

Tumor venéreo transmisible con metástasis a un hemangioma esplénico en una perra

Transmissible venereal tumor with metastasis to a spleen hemangioma in a bitch

Rafael Ramírez Romero* José Antonio García de Jalón Ciercoles**
Alicia Magdalena Nevárez Garza* Luis Edgar Rodríguez Tovar*

Abstract

This report describes a case of transmissible venereal tumor (TVT) with metastasis to spleen in areas previously affected with a hemangioma in an adult mongrel stray bitch. In addition, the animal had seborrheic dermatitis associated with demodicosis, suggesting a deficient immune response. In Mexico, TVT is a common entity; however, metastases to internal organs are extremely rare. This is the first report of metastasis of TVT to an internal organ with a previous established tumour.

Key words: TRANSMISSIBLE VENEREAL TUMOUR, TVT, METASTASIS, HEMANGIOMA.

Resumen

Este informe describe un caso del tumor venéreo transmisible (TVT) con metástasis en bazo y en áreas previamente afectadas con hemangioma en una perra adulta mestiza. Además, el animal tenía dermatitis seborreica asociada con demodicosis, la cual sugería una respuesta inmune deficiente. En México, el TVT canino es una entidad común; sin embargo, las metástasis a los órganos internos son extremadamente raras. Este es el primer informe de metástasis de TVT a un órgano interno con un tumor previamente establecido.

Palabras clave: TUMOR VENÉREO TRANSMISIBLE, TVT, METÁSTASIS, HEMANGIOMA.

Recibido el 1 de marzo de 2010 y aceptado el 20 de septiembre de 2010.

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Campus de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Francisco Villa s/n, Ex-Hacienda El Canadá, General Escobedo, 66050, Nuevo León, Monterrey, México.

**Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, C. Miguel Servet 177, 50013 Zaragoza, España.

Correspondencia: Luis Edgar Rodríguez Tovar, misma dirección, Teléfono: (81) 13 40 43 90, extensión 3612, Correo electrónico: ledgart@hotmail.com

Introduction

Canine transmissible venereal tumor (TVT) is considered unusual in several aspects; first, because the neoplastic cells are genetically different from the host, since they contain 59 chromosomes instead of the 78 naturally occurring in dog somatic cells and also because it is transmitted by the implantation of neoplastic cells.¹ TVT is notable because it is the only tumor that can be transplanted into individuals of the same species and even among members of the canine family, such as foxes, coyotes and wolves.² In recent research, which used several genetic markers, it was concluded that the infectious agent of canine TVT is the same cancer cell and the tumor is clonal in origin.³ In fact, it is considered that a somatic cell developed into a transmissible parasite.³ TVT cells share a common immunophenotype with histiocytes, which was originally interpreted as a sign of their likely cellular origin, but recent evidence indicates that TVT cells are immature leukocytes with myeloid lineage.^{1,4}

Canine TVT has an erratic distribution throughout the world. It is considered as endemic in Puerto Rico, while it has not been documented in Britain. In the United States of America there are two distributions, ie, areas in which TVT is frequently observed and other sites where there are very few cases. TVT situation is similar in certain regions of Europe, Asia, and Africa.¹ It is rarely seen in Spain,* and in Mexico it is considered endemic, but with a low prevalence.⁵

In veterinary pathology is crucial to understand the difference between benign and malignant neoplasm. However, TVT is a clear example that conventional criteria for classifying not quite met.⁶ Canine TVT has sometimes been considered a benign tumor, sometimes as a potentially malignant tumor or a malignant tumor with low ability to cause metastases.⁷ Tumor progression is often predictable because in natural and experimental cases, the initial pattern coincides with a gradual increase, followed by a static phase, which ends with a regression phase, coinciding with the establishment of immunity in adult animals. Although metastases can occur in immunosuppressed puppies and adult dogs.²

Canine TVT is located mainly on the genitals and less frequently in the skin and mucous membrane exposed during sexual contact.¹ TVT metastases to internal organs are extremely rare.^{1,8-10} This paper describes the pathology of a case of TVT with metastasis to the spleen, specifically in areas previously affected by splenic hemangioma.

The case here presented corresponds to a medium size adult mongrel bitch. This dog was apparently lost and weakened, hence was referred to the Facultad de

Introducción

El tumor venéreo transmisible canino (TVT) se considera inusual en varios aspectos; primero, porque las células neoplásicas son genéticamente distintas a las del huésped, ya que contienen 59 cromosomas en lugar de los 78 naturalmente presentes en las células somáticas del perro y, también porque es transmitido por la implantación de las células neoplásicas.¹ El TVT es notable, ya que es el único tumor que puede ser trasplantado dentro de individuos de la misma especie e incluso a miembros de la familia canina, tales como zorros, coyotes y lobos.² En investigaciones recientes donde se emplearon varios marcadores genéticos, se concluyó que el agente infeccioso del TVT canino es la misma célula cancerosa y que el tumor es clonal en su origen.³ De hecho, se considera que una célula somática se desarrolló como un parásito transmisible.³ Las células de TVT comparten un inmunofenotipo con los histiocitos, lo cual fue interpretado originalmente como un rastro de su probable origen celular; sin embargo, evidencias recientes indican que las células de TVT son leucocitos no maduros con linaje mielóide.^{1,4}

El TVT canino tiene una distribución errática en todo el mundo. Se le considera una entidad endémica en Puerto Rico, mientras que en las islas británicas no se le ha reconocido. En Estados Unidos de América existen ambas distribuciones, es decir, hay áreas en las cuales TVT se observa con frecuencia mientras que en otros sitios se registran muy pocos casos. De manera similar, el TVT ocurre en algunas regiones de Europa, Asia, y África.¹ En España se observa raramente,* y en México, es considerado endémico, pero con una baja prevalencia.⁵

En patología veterinaria, comprender la diferencia entre una neoplasia benigna y una maligna es crucial. Sin embargo, el TVT es un claro ejemplo de que los criterios convencionales para clasificarlo no se cumplen totalmente.⁶ El TVT canino ha sido considerado algunas veces como un tumor benigno, en otras ocasiones como un tumor potencialmente maligno, o como un tumor maligno con baja capacidad para provocar metástasis.⁷ El progreso del tumor es comúnmente predecible ya que, en casos naturales y experimentales, el patrón inicial coincide con un crecimiento progresivo, posteriormente sigue una fase estática, la cual termina con una fase de regresión, coincidente con el establecimiento de inmunidad en animales adultos. Aunque la metástasis puede ocurrir en cachorros y perros inmunodeprimidos.²

El TVT canino se localiza principalmente en los

*García de Jalón Ciercoles, comunicación personal, 2008.

Medicina Veterinaria of the Universidad Autonoma de Nuevo Leon. At the physical examination, the animal appeared with extreme cachexia, depression, generalized seborrhea and an ulcerated tumor involving the vulva and vagina. Clinical studies yielded anemia, leukocytosis and severe hypoproteinemia. Because of this, the clinician in charge decided to euthanize the dog.

At necropsy several cauliflower multinodular masses were observed in the vulva, which was deformed, and extending into the vestibule and vagina. The tumors were coalescing and presented various sizes, some of them were small nodules with a diameter of two to four cm, while the largest was 12 cm long and six cm wide. Most tumors were ulcerated and infected, with areas of necrosis and hemorrhage. Skin was seborrheic and showed erythema and alopecia. The observable lymph nodes were enlarged and oedematous. The spleen was enlarged and showed multiple coalescing nodules of variable size, mostly four – eight cm in diameter, alternating with pale areas or surrounded by areas of severe bleeding. Other changes observed were moderate ascites and dilation of the heart in the right side. Samples were taken from various tissues and fixed in 10% buffered formalin for conventional histological processing and stained with H & E for microscopic observation.

The histopathology of the tumor of vulva and vagina yielded some ulcerated areas accompanied by granulomatous tissue. The tumor cells were distributed in tight clusters or cords, composed by homogeneous large round cells, interspersed by a delicate stroma. Cytoplasm was eosinophilic, dense, sometimes vacuolated and not always noticeable. Nuclei were of different sizes with condensed or granular chromatin and prominent nucleoli. Mitotic figures were abundant, between six and eight in some areas (Figure 1). Other changes observed included discrete groups that infiltrated the tumor cells adjacent to areas of necrosis and hemorrhage.

Epidermis was thickened and still retained nuclei in the keratinized areas. Hypercellularity of the *stratum spinosum* was also observed, which caused distortion of the epidermis. Hair follicles were dilated due to the presence of keratin plugs and abundant *Demodex canis* (Figure 2). The follicles were infiltrated or surrounded by lymphocytes and plasma cells. In addition, the adjacent connective tissue was edematous and with numerous plasma cells and eosinophils.

The spleen was completely distorted by the presence of two neoplastic components. One was composed of abundant fibrous connective tissue accompanied by areas of hemorrhage and necrosis. In addition, there were numerous vascular channels filled with blood or thrombus. These vascular structures were lined by

genitales y con menor frecuencia en la piel y la mucosa expuestas durante contacto sexual.¹ Las metástasis de TVT a los órganos internos son extremadamente raras.^{1,8-10} Este trabajo describe la patología de un caso de TVT con metástasis al bazo, específicamente en las áreas esplénicas afectadas previamente con hemangioma.

El caso aquí expuesto corresponde a una perra adulta mestiza de tamaño mediano. Ésta se encontraba aparentemente extraviada y debilitada, por lo que fue remitida a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Nuevo León. A la revisión, el animal presentaba caquexia extrema, depresión, seborrea generalizada y un tumor ulcerado que involucraba la vulva y la vagina. Durante los estudios clínicos se reconoció anemia, leucocitosis y una severa hipoproteinemia. Debido a lo anterior, el clínico responsable decidió la eutanasia del animal.

A la necropsia se reconocieron varias masas multinodulares con forma de coliflor, situadas en la vulva, que estaba deformada, y se extendían hasta el vestíbulo y vagina. Los tumores eran coalescentes y con dimensiones variables; algunos de ellos eran pequeños nódulos con un diámetro de dos a cuatro cm, mientras que el más grande tenía 12 cm de largo por seis cm de anchura. La mayoría de los tumores se encontraban ulcerados e infectados, con zonas de necrosis y hemorragias. La piel del animal estaba seborreica y mostraba eritema y alopecia. Los linfonódulos explorables se encontraban agrandados y edematosos. El bazo estaba agrandado y mostraba múltiples nódulos coalescentes de tamaño variable, sobre todo de cuatro a ocho cm de diámetro, con zonas pálidas alternándose o rodeados por áreas de hemorragia severa. Otros cambios observables fueron: moderada ascitis y dilatación del corazón del lado derecho. Se tomaron muestras de diversos tejidos y se fijaron en formalina amortiguada al 10% para procesarlos histológicamente de manera convencional y teñirlos con H&E para su observación microscópica.

En la histopatología del tumor en vulva y vagina se observó que algunas áreas estaban ulceradas y acompañadas de tejido de granulación. Las células tumorales estaban distribuidas a manera de racimos o cordones apretados, compuestos de grandes células homogéneas, redondas y entremezcladas por un delicado estroma. El citoplasma era eosinófilo, denso, algunas veces vacuolado y no siempre perceptible. Los núcleos eran de diferente tamaño con cromatina granular o condensada y nucléolos prominentes. Las figuras mitóticas eran abundantes, entre 6 y 8 en algunas áreas (Figura 1). Otros cambios observados incluyeron discretos grupos de linfocitos que infiltraban el tumor adyacente a zonas de necrosis y hemorragia.

La epidermis estaba engrosada y retenía aún

uniform, neoplastic endothelial cells that did not show mitosis (Figure 3). The second neoplastic component was clearly recognized embolized in the margins of vascular tumors. These tumors were more cellular and well differentiated in these areas (Figure 4); formed by round cells, similar to those previously described in the vulva. Furthermore, within the vascular tumor itself, round cells were observed infiltrating the stroma, but its presence was less obvious because they were dispersed and lymphocyte infiltrate was more pronounced (Figures 3 and 4).

In the morphological diagnosis, highly proliferative TVT with areas of necrosis and bleeding was observed in the vulva; for skin, dermodicosis with mural lymphoplasmacytic folliculitis and perifolliculitis at the dermis. Meanwhile, the epidermis showed parakeratotic hyperkeratosis with acanthosis; the spleen contained cavernous hemangioma with extensive areas of fibroplasia alternating with metastatic TVT. There were no other significant changes.

Canine TVT is generally considered within the group of round cell tumors of the skin of dogs, which also includes lymphoma, melanoma, plasmacytoma, histiocytoma, and mast cell tumor.¹¹ Lymphomas, histiocytomas and mast cell tumors are considered the primary differential, however, canine TVT is the first tumor to be suspected of when genitals are affected,^{1,10} such as in this case. There are no specific antibodies for immunohistochemical diagnosis of TVT; therefore, it requires a panel of antibodies for identification.¹ TVT cells show an immunophenotype compatible with

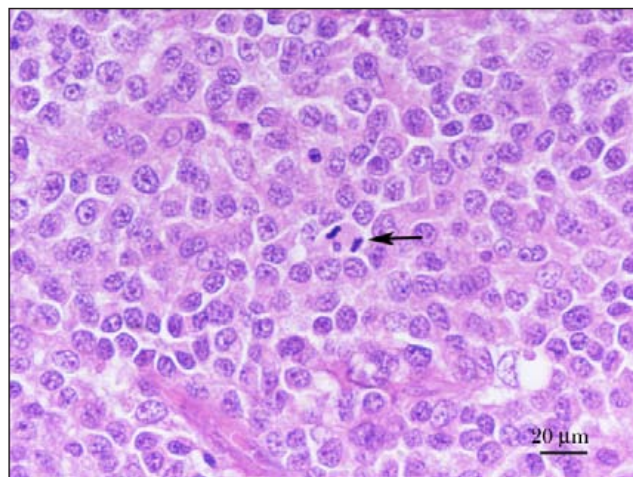


Figura 1. Células neoplásicas redondas y homogéneas distribuidas en racimos o cordones apretados, separadas por un estroma fibroso fino, en vulva. Figura mitótica en el centro (flecha). Tinción H&E, 600X, barra = 20 μm.

Figure 1. Round and uniform neoplastic cells distributed in tight clusters or cords, separated by a thin fibrous stroma, in vulva. Mitotic figure at the center (arrow). H&E stain, (600X), bar = 20 μm.

los núcleos en las áreas queratinizadas. También se observó hiper celularidad del estrato espinoso, lo cual provocaba distorsión de la epidermis. Los folículos pilosos estaban dilatados debido a la presencia de tapones de queratina y de abundantes *Demodex canis* (Figura 2). Los folículos se encontraban infiltrados o rodeados por linfocitos y células plasmáticas. Además, el tejido conectivo adyacente estaba edematoso y con numerosas células plasmáticas y eosinófilos.

El bazo estaba totalmente distorsionado debido a la presencia de dos componentes neoplásicos. Uno de ellos estaba compuesto de abundante tejido conectivo fibroso acompañado de zonas de hemorragia y de necrosis. Además, había numerosos canales vasculares llenos de sangre o trombosados. Estas estructuras vasculares estaban delineadas por células endoteliales neoplásicas uniformes que no presentaban mitosis (Figura 3). El segundo componente neoplásico se reconoció claramente embolizando en los márgenes de los tumores vasculares. Estos tumores eran mucho más celulares y bien diferenciados en estas áreas (Figura 4). Su componente eran células redondas similares a las descritas previamente en la vulva. Además, dentro del propio tumor vascular se observaron estas células redondas infiltrando el estroma, pero su presencia fue menos obvia porque se encontraban dispersas y la infiltración de linfocitos era más pronunciada (Figuras 3 y 4).

En el diagnóstico morfológico, se observó en la vulva TVT altamente proliferativo con zonas de necrosis y hemorragias; en piel, dermodicosis con foliculitis linfoplasmocítica mural y perifolliculitis en la dermis, mientras que la epidermis mostró hiperqueratosis paraqueratótica con acantosis; en bazo, hemangioma

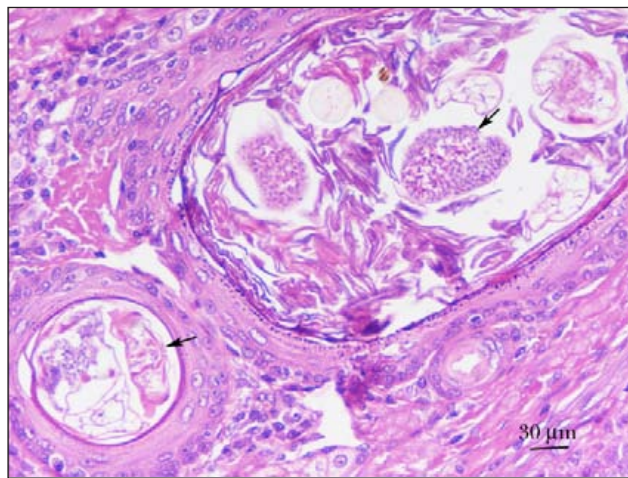


Figura 2. Folículos pilosos dilatados con presencia de *Demodex canis* (flechas) y abundante queratina. Tinción H&E, 400X, barra = 30 μm.

Figure 2. Hair follicles with presence of *Demodex canis* (arrows) and abundant keratin. H&E stain, 400X, bar = 30 μm.

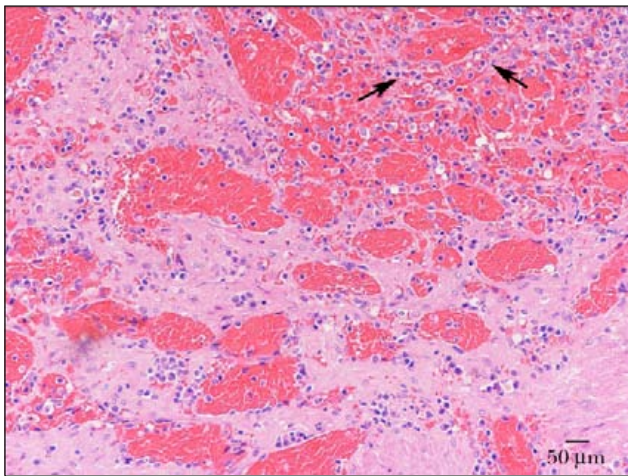


Figura 3. Formación de canales vasculares llenos de sangre o trombosados formados por células neoplásicas, en bazo. En el cuadrante superior derecho se aprecia una mayor celularidad debido a la embolización e infiltración adyacente de células redondas (flechas). Tinción H&E, 200X, barra = 50 µm.

Figure 3. Formation of vascular channels filled with blood or thrombus composed by neoplastic cells, in the spleen. In the upper right quadrant increased cellularity due to embolization and infiltration of adjacent round cell is observed (arrows). H&E stain, 200X, bar = 50 µm.

histiocytes.¹ Therefore, the differentiation between the histiocytoma and canine TVT should be based primarily on clinical criteria and histopathology.² Recently, molecular biology has proven to be effective at diagnosing TVT.⁸

The spread of canine TVT to internal organs is a rare condition, it is biased by immunodepression states.^{1,8-10} In the case analyzed here, the abnormal immune status was obvious, demodicosis in adult dogs is always considered a concomitant disease with a pathological condition that decreases the immune response.¹²

Among the pathological conditions that can induce demodicosis are hypothyroidism, hypoadrenocorticism, leishmaniasis and malignant neoplasms.¹² It has been shown that TVT neoplastic cells decrease their expression of MHC I and II molecules during the progression phase of the tumor.^{2,3} This alteration could be related to an abnormal interaction of immune components, resulting in the exacerbation of a parasite that would otherwise be controlled.

This report presents the pathologic results found in a case of canine TVT hemangioma with metastasis to a hemangioma preset in the spleen. The presence of concurrent demodicosis indicated a state of immunosuppression.

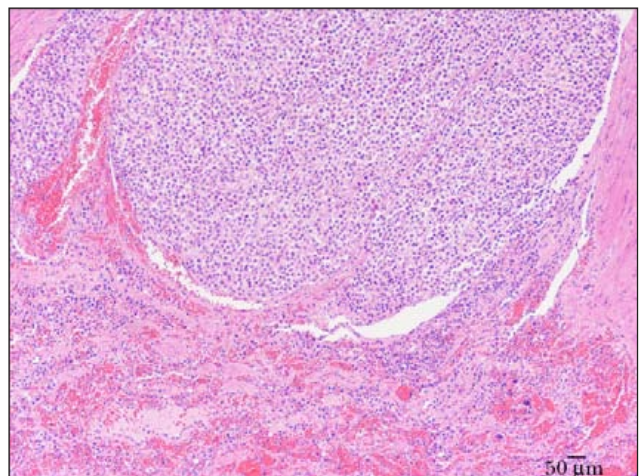


Figura 4. Masa tumoral nodular compuesta por una población homogénea de células redondas bien diferenciadas, desarrollada a partir de émbolos en conductos vasculares de los márgenes de la neoplasia vascular (parte inferior) y su infiltración adyacente, en bazo. Tinción H&E, 100X, barra = 50 µm.

Figure 4. Nodular tumor composed of a homogeneous population of well differentiated round cells, developed from emboli in vascular channels of vascular tumor margins (bottom) and its adjacent infiltration to the spleen. H&E stain, 100X, bar = 50 µm.

cavernoso con áreas de extensa fibroplasia alternando con metástasis de TVT. No se registraron otros cambios significativos.

El TVT canino generalmente está considerado dentro del grupo de tumores de células redondas de la piel de perros, donde también se incluyen el linfoma, el melanoma, el plasmacitoma, el histiocitoma, y el tumor de células cebadas.¹¹ Los linfomas, histiocitomas y el tumor de células cebadas son considerados como los diferenciales primarios; sin embargo, el TVT canino es el primer tumor que se sospecha cuando los órganos genitales están afectados,^{1,10} tal como el ocurrido en este caso. No existen anticuerpos específicos para el diagnóstico de TVT por inmunohistoquímica, por ello se requiere de un panel de anticuerpos para su identificación.¹ Las células de TVT demuestran un inmunofenotipo compatible con los histiocitos.¹ Por tanto, la diferenciación entre el histiocitoma y el TVT canino se debe basar principalmente en criterios clínicos e histopatológicos.² Recientemente, la biología molecular ha demostrado su eficacia en el diagnóstico de TVT.⁸

La difusión del TVT canino hacia los órganos internos es una condición rara, pues está predispuesta por estados de inmunodepresión.^{1,8-10} En el caso aquí analizado, el estado inmune anormal fue obvio, la demodicosis en el perro adulto es siempre considerada como enfermedad concomitante con condición patológica que disminuye la respuesta inmune.¹²

Referencias

1. GOLDSCHMIDT MH, HENDRICK MJ. Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: MEUTEN DJ, editor. Tumors in Domestic Animals. Ames, Iowa: Iowa State Press, 2002:45-117.
2. MUKARATIRWA S, GRUYS E. Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review. *Vet Q* 2003; 25:102-111.
3. MURGIA C, PRITCHARD JK, KIM SY, FASSATI A, WEISS RA. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell* 2006; 126:477-487.
4. MACLACHLAN NJ, KENNEDY PC. Tumors of the genital Systems. In: MEUTEN DJ, editor. Tumors in Domestic Animals. Ames, Iowa: Iowa State Press, 2002:547-573.
5. ORTEGA-PACHECO A, ACEVEDO-ARCIQUE M, SAURI-ARCEO C, BOLIO-GONZÁLEZ M, GUTIÉRREZ-BLANCO E. Prevalencia de tumor venéreo transmisible en perros callejeros de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. *Rev Biomed* 2003; 14:83-87.
6. CHEVILLE NF. Introduction to Veterinary Pathology. 2nd ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1999: 275-292.
7. SCOTT DW, MILLER JR. WH, GRIFFIN CE. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2001:1236-1414.
8. PARK MS, KIM Y, KANG MS, OH SY, CHO DY, SHIN NS *et al.* Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *J Vet Diagn Invest* 2006; 18:130-133.
9. RODRIGUES GN, ALESSI AC, LAUS JL. Tumor venéreo

Entre las condiciones patológicas que pueden inducir una demodicosis se incluyen el hipotiroidismo, hipoadrenocorticismo, la leishmaniasis y las neoplasias malignas.¹² Se ha demostrado que las células neoplásicas de TVT disminuyen su expresión de las moléculas MHC I y II durante la fase de la progresión del tumor.^{2,3} Esta alteración se podría relacionar con una interacción anormal de componentes inmunes, dando por resultado la exacerbación de un parasitismo que de otra manera se hubiera controlado.

Este informe presenta los resultados patológicos encontrados en un caso de TVT canino con metástasis hacia un hemangioma establecido previamente en el bazo. La presencia de la demodicosis concomitante indicaba un estado de inmunodepresión.

transmissível intra-ocular em cão. *Ciência Rural*, Santa Maria 2001; 31:141-143.

10. KNAPP DW, WATERS DJ, SCHMIDT BR. Tumors of Urogenital System and Mammary Glands. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2000: 541-546.
11. KRAEGEL SA, MADEWELL BR. Tumors of the Skin. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2000: 523-528.
12. SCOTT DW, MILLER JR. WH, GRIFFIN CE. Parasitic Skin Disease. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 2001:423-516.