- Goldschmidt MH; Shofer FS; 1998 Skin tumors of the dog and cat Oxford,Butterworth Heinemann
- Gwin RM; Gelatt KN; 1977 Ophthalmic nodular facitis in the dog Vet Med Assoc 611-614
- Kim DY;Hodgin EC; 1996 Juvenile rhabdomyosarcomas in two dogs Vet Pathol Pag 447-450
- MacEwen EG; Powers BE; 2001 Soft tissue sarcomas Edt. Small animal clinical oncology; Philadelphia, U.S.A.
- McGlennon NJ;Houlton JEF;1988 Synovial cell sarcoma: a review,Small Anim,Pract 29: Pag. 139-152
- Miller,W;Griffin,C; Scott, D. 2002 Dermatología en pequeños animales (6ta. Ed.) Ed. Inter-Medic. Buenos Aires, Argentina. P.1392-1393.

- Morris, J; Dobson, J. 2002. Oncología en pequeños animales. Ed. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. P. 5-59,203-212.
- Moulton,J. 1990. Tumors in Domestic Animals. Third edition. Ed. California U.S.A. P. 1-5,231-245, 498-501
- Murray JA,1977 Synovial sarcoma, Orthop clin North Pag. 963-972
- Nelson, R; Couto, G. 2005 Medicina Interna de Animales Pequeños. (3raEd.) Ed. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. P.1453
- Ogilvie, G; Moore A. 2008. Manejo del paciente canino oncológico. Ed. Inter- Médica. Buenos Aires, Argentina. P.123,126-131,418-446,668-671,813-828.
- Robbins, 1995. Patología estructural y funcional. (5ta Ed.) Ed. Mc. Graw-Hill Interamericana. Madrid, España. P.271-273,280-283.
- Soberanes F.F. “Acercamiento al paciente con cáncer y síndrome paraneoplásico” [en línea] Mexico, 2001. <http://www./ammvepe.com/cursodeoncologi.pdf> [consulta: 20 julio2013]
- Theilen, G; Madewell, B. 1987. Veterinary Cancer Medicine. Second Edition. Ed. Lea-Febiger. U.S.A. P.3-71
- Theilen, G;Madewell BR; 1979 Tumors of the skin and subcutaneous tissue; ED. Veterinary cancer medicine, Philadelphia. U.S.A.

- Vail, DM.; Powers BE.1994 Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial cell sarcoma:36 cases (1986-1991 Vet Med Assoc 1300-1307
- Withrow, S, J; Vail, D, M. 2009. Oncología clínica de pequeños animales ( 4ta Ed.) Editorial Elsevier, Barcelona, España. Pag. 1-9, 33, 40-41,44-49,56-59, 149-156, 419-441, 767.