

TUMOR VENEREO TRANSMISIBLE: IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO QUIMIOINMUNOTERAPICO.

D'Amico, G; Adagio, L.; Lattanzi, D.; Alvarez, A.
Colaboradores: Sanfillipo, S.; Blando, J.

Cátedra de Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam. gladysvi@latinmail.com

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de Tumor Venéreo Transmisible (TVT) que se presentó en los consultorios externos de la Cátedra de Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam, y mostrar los resultados obtenidos a las dos semanas de aplicado el tratamiento con quimio-inmunoterapia. También se pretende informar a los Médicos Veterinarios sobre la incidencia de esta patología en la ciudad de General Pico y sobre el alto nivel de contagio que se produce entre los perros. En este estudio se describe los signos clínicos que presenta una perra mestiza Ovejero Alemán, de 8 años de edad, enferma de TVT y la respuesta al tratamiento con Vincristina y extracto de pared celular de *micobacterium phoi*. La rápida recidiva postterapia, sugiere que la duración del tratamiento con Vincristina o combinaciones de Vincristina e inmunoterapia dependerá del estado inmunológico del paciente y de la agresividad del tumor.

INTRODUCCIÓN

Se ha observado, por estudios realizados en perros de la ciudad de General Pico, un aumento de la incidencia de Tumor Venéreo Transmisible con respecto a otras neoplasias de los órganos genitales. De un total de 26 perros estudiados con tumores genitales, 14 presentaron TVT (Dubarry et. al , 2000).

Los tumores más comunes de vulva y vagina son el leiomioma, fibroma, lipoma y TVT. Las neoplasias vulvovaginales pueden ser extraluminales e intraluminales, si son benignas tienden a ser pedunculadas y a menudo se las observa protruyendo de los labios vulvares. La visualización de estos tumores es posible cuando el animal hace fuerza a causa de la irritación en el momento de la micción y defecación. Algunos autores han notado la influencia hormonal sobre la aparición tumoral y recidiva posquirúrgica en particular con los tipos tumorales benignos (Bojrab, 1996; Hohenhaus, 1998).

El TVT junto con los mastocitomas, histiocitomas, linfosarcomas, forman parte del grupo "Tumor de células redondas" y también se lo conoce como "Sarcoma de Sticker". Algunos autores (Tomas et. al , 1999), consideran que esta enfermedad no solo se presenta en caninos, sino que se ha observado transmisión en coyotes, lobos, chacales y zorro rojo. Los más afectados son perros de las zonas de clima tropical y subtropical (Rogers, 1999).

Es un tumor contagioso que se transmite de macho a hembra y viceversa por medio del coito, o entre animales sin importar su sexo a través del lamido. Siempre existió la hipótesis de una etiología viral, pero aún no ha sido demostrado "In Vitro ". El tumor se transmite por transferencia celular representando un implante celular alogénico (Rogers et. al, 1999). Las células propias de este tumor difiere de las del resto del

cuerpo donde crecen, en el número de cromosomas (57 a 64 cromosomas), ya que las células sanas del canino tienen 78 cromosomas (Mangieri, 1.994 ; Mac Ewen, 1.992).

Cohen (1973), considera al TVT un tumor antigénico capaz de inducir la formación de anticuerpos por lo que la capacidad de respuesta inmunológica del paciente juega un papel importante en la inhibición del crecimiento y la expansión de la neoplasia. Los TVT en regresión mostraron niveles más altos de células T e infiltración de macrófagos y plasmocitos. Esto confirmaría el crecimiento rápido y presencia de metástasis en los animales inmuno-suprimidos, y la consecuente importancia que tiene el empleo de la inmunoterapia adyuvante (Cohen, 1980)

Debido a sus antecedentes e historia se lo asocia a los órganos genitales, sin embargo, su desarrollo se produce por el trasplante de células tumorales en un sitio "susceptible", de preferencia en superficies mucosas con abrasiones y en heridas cutáneas. Por este motivo, se lo clasifica según su localización en genital y extragenital (Mac Ewen, 1.992).

La forma extragenital, indistinta para ambos sexo, incluye con mayor frecuencia los ollares, conjuntivas, seno maxilar, labios y encías, localizaciones éstas asociadas al lamido (Tomás et al, 1999, Boscós, 1988). La forma genital en la hembra tiene dos presentaciones, una típica y otra atípica, la primera se observa con mayor frecuencia a nivel vestíbulo vaginal en posición variable, aunque la zona vestibular sea tal vez la más afectada. Cuando estas neoplasias superan los 2 cm de diámetro, simulan a una coliflor; son firmes, friables, de tamaño variable, sangran fácilmente y hay deformación de los genitales externos (Rogers et. Al, 1999; Tomás et. Al, 1999; Boscós 1999). La forma atípica se ha diagnosticado, por medio de ecografías, en el cuerpo uterino, sin ninguna otra lesión evidente en el resto del tracto genital. (Mangieri y Zeo, 2000).

La metástasis en este tipo de tumores es poco común, pudiendo hallarse en ganglios linfáticos regionales y distantes, piel, encéfalo, ojo, bazo, hígado, testículo y musculatura (Rogers et. al, 1999; Mangieri, 1994; Cohen, 1985).

Todo paciente con TVT se le debe realizar un examen clínico general de rutina, un examen oncológico y un examen paraoncológico. Una vez concluido dichos exámenes se deberá plantear el tratamiento a seguir. (Couto, 1998; Mangieri, 1.994; Kirk y Bonagura, 1999).

Según Mangieri, (2000); Tomás, (1999); Bosco, (1999), los tratamientos más eficaces son la quimioterapia y la radioterapia. Las drogas más aconsejadas es la Vincristina a dosis de 0.5 a 0.8 mg/m², debido a que presenta un 90% de éxito tanto en los TVT genital como extragenital con metástasis. Por lo general se requiere de 4 a 8 ciclos cada 7 días. Es importante el estudio de parámetros hematológico previa a cada administración porque dicha droga puede producir anemia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia por mielosupresión transitoria. Se puede aplicar combinada al mismo tiempo con una droga inmunomoduladora: extracto de pared celular de *Mycobacterium phlei* (Equimune: 100-750 mcg/semana, 6 aplicaciones, vía EV). Los tumores que resisten a la Vincristina o los que recidivan pueden responder a la radioterapia.

El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de Tumor Venéreo Transmisible que se presentó en los consultorios externos de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam y que remitió con sólo dos aplicaciones de quimioterapia a base de Vincristina y extracto de pared celular de *Mycobacterim phlei*.

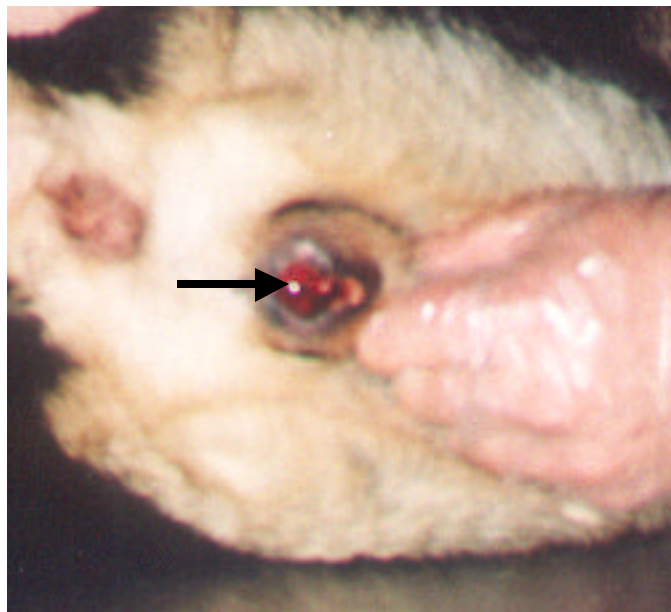
MATERIALES Y METODOS

Una paciente hembra, Ovejero Alemán de 8 años de edad ingresa a la clínica con un cuadro de decaimiento general, adinamia y un copioso sangrado vulvar. Los datos anamnésticos revelan que el animal emite descargas vulvares desde hace aproximadamente 25 días. Estas descargas en primera instancia eran de características serosanguinolentas y escasas, evolucionando con el transcurso del tiempo a sanguinolentas y en copiosa cantidad.

Al examen clínico el estado general no muestra datos de relevancia. Al examinar vulva y vagina se observa macroscópicamente una gran masa intravaginal rojo billante con gran vascularización semejante a una coliflor y deformación de los labios vulvares. A través de vaginoscopía y tacto vaginal se puede determinar que la masa en cuestión se extiende hasta el vestíbulo (Fig. 1).

Las pruebas diagnósticas solicitadas incluyen hematología, bioquímica sérica, ultrasonografía y análisis citológico por impronta e histopatológico.

Fig. 1: Fotografía mostrando la imagen macroscópica del TVT en vagina

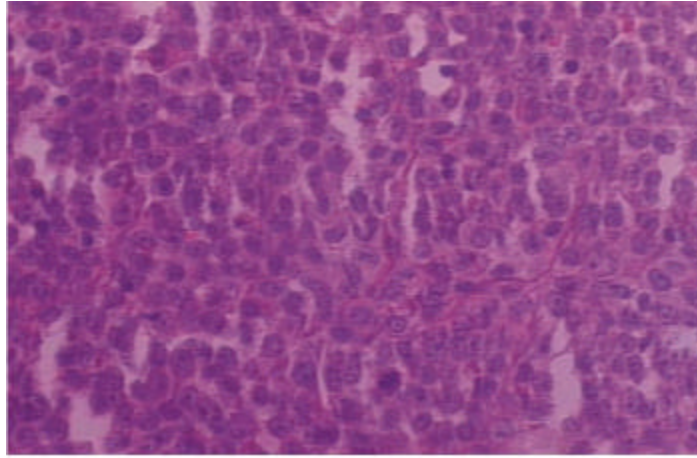


RESULTADOS

Los análisis hematológicos y de bioquímica sanguínea dieron resultados compatibles con los parámetros establecidos como normales.

Los estudios histopatológicos y citológicos, evidenciaban que la masa tumoral estaba conformada por acúmulos de células redondas con numerosas vacuolas características a lo largo de la membrana, núcleos grandes y excéntricos, compatibles con Tumor Venéreo Transmisible (Fig. 2).

Fig. 2: Fotografía del corte histopatológico de TVT en vagina.



Tumor venéreo transmisible. Aspecto microscópico. Obsérvense las células poligonales o redondas con nucleolos prominentes y la fina malla de reticulina que rodea a estas células. Tinción H y E. 400x.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basó en dosis semanales de Vincristina a razón de 0.8 cm/m². La aplicación del medicamento se realizó por vía EV a goteo lento usando como diluyente dextrosa al 5% en agua. En primera instancia se calcularon cuatro aplicaciones quimioterápicas como mínimo, pero dada la evolución de la paciente se culminó el tratamiento con dos aplicaciones en un lapso de 14 días. Una vez administrada la droga, se produjo la desaparición macroscópica del tumor y el hemograma de control no mostró alteraciones celulares. Con un intervalo de siete días se aplicó la segunda dosis y se indicó un nuevo estudio hematológico. El resultado del mismo fue una leucopenia marcada lo que llevó a interrumpir el tratamiento. También se aplicó extracto de pared celular de *Mycobacterium phlei* (Equimune: 100 mcg/semana, 2 aplicaciones, vía EV). Debido a que todos los protocolos en base a Vincristina sugieren dos aplicaciones como mínimo luego de la desaparición macroscópica del tumor, se mantuvo a la paciente en observación durante seis semanas consecutivas sin evidenciar recidivas tumorales macroscópicas. 4 meses más tarde y en forma preventiva se realizó la esterilización quirúrgica de la paciente con el fin de disminuir las probabilidades de nuevos contagios.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Algunos de los Tumores Venéreos Transmisibles remiten de manera espontánea después de varios meses de crecimiento. Nelson y Couto (2000), adjudican esta

remisión espontánea a un factor de inhibición relacionado a la IGG2 y a factores bloqueantes correspondientes a complejos antígeno-anticuerpo. Rogers (1999); Tomas (1999), sostienen que esta remisión se produce en la transmisión experimental ya que no hay evidencia de que ocurra en condiciones naturales. Un gran porcentaje de los mismos han producido metástasis a los órganos internos por vía linfática.

Como no todos los TVT pueden resolverse espontáneamente y en todos existe el peligro de metástasis, deben considerarse como tumores progresivos y ser tratados de acuerdo a ello, por lo que la decisión de dejar que esta neoplasia siga su evolución en espera de una remisión espontánea es peligrosa en extremo (Boscós, 1999/1988).

El tratamiento quirúrgico no es aconsejable para el Tumor de Sticker debido al alto grado de irrigación tumoral y al riesgo potencial de hemorragias graves y siembra celular que podría provocar la escisión quirúrgica (Mangieri, 2000; Calvet, 1982).

El TVT es un tumor antigénico y la capacidad de respuesta inmunológica del paciente juega un papel importante en la inhibición del crecimiento tumoral y expansión de la neoplasia (Cohen, 1973). Esto explicaría la relevancia del uso de inmunoterapia y también la diversidad de respuestas de los pacientes a los tratamientos con Vincristina. Mangieri (1.996) ha reportado casos de remisión tumoral con Vincristina en rangos de tiempo que oscilan entre tres y siete semanas.

Se concluye que la duración del tratamiento de TVT con Vincristina o combinaciones de Vincristina e inmunoterapia, dependerá del estado inmunológico del paciente y de la agresividad del tumor. La quimioterapia deberá continuar dos semanas posteriores a la involución macroscópica del tumor, siempre que no se produzca alteraciones hematológicas importantes.

BIBLIOGRAFÍA

- BOJRAB, M.J. 1996. Fisiopatología y clínica quirúrgica en animales pequeños. 2º ed. Buenos Aires, Intermédica. p87:93, p595:596.
- BOSCO, C. 1988. Canine transmissible venereal tumor: Clinical Observations and Treatment. *Anim Famil*, 3: 10-5
- BOSCO, C; TONTIS, D.; SAMARTZI, F. 1999. TVT: Afectación Cutánea. *Selecciones Veterinaria*. 7:6, 524-527.
- MAC EWEN, E.G.; BROWN, N.O; CALVERT, C. 1992. Chemotherapeutic management of transmissible venereal tumor in 30 dogs. *JAVMA* 176: 983-986.
- CALVERT C.A.; LEIFER C.E.; MAC EWEN, E.G. 1982. Vincristine for treatment of transmissible venereal tumor in the dog. *JAVMA* 181: 163-164.
- COHEN, D. 1985. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Adv Cancer Res* 43: 75-112.
- COHEN D. 1973. The biological behavior of the transmissible venereal tumor in immunosuppressed dogs. *Eur. J Cancer* 3:253-258.
- COHEN, D. 1980. In vitro cell mediated cytotoxicity and antibody dependent cellular cytotoxicity to the transmissible venereal tumor of the dog. *J Nat Cancer Inst* 64: 317-321.
- COUTO, G. 1998. Resúmenes XXIII congreso de la Asociación Mundial de Medicina Veterinaria de pequeños animales. Buenos Aires. p103:112, p167:170.
- DUBARRY, J.; ALVAREZ, R.; ERREA, A.; VERA, O.; ADAGIO, L.; D'AMICO, G.; HIERRO, J. 2000. Neoplasias caninas diagnosticadas en General Pico, La Pampa. *Anuario 2000*, 2:2, 78-85.

- HOHENHAUS, A. 1998. Resúmenes XXIII congreso de la Asociación Mundial de Medicina Veterinaria de pequeños animales. Buenos Aires. p113:116 p163:165
- KIRK, W. & BONAGURA, J. 1999. Terapeutica Veterinaria de pequeños animales. 12° ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana. p26:28 p475:610 p1181:1187
- MANGIERI, J. 1994. Oncología Veterinaria. 3° ed. Buenos Aires, Editorial Prensa Veterinaria Argentina. p35:59 p218:225.
- MANGIERI, J.; ZEO, G. 1999. Tumor Venereo Transmisible Uterino. Tratamiento quimioinmunoterapico y seguimiento ecografico. Selecciones Veterinarias. Intermédica. 8:6, 647-650.
- NELSON, R. & COUTO, 2000. G. Medicina Interna de animals pequeños. 2° ed. Buenos Aires, Intermédica. p1165:1237
- OGILVIE, G. 2001. Décimas jornadas Veterinarias en pequeños animales. Buenos Aires, Intermédica. p14:34.
- OGILVIE, G; MOORE, A.S. 1995. Tumors of the reproductive system. Managing the veterinary cancer patient. Veterinary Learning Systems. 415-429.
- ROGERS, k.; WALKER, M.; DILLON, H. TVT: 1999. Estudio Retrospectivo. Selecciones Veterinarias. Intermédica. 7:5, 520-523.
- SORRIBAS, C. 1.995. Reproducción en animales pequeños. Buenos Aires, Intermédica. p 58:66.
- TOMAS, P; SURANITI, A; MESCHIATTI, C.; SOBERANO, M. 1999. Tumor venéreo transmisible. Ciencia Veterinaria Pet's. 1584, 273-281.