

Tumor venéreo transmissível extragenital primário com metástase esplênica: relato de caso clínico

Primary extragenital transmissible venereal tumor with splenic metastasis: a case report

Tumor primario transmisible venéreo extragenital con metástasis esplênica: reporte de un caso

Recebido: 09/11/2022 | Revisado: 29/11/2022 | Aceitado: 02/12/2022 | Publicado: 11/12/2022

Lígia Fernandes Gundim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-7247>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: ligia_fg@hotmail.com

Rafael Rocha de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-5362>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: rafaelrocha62@yahoo.com.br

Arlinda Flores Coletto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8291-0347>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: arlindacoleto@hotmail.com

Thaís de Almeida Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-6013>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: thais-vet@outlook.com

Patrícia Tivelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-7250>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: rafaelrocha62@yahoo.com.br

Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0629-4145>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: medeirosaavet@yahoo.com.br

Resumo

O tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia que acomete predominantemente a genitália dos cães, mas a apresentação exclusivamente extragenital já foi observada. A transmissão ocorre por implantação de células tumorais por contato. Os animais adultos e com acesso à rua geralmente são os mais acometidos. TVT genitais raramente apresentam metástases e ainda não havia sido relatado metástase de TVT exclusivamente extragenital. A PAAF (punção por aspiração com agulha fina) é o método padrão utilizado para o diagnóstico. O objetivo do presente relato foi descrever os achados clínicos, citopatológicos, histopatológicos e imunohistoquímicos de um caso de TVT cutâneo com metástase esplênica, sem presença de lesão genital, em uma cadela de quatro anos de idade, atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia. Ao exame clínico foram observados múltiplos nódulos subcutâneos. A PAAF de todos os nódulos foi realizada. Ao exame de ultrassom da região abdominal, foi observado aumento do baço. O animal foi submetido à cirurgia de esplenectomia. Fragmentos da massa foram enviados para o laboratório de histopatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia para serem processados rotineiramente. Devido à localização incomum do tumor no baço, foi realizado painel imunohistoquímico para o diagnóstico diferencial. As células neoplásicas foram positivas para o anticorpo anti-vimentina, anti-lisozima e alfa1-antitripsina. A localização primária cutânea de TVT é infrequente e metástase ainda não havia sido relatada. Sendo assim, a confirmação imunohistoquímica é aconselhável nestes casos.

Palavras-chave: Baço; Neoplasia; Pele; Tumor de Sticker.

Abstract

Transmissible venereal tumor (TVT) is a round cell cancer that predominantly affects the external mucosa in dogs however; the occurrence of metastases is unusual. The aim of this study was to report the clinical, cytopathological, histopathological and immunohistochemical findings of a case of cutaneous and splenic TVT without the presence of genital lesion in a 4-year-old mongrel bitch was treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia. A clinical examination revealed subcutaneous nodules caudal to the knee, scapular region, and left inguinal and third thoracic vertebra. Aspiration of all the nodes was performed using fine needles. In ultrasound examination of the abdominal region, an enlarged spleen was observed. Splenectomy was performed in the animal, and a macroscopic examination showed a nodule approximately 15 cm in diameter. Fragments of the mass were sent to the histopathology laboratory of the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia where they were

processed routinely. Due to the unusual location of the tumor in the spleen, where lymphoma and histiocytoma are more frequent, and because TVT, histiocytoma, and lymphoma are round cells, an immunohistochemical examination was performed for a differential diagnosis. The multifocal cutaneous and splenic location is rare, as well as the metastatic behavior of the transmissible venereal tumor and in these cases the immunohistochemical confirmation is advisable.

Keywords: Spleen; Cancer; Skin; Sticker tumor.

Resumen

El tumor venéreo transmisible (TVT) es una neoplasia que afecta predominantemente los genitales de los perros, pero ya se ha observado la presentación exclusivamente extragenital. La transmisión se produce por implantación de células tumorales por contacto. Los animales adultos con acceso a la calle suelen ser los más afectados. TVT genital rara vez hace metástasis, y no se ha informado metástasis de TVT exclusivamente extragenital. FNA (punción por aspiración con aguja fina) es el método estándar utilizado para el diagnóstico. El objetivo del presente reporte fue describir los hallazgos clínicos, citopatológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de un caso de TVT cutánea con metástasis esplénica, sin presencia de lesión genital, en una perra de cuatro años, atendida en el Hospital Veterinario de la Universidad Federal de Uberlândia. El examen clínico reveló múltiples nódulos subcutáneos. Se realizó FNA de todos los nódulos. En el examen de ultrasonido de la región abdominal, se observó un bazo agrandado. El animal se sometió a una cirugía de esplenectomía. Fragmentos de la masa fueron enviados al laboratorio de histopatología del Hospital Veterinario de la Universidad Federal de Uberlândia para ser procesados de forma rutinaria. Debido a la ubicación inusual del tumor en el bazo, se realizó un panel de inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial. Las células neoplásicas fueron positivas para anticuerpos antivimentina, antilisozima y alfa1-antitripsina. La localización cutánea primaria de TVT es infrecuente y aún no se ha informado de metástasis. Por tanto, en estos casos es aconsejable la confirmación inmunohistoquímica.

Palabras clave: Bazo; Neoplasma; Piel; Sticker tumor.

1. Introdução

O tumor venéreo transmissível (TVT) é uma neoplasia que afeta predominantemente a mucosa genital externa de cães (Varaschin, et al., 2001). Supõe-se que tenha origem em células mieloides imaturas, como os leucócitos (Sanchez, et al., 2013).

Ocorre comumente em animais que vivem nas cidades, onde eles têm acesso às ruas (Schläfer & Miller, 2007). A distribuição da neoplasia é mundial (Baez-Ortega, et al., 2019). A transmissão do TVT ocorre através da implantação de células tumorais, que podem ocorrer por meio de relações sexuais ou outras formas de contato com animais portadores (Mahlachlan & Kennedy, 2004). Não há predileção racial ou etária, mas é mais comum em animais adultos maduros (Sousa, et al., 2000).

A ocorrência de TVT de localização exclusivamente extragenital já foi observada em ovário e útero (Van Rensburg & Petrick, 1980); amígdalas (Theilen & Madewell, 1987); cavidade oral (Mascarenhas, et al., 2014; Peixoto, et al., 2016); cavidade nasal (Mascarenhas, et al., 2014; Córdova-Izquierdo, et al., 2016; Joshi, Alam e Dimri, 2016; Peixoto, et al., 2016; Veloso, et al., 2018); pele (Mascarenhas, et al., 2014; Peixoto, et al., 2016; Ramos, et al., 2019); mucosa anal (Peixoto, et al., 2016) e olho esquerdo (Veloso, et al., 2018).

TVT genitais frequentemente não apresentam metástases, ocorrendo em apenas 5% dos casos (Santos & Alessi, 2016; Bulhosa, et al., 2020). Contudo, as células tumorais podem invadir tecidos adjacentes e alcançar órgãos distantes como pele, olhos, pulmões, fígado, baço, pâncreas, rins, glândula mamária, ovários, testículos e cérebro (Ganguly, et al., 2013; Chikweto, et al. 2013; Strakova & Murchison, 2014). Não há na literatura consultada, relato de TVT extragenital e primário com metástase extragenital.

A PAAF (punção por aspiração com agulha fina) é o método padrão utilizado para o diagnóstico clínico presuntivo de TVT (Ostrander, et al., 2016; Ujvari, et al., 2016; Fassati, 2018; Frampton, et al., 2018). Na amostra citológica, é possível observar grande número de células arredondadas, apresentando citoplasma abundante e vacuolizado, núcleos redondos e excêntricos, com padrão de cromatina grosseira e nucléolos únicos proeminentes (Rodrigues, 2014). O diagnóstico histológico é complexo, uma vez que esta neoplasia é muito semelhante a tumores de células redondas, principalmente o linfoma, e em alguns casos, é necessário realizar o exame imunohistoquímico.

Após a identificação do TVT, o animal pode ser submetido à quimioterapia com sulfato de vincristina e a remoção cirúrgica do tumor não é necessária. Este medicamento não é considerado caro em comparação a outros compostos quimioterápicos para cães (Ramadinha, et al., 2016). A ivermectina também pode ser eficaz no tratamento, quando utilizada juntamente com a vincristina, além de potencialmente evitar os efeitos adversos da administração exclusiva do quimioterápico (Bulhosa, et al., 2020).

Este relato tem como objetivo descrever um caso de tumor venéreo transmissível primário cutâneo com metástase esplênica.

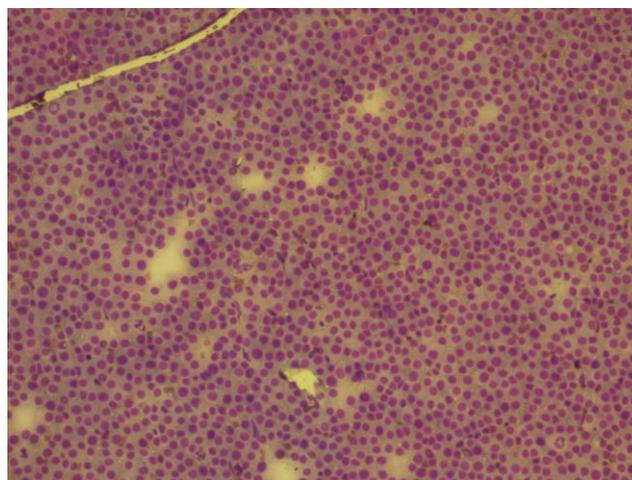
2. Metodologia

O presente trabalho refere-se à um estudo de caso, como descrito por Pereira et al. (2018), pois, concentra-se nas alterações clínicas e anatomopatológicas de uma cadela, compreendendo análises qualitativas do quadro clínico, bem como dos exames adicionais de necropsia, análise histopatológica e imunohistoquímica, para o diagnóstico definitivo de tumor venéreo transmissível extragenital primário com metástase esplênica. Para avaliação do tipo *postmortem* não é necessária aprovação de Comitê De Ética.

3. Relato de Caso

Uma cadela, mestiça, de 4 anos de idade foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia com histórico de apatia, dificuldade para andar e anorexia. Ao exame clínico constatou-se que o animal estava desidratado e apresentava estado nutricional deficiente. À palpação, foram observados nódulos subcutâneos firmes, arredondados, não aderentes e não ulcerados, em região escapular, inguinal esquerda, caudal ao joelho e região de terceira vértebra torácica. A PAAF de todos os nódulos foi realizada. As lâminas foram coradas em corante rápido (Panótico, Renylab[®]) e à microscopia, foi observada intensa quantidade de células redondas com núcleos arredondados, centrais a paracentrais, com cromatina grosseira e grande citoplasma basofílico, com vacúolos não corados. Também foram observadas 7 células mitóticas em 10 campos com objetiva de 40x (Figura 1).

Figura 1 - Citologia de Tumor Venéreo Transmissível (TVT). Note as células redondas apresentando núcleos arredondados e citoplasma com vacúolos claros. Panótico Renylab[®], 10x.

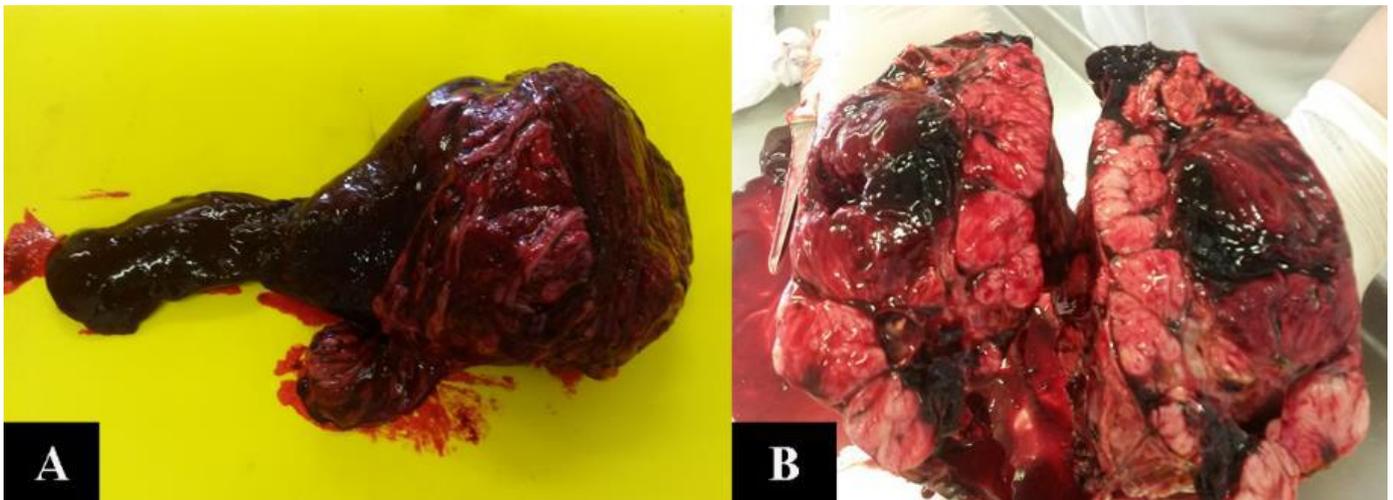


Fonte: Autores.

Ao exame ultrassonográfico da região abdominal, observou-se aumento do baço e parênquima homogêneo e hiperecogênico. Além disso, foi visualizada estrutura de contorno irregular e heterogêneo com dimensões incomensuráveis, ocupando toda a região média do abdome.

O animal foi submetido à esplenectomia. Ao exame macroscópico, o órgão apresentou aumento de volume, pesando 1,75 kg. Na extremidade direita, observou-se um nódulo de aproximadamente 15 cm de diâmetro, friável, superfície avermelhada, fixado ao mesentério (Figura 2A). Ao corte, múltiplas áreas brancacentas, firmes e irregulares (Figura 2B). Foi realizado *imprint* do baço, que apresentou células semelhantes às observadas nas lesões cutâneas.

Figura 2 - Aparência macroscópica de TVT em baço. (A) Aumento de volume na extremidade direita e coloração avermelhada. (B) Ao corte, observa-se múltiplas massas irregulares de coloração brancacenta.

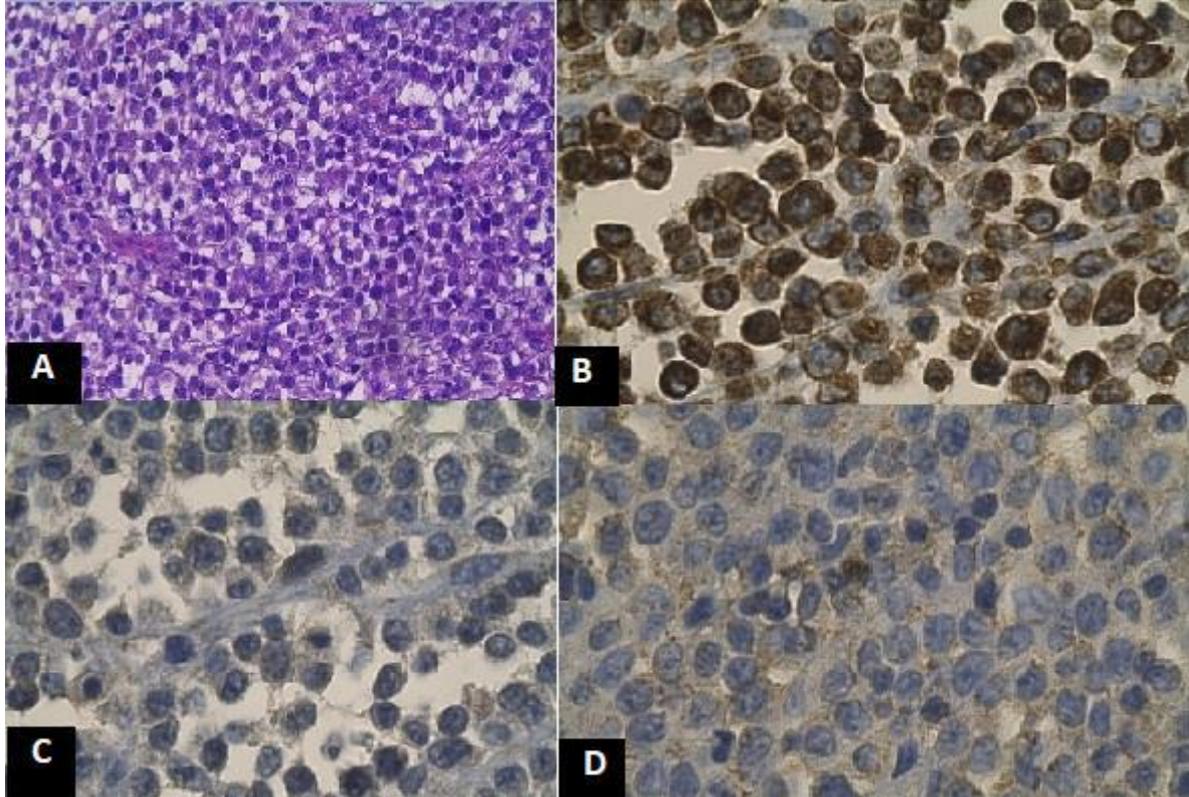


Fonte: Autores.

A histopatologia foi realizada como exame complementar ao *imprint* e fragmentos da massa foram enviados para o laboratório de histopatologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia e processados rotineiramente. À microscopia, foram observados nódulos delimitados por finas camadas de tecido conjuntivo, compostos por células redondas com núcleos arredondados a alongados, basofílicos, com cromatina grosseira e nucléolos evidentes (Figura 3A).

Devido a localização incomum do tumor no baço, órgão que é mais frequentemente acometido por outras neoplasias de células redondas, linfoma ou histiocitoma, foi realizado exame imunohistoquímico para o diagnóstico diferencial. Não existem biomarcadores específicos para TVT e o diagnóstico é obtido por exclusão. As células neoplásicas foram positivas para o anticorpo anti-vimentina (Figura 3B), anti-lisozima (Figura 3C) e alfa1-antitripsina (Figura 3D), e não expressaram CD79a, CD3, HMB35, S100 e AE1/AE3.

Figure 3 - Histopatologia e painel imunohistoquímico de TVT no baço. (A) Note as células redondas, núcleos redondos a alongados e basofílicos, cromatina grosseira, nucléolos evidentes e estroma escasso. Coloração HE, 40x. Imunorreatividade para anti-vimentina (B), anti-lisozima (C) e alfa1-antitripsina (D). *Advance system*, contrastado com Hematoxilina de Harris, 40x.



Fonte: Autores.

A avaliação histopatológica do baço, representada na Figura 3A, não foi suficiente para a conclusão do diagnóstico, portanto, um painel imunohistoquímico foi requerido, onde foi possível observar na Figura 3B forte imunomarcagem citoplasmática para a proteína estrutural vimentina, discreta imunomarcagem citoplasmática para a proteína lisozima (Figura 3C) e, moderada imunomarcagem citoplasmática para a glicoproteína alfa1-antitripsina (Figura 3D).

3. Resultados e Discussão

Devido sua capacidade de regressão espontânea no hospedeiro natural, o TVT tem sido utilizado como modelo para estudos sobre neoplasias (Ostrander, et al., 2016; Ujvari, et al., 2016; Fassati, 2018; Frampton, et al., 2018). Foi relatado TVT em uma cadela mestiça de 4 anos de idade, dados epidemiológicos que são compatíveis com a literatura (Peixoto, et al., 2016).

A apresentação mais comum do TVT é genital (Bulhosa, et al., 2020). No entanto, no presente relato, o animal apresentou nódulos cutâneos e esplênicos, sem lesões na genitália, configurando TVT extragenital e primário, assim como relatado por Peixoto, et al. (2016) e Bulhosa, et al. (2020) que relataram frequência de 23,1% e 9,8% de TVT exclusivamente extragenital, respectivamente.

À citologia, as lesões cutâneas apresentaram características celulares semelhantes às descritas por Veloso, et al. (2018): grande quantidade de células redondas, núcleos grandes e arredondados, localizados centralmente ou em posição excêntrica, cromatina granular, um ou dois nucléolos evidentes, citoplasma basofílico, contendo vacúolos de variados tamanhos e índice mitótico moderado.

Presumivelmente, a origem da neoplasia foi cutânea, corroborando com o relatado por Ramos, et al. (2019) e Mascarenhas, et al. (2014), que observaram lesões primárias na pele com ausência de lesão genital. Peixoto, et al. (2016) observaram que em cães com a forma exclusivamente extragenital, 42,4% dos machos e 85,7% das fêmeas apresentaram lesões cutâneas, ressaltando que alguns animais possuíam lesões em mais de um sítio, porém, não especificados.

A avaliação macroscópica do baço revelou aspecto típico de metástase esplênica como relatado por Alcoforado (2018). O microambiente tumoral e a expressão gênica podem ter influenciado no comportamento agressivo (Ballester, et al. 2018). Alcoforado (2018) e Duzanski, et al. (2020) relataram TVT genital com metástase extragenital em baço. Contudo, não há na literatura consultada, relato de TVT extragenital e primário, com metástase esplênica ou para qualquer outro órgão.

A imunorreatividade positiva foi observada para os anticorpos anti-vimentina, anti-lisozima e alfa1-antitripsina e foi negativa para CD79a, CD3, HMB35, S100 e AE1/AE3. Mascarenhas, et al. (2014) também observaram expressão positiva do anticorpo anti-vimentina e não expressão de S-100 em amostras de TVT exclusivamente extragenitais.

4. Considerações Finais

Apesar da localização primária cutânea de TVT ser incomum, este relato destaca a importância para clínicos veterinários, em considerar o TVT como diagnóstico diferencial para neoplasias de pele, bem como descreve ferramentas de diagnóstico para a pesquisa de metástases, compreendendo os exames complementares de ultrassonografia, necropsia, histopatologia e imunohistoquímica. Enfatizamos a importância da realização de painel imunohistoquímico para diferenciar o TVT de outras neoplasias de células redondas.

Referências

- Alcoforado, D. S. *Aspectos clínico-patológicos do tumor venéreo transmissível canino com metástase extragenital: relato de três casos*. 2018. 33 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2018. https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/3749?locale=pt_BR
- Baez-Ortega, A. et al. (2019). Somatic evolution and global expansion of an ancient transmissible cancer lineage. *Science*, 1–7. 10.1126/science.aau9923
- Ballester, F. H. et al. (2018). Does the tumour microenvironment alter tumorigenesis and clinical response in transmissible venereal tumour in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(3), 370-378. 10.1111/vco.12388
- Bulhosa, L. F. et al. (2020). Vincristine and ivermectin combination chemotherapy in dogs with natural transmissible venereal tumor of different cytomorphological patterns: A prospective outcome evaluation. *Animal Reproduction Science*, 216. 10.1016/j.anireprosci.2020.106358
- Chikweto, A. et al. (2013). Genital and Extragenital Canine Transmissible Venereal Tumor in Dogs in Grenada, West Indies. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 3(2), 111-114. 10.4236/ojvm.2013.32018
- Córdova-Izquierdo, A. et al. (2016). Extragenital transmissible venereal tumor in mestizo dog. *International Journal of Recent Scientific Research Research*, 7(4), 10262-10266. https://www.researchgate.net/publication/303381925_EXTRAGENITAL_TRANSMISSIBLE_VENEREAL_TUMOR_IN_MESTIZO_DOG
- Duzanski, A. P. et al. (2020). Tumor venéreo transmissível canino com resistência quimioterápica e metástase esplênica. Relato de caso. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e de Zootecnia*, 66(3). <https://doi.org/10.15446/rfmvz.v66n3.84262>
- Fassati, A. (2018). What a dog transmissible tumor can teach us about cancer regression. *Molecular and Cellular Oncology*, 5(4). 10.1080/23723556.2018.1472059
- Frampton, D. et al. (2018). Molecular signatures of regression of the canine transmissible venereal tumor. *Cancer Cell*, 33, 620–633. 10.1016/j.ccell.2018.03.003
- Ganguly, B., Das, U., & Das, A. K. (2013). Canine transmissible venereal tumour: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(1), 1–12. 10.1111/vco.12060
- Joshi, V., Alam, S., & Dimri, U. (2016). Intranasal Transmissible Venereal Tumor (TVT) in a Male Dog and its Management. *Intas Polivet*, 17(2): 541-542 https://www.researchgate.net/profile/Vivek_Joshi22/publication/311872930_Intranasal_Transmissible_Venereal_Tumor_TVT_in_a_Male_Dog_and_its_Management/links/58b3f520aca2725b541a0ee9/Intranasal-Transmissible-Venereal-Tumor-TVT-in-a-Male-Dog-and-its-Management.pdf?origin=publication_detail
- Mahlachlan, N. J., & Kennedy, P. C. (2002). Tumors of the Genital Systems. In: MEUTEN, D. J. (4a ed.). *Tumors in Domestic Animals* (pp. 572). Iowa: Iowa State Press.

- Mascarenhas, M. B. et al. (2014). Immunohistochemical study of genital and extragenital forms of canine transmissible venereal tumor in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(3), 250-254. doi:doi.org/10.1590/S0100-736X2014000300009
- Ostrander, E. A., Davis, B. W., & Ostrander, G. K. (2016). Transmissible tumors: breaking the cancer paradigm. *Trends in Genetics*, 32, 1–15. 10.1016/j.tig.2015.10.001
- Peixoto, V. P. et al. (2016). Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(2), 101-107. Retrieved from: <https://rbmv.org/BJVM/article/view/194>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
- Ramadinha, R. R., et al. (2016). Response of canine transmissible venereal tumor to vincristine sulfate and vinblastine sulfate chemotherapy. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(1), 65–69. Retrieved from: <https://rbmv.org/BJVM/article/view/293>
- Ramos, J. N. et al. (2019). Tumor venéreo transmissível cutâneo sem envolvimento genital em cão macho. *Veterinária e Zootecnia*, 26, 001-006. Retrieved from: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/213/104>
- Rodrigues, M. M. P. (2014). Neoplasias de Células Redondas. In: Grandi, F., Beserra, H. E. O., Costa, L. D. *Citopatologia veterinária diagnóstica* (pp.80). São Paulo: Medvet,
- Sánchez, A. et al. (2013). Tumor venéreo transmissível multisistémico: presentación de un caso. In: XIV Jornadas de Divulgación Técnico-Científicas, 2013, Rosario. *Anais...* Rosario: Facultad de ciencias veterinarias-Universidad Nacional de Rosario.
- Santos, R. L., & Alessi, A. C. (2016). *Patologia Veterinária*. (2a ed.). Roca. 856 p.
- Schläfer, D. H., & Miller, R. B. (2007). Female genital system. In: Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., Palmer, N. (5 Ed.). *Pathology of domestic animal* (pp. 429-564). San Diego: Academic.
- Sousa, J. et al. (2000). Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Archives of Veterinary Science*, 5(1), 41-48. <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v5i1.3884>
- Strakova, A., & Murchison, E. P. (2014). The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Veterinary Research*, 10(168), 2014. 10.1186/s12917-014-0168-9.
- Theilen, G. H., & Madewell, B. R. (1987). Clinical applications of cancer chemotherapy, In: Ibid. (Eds), *Veterinary Cancer Medicine* (pp. 183-196), Philadelphia.
- Ujvari, B., Papenfuss, A. T., & Belov, K. (2016). Transmissible cancers in an evolutionary context. *BioEssays*, 38(1), 14–23. 10.1002/bies.201670904
- Varaschin, M. S., Wouters, F., & Bernins, V. M. O. (2001). Tumor venéreo transmissível canino na região de Alfenas, Minas Gerais, formas de apresentação, clínico-patológicas. *La Clínica Veterinária*, 6(32), 332-338. https://www.researchgate.net/publication/313531081_Tumor_venereo_transmissivel_canino_na_regiao_de_Alfenas_Minhas_Gerais_Formas_de_apresentacao_clinico-patologicas
- Veloso J. F. et al. (2018). Three Cases of Exclusively Extragenital Canine Transmissible Venereal Tumor (cTVT). *Acta Scientiae Veterinariae*, 46(1), 295. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.86846>