

Localizzazione congiuntivale di tumore venereo trasmissibile in un cane: segnalazione di un caso clinico

RIASSUNTO

Nel presente lavoro si descrive un caso di localizzazione congiuntivale di tumore venereo trasmissibile (TVT) in un cane meticcio maschio di 9 mesi. All'esame clinico, il soggetto presentava lesioni nodulari sulla congiuntiva della palpebra superiore dell'occhio destro e sulla mucosa gengivale mascellare. Era presente, inoltre, un nodulo cutaneo localizzato sulla superficie laterale del collo. Non erano state riscontrate lesioni a carico degli organi genitali. L'esame citologico permise di formulare diagnosi di TVT per tutte le lesioni esaminate. In seguito a somministrazione endovenosa di vincristina solfato alla dose di 0,7 mg/m², una volta a settimana per 4 volte, si ottenne la completa remissione delle lesioni neoplastiche, in assenza di effetti collaterali. A un follow-up di 8 anni non si è osservata insorgenza di recidiva.

INTRODUZIONE

Il Tumore Venereo Trasmissibile (TVT) è una neoplasia di origine reticoloendoteliale (istiocitaria) tipica dei cani sessualmente maturi, con localizzazione prevalente a carico dei genitali esterni¹. Tale neoplasia rappresenta l'unico esempio di tumore spontaneo contagioso trasmesso per via sessuale¹. Essa, inoltre, può essere trasmessa tramite lambimento o contatto diretto della massa neoplastica con le mucose (genitale, orale, oculare, nasale); la presenza di lesioni o soluzioni di continuo della mucosa favorisce il trapianto di cellule tumorali da un soggetto recettivo all'altro^{1,2,3}.

Quando insorge per trasmissione naturale, il TVT ha un decorso solitamente benigno e tende solo raramente a metastatizzare, con modalità ancora non note, per lo più nei soggetti immunocompromessi e di sesso maschile^{1,2,3,4,5} coinvolgendo linfonodi, cavo orale, cavità nasali, cute, occhio e annessi, SNC, polmone, mediastino, milza, fegato, tonsille, ipofisi, pancreas, reni^{1,2,3,4,5,6}.

Le localizzazioni extragenitali, in assenza di lesioni genitali primarie, sono rare e sono state segnalate a livello cutaneo, nasale ed oculare^{3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}.

Questo lavoro descrive un insolito caso di localizzazione congiuntivale del TVT, in concomitanza di lesioni a carico della mucosa buccale e della cute del tronco, in assenza di lesioni genitali.

CASE REPORT

Un cane meticcio di taglia media, maschio, dell'età di 9 mesi, è stato riferito per la presenza di noduli che protrudevano dalla superficie interna della palpebra superiore dell'occhio destro, associata a difficoltà nella masticazione. La sintomatologia era insorta da circa 20 giorni. Il cane viveva in un regime di semilibertà ed era stato sottoposto a regolare protocollo vaccinale. Si eseguiva una visita oculistica completa, comprendente il test di Schirmer, l'osservazione mediante lampada a fessura, la tonometria mediante Tono-Pen XL, il test della fluoresceina e l'oftalmoscopia indiretta.

Si evidenziava, pertanto, la presenza di neoformazioni nodulari, iperemiche, con superficie liscia, tendenti a confluire tra di loro, del diametro di 2-4 mm, disseminate sulla superficie della congiuntiva della palpebra superiore dell'occhio destro (Fig. 1). Non erano rilevabili anomalie a carico dell'occhio sinistro. Il test di Schirmer presentava valori di 30 mm/min all'occhio destro e 15 mm/min all'occhio sinistro. Il test della fluoresceina era negativo.

Erano presenti, inoltre, sulla mucosa gengivale numerosi noduli (2-6 mm di diametro), con aspetti morfologici simili a quelli della congiun-

M.P. Pasolini, B. Santangelo, A. Nieddu, O. Paciello, F. Miele, F. Lamagna, B. Lamagna
Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni animali,
Università degli Studi di Napoli Federico II

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 14/01/2014 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 15/04/2014”.



FIGURA 1 - Meticcio maschio di 9 mesi: si notano a carico della congiuntiva della palpebra superiore dell'occhio destro neoformazioni nodulari multilobulari.



FIGURA 2 - Noduli gengivali a carico della mucosa mascellare.



FIGURA 3 - Nodulo cutaneo singolo localizzato sulla superficie laterale destra del collo.

tiva, alcuni ulcerati (Fig. 2) e un nodulo cutaneo (2 cm di diametro) sulla superficie laterale destra del collo (Fig. 3). L'esame dei linfonodi esplorabili risultava nella norma. All'esame clinico non si riscontravano altre lesioni.

Si provvedeva, quindi, ad effettuare un prelievo citologico mediante aspirazione con ago sottile sia dalle neoformazioni gengivali che dal nodulo cutaneo, mentre le neoformazioni congiuntivali venivano campionate mediante cytobrush. Si effettuavano, inoltre, un prelievo di sangue per esami ematochimici e sierologici (titolazione anticorpi *Ehrlichia canis* e *Leishmania infantum*), esame delle feci, radiografia del torace ed ecografia addominale. Gli esami collaterali non evidenziavano alterazioni e i test sierologici risultavano negativi.

L'esame citologico di tutti i campioni mostrava una popolazione cellulare numerosa costituita da cellule monomorfe di grandi dimensioni, con citoplasma abbondante chiaro e spesso vacuolizzato (Figg. 4 e 5). I nuclei erano rotondi, con cromatina grossolana e uno o due nucleoli prominenti. Si osservavano diverse figure mitotiche e, spesso, piccoli linfociti associati alle cellule neoplastiche.

Sulla base di questi risultati, veniva formulata la diagnosi di localizzazione atipica di TVT e il soggetto veniva, quindi, sottoposto al protocollo chemioterapico standard con vincristina (0,7 mg/m² e.v., 1 volta a settimana per 4 volte). In seguito alla seconda somministrazione si osservava una riduzione del 60% delle dimensioni delle lesioni congiuntivali e buccali e del 40% delle dimensioni del nodulo cutaneo. Dopo la terza somministrazione si otteneva la completa remissione di tutte le lesioni (Fig. 6). Si è comunque proceduto, come da protocollo, alla quarta somministrazione di vincristina, senza osservare alcun effetto collaterale attribuibile alla terapia con il farmaco cistostatico.

Al controllo clinico effettuato a distanza di 6 mesi e ai successivi controlli, mediante comunicazione telefonica col veterinario referente, veniva confermata l'assenza di recidive e la completa guarigione del soggetto, fino a 8 anni di distanza dalla terapia.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il TVT è diffuso in tutto il globo terrestre, con una prevalenza che differisce molto nelle diverse aree geografiche, e raggiunge i picchi massimi nelle zone tropicali e subtropicali: 32% in Sri Lanka, 29% in India, 11% in Kenya, 10% in Maryland (USA)¹⁷. In Italia è stata descritta, in passato, un'incidenza del 15% in Sicilia^{18,19} e del 10% in Sardegna^{20,21}, benché negli ultimi trent'anni si sia registrata una progressiva riduzione del numero di casi²², probabilmente in seguito alla graduale diminuzione del fenomeno del randagismo.

Da un'accurata revisione della letteratura, è possibile individuare solo sei segnalazioni relative a lo-

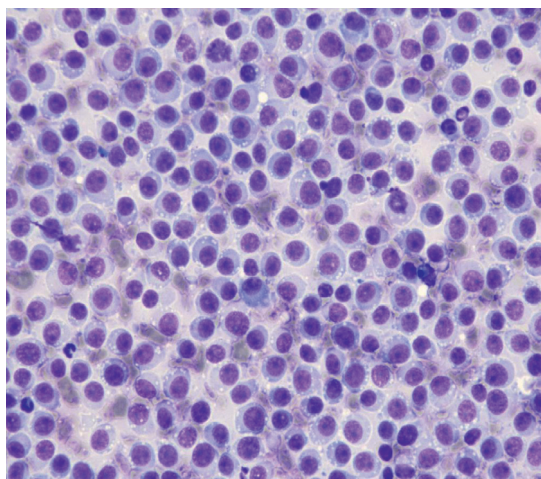


FIGURA 4 - Striscio di buona cellularità caratterizzato da una popolazione monomorfa di cellule singole, rotondegianti, con citoplasma a margini ben definiti, chiaro e contenente vacuoli otticamente vuoti. Si osservano diversi globuli rossi associati alle cellule neoplastiche (Colorazione May Grunwald Giemsa Quick, ingrandimento 200X).

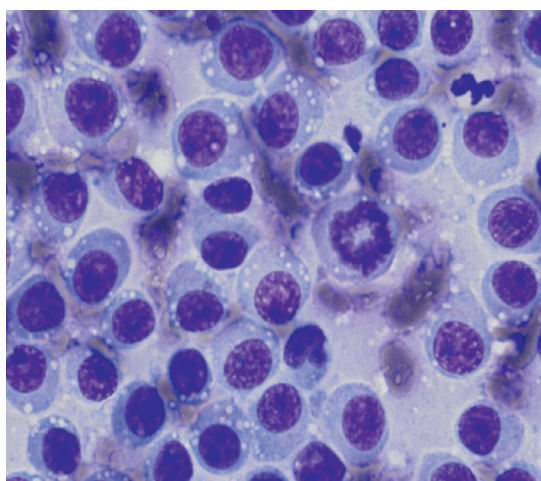


FIGURA 5 - Le cellule della neoplasia mostrano citoplasma chiaro, finemente granuloso e contenente piccoli vacuoli otticamente vuoti. Il nucleo appare grande, rotondo, ipercromatico con cromatina grossolana e marginata e con un singolo grande nucleolo centrale. Si osservano diverse mitosi atipiche (Colorazione May Grunwald Giemsa Quick, ingrandimento 400X).



FIGURA 6 - Aspetto dell'occhio destro dopo 30 giorni dall'inizio della terapia.

calizzazioni congiuntivali del TVT^{4,11,12,13,15,16}; cinque riguardanti manifestazioni spontanee della neoplasia riscontrate in Australia¹¹, Grecia^{4,12}, Brasile¹⁵, Isola di Grenada¹⁶ e una concernente una "sarcomatosi generalizzata" sviluppata in seguito a induzione sperimentale¹³; tra queste, solo in quattro lavori^{11,12,15,16} le lesioni congiuntivali sono descritte in assenza di tumore genitale primitivo. Una comunicazione congressuale¹² si riferisce, d'altro canto, ad una casistica di 17 cani in cui è stata comprovata la localizzazione congiuntivale di TVT, in 15 dei quali come localizzazione primaria, in assenza di lesioni a carico dei genitali (87% dei casi). Nessun caso clinico, a conoscenza degli Autori, è stato precedentemente segnalato in Italia. Nel caso clinico qui descritto è possibile ipotizzare che, a causa del regime di semilibertà in cui viveva il soggetto affetto, le lesioni congiuntivali e gengivali siano state trasmesse da una femmina infetta in seguito allo strofinamento del muso sui genitali esterni, abitudine comune nel comportamento sociale del cane. L'origine del nodulo cutaneo potrebbe essere ricercata in una lesione per contatto, presumibilmente in presenza di un'abrasione o piccola ferita cutanea secondaria a morsi o graffi, lesioni cui sono frequentemente esposti i soggetti che vivono in regime di semilibertà¹⁷; in alternativa, la localizzazione cutanea potrebbe essere derivata da una diffusione metastatica. Tuttavia, le metastasi del TVT sono state riscontrate prevalentemente in soggetti immunodepressi e nel presente caso non erano presenti patologie né erano state eseguite terapie determinanti compromissione dello stato immunitario del soggetto. Viene riportata, inoltre, un'incidenza di metastatizzazione inferiore al 5% e nella maggior parte dei casi associata a coinvolgimento dei linfonodi regionali, assente nel caso descritto¹⁶. Non è stata finora data spiegazione al più frequente riscontro di diffusione metastatica del TVT nei soggetti di sesso maschile⁴. L'assenza di lesioni agli organi genitali, al momento della presentazione clinica del soggetto, potrebbe essere spiegata con una regressione spontanea di una lesione primaria; tuttavia, la guarigione spontanea dei tumori, nei casi di TVT insorto naturalmente, rappresenta un'evenienza rara, a differenza di quanto avviene nelle forme di TVT indotte sperimentalmente¹⁷.

Il trattamento del TVT, attualmente, prevede la somministrazione di farmaci citostatici, l'immunoterapia o l'applicazione della radioterapia. L'impiego della vincristina (0,5-0,7 mg/m² e.v. ogni 7 giorni) consente di ottenere i migliori risultati, con la completa remissione della neoplasia nel 90% dei soggetti dopo 4-6 trattamenti^{23,24}. Studi più recenti suggeriscono che il trattamento in monoterapia con vincristina solfato, alla dose di 0,025 mg/kg e.v. una volta a settimana, possa rappresentare il trattamento di scelta, indipendentemente dalle dimensioni della neoplasia, dalla presenza di metastasi e dalla durata della malattia²⁵; uno studio realizzato su 100 cani af-

fetti da TVT ha dimostrato che le dimensioni della massa neoplastica, l'età del soggetto trattato e le condizioni atmosferiche di calore e umidità nel periodo dell'anno in cui viene effettuata la terapia, presentano un'influenza significativa sul prolungamento dei tempi di guarigione nei soggetti trattati con questo dosaggio²⁶. Nei casi resistenti alla vincristina, viene suggerito l'utilizzo di doxorubicina (30 mg/m² e.v. ogni 21 giorni) che prevede, generalmente, 2 trattamenti^{23,24}. Recentemente è stata dimostrata l'efficacia della combinazione di L-asparaginasi (10000 UI/m²) e vincristina solfato (0,025 mg/kg) e.v. ogni 2 settimane per 4 volte, nei casi resistenti alla vincristina²⁴. Un'alternativa terapeutica è offerta dalla terapia radiante (10 Gy per 3 volte)²⁷. Tuttavia, la radioterapia ha lo svantaggio di richiedere attrezzature costose e personale specializzato²⁸. In conclusione, è opportuno sottolineare che, nonostante le localizzazioni atipiche del TVT siano estremamente rare in assenza di lesioni genitali, esse devono essere tenute in considerazione nella diagnostica differenziale delle lesioni neoplastiche in sede non genitale del cane. La diagnosi ed il trattamento precoci, in assenza di condizioni di immunosoppressione, consentono di ottenere un'ottima risposta alla terapia.

Parole chiave

Cane, congiuntiva, tumore venereo trasmissibile.

Conjunctival localization of transmissible venereal tumor in a dog: case report

Summary

A case of transmissible venereal tumor (TVT) of the palpebral conjunctiva of a 9-months-old, crossbreed, male dog is described. Clinical examination revealed the presence of reddish nodular lesions localized to the conjunctiva of the upper eyelid of the right eye and the buccal mucosa. An alopecic nodule was present on the skin of the lateral area of the neck as well. Genital lesions were not found. The dog was treated with vincristine sulphate intravenously, once a week, for four weeks, at a dosage of 0,7 mg/m², achieving the complete regression of the neoplasms, without side effects. No relapse, after 8 years, was observed.

Key words

Dog, conjunctiva, transmissible venereal tumor.

BIBLIOGRAFIA

1. L Marconato, F Del Piero. Oncologia medica dei piccoli animali, Poletto editore, 2005, cap. 24, pp 484-486.
2. PW Concannon, G England, J III Versteegen et al, in Recent Advances in Small Animal Reproduction, International Veterinary Information Service, Ithaca NY, 25 Apr 2005.
3. JS Pereira, ABF Silva, ALB Martins et al. Immunohistochemical characterization of intraocular metastases of a canine transmissible venereal tumor. *Veterinary Ophthalmology* 3:43-47, 2000.
4. CM Boscos, HN Ververidis, DK Tondis et al. Ocular involvement of transmissible venereal tumor in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 1:167-170, 1998.
5. AJA Ferreira, A Jaggy, AP Varejao et al. Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 41:165-68, 2000.
6. Mi-Sun Park, Yongbaek Kim, Min-Soo Kang et al. Disseminated transmissible venereal tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 18:130-133, 2006.
7. F Albanese, A Poli, F Millanta et al. Primary cutaneous extragenital canine transmissible venereal tumour with Leishmania-laden neoplastic cells: a further suggestion of histiocytic origin? *Veterinary Dermatology* 13: 243-246, 2002.
8. E Levy, ME Mylonakis, N Manolis et al. Nasal and oral masses in a dog. *Veterinary Clinical Pathology* 35:115-118, 2006.
9. R Marcos, M Santos, C Marrinhas et al. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Veterinary Clinical Pathology* 35:106-109, 2006.
10. LG Papazoglou, AF Koutinas, AG Plevraki et al. Primary Intranasal Transmissible Venereal Tumour in the Dog: A Retrospective Study of Six Spontaneous Cases. *Journal of Veterinary Medicine* 48:391-400, 2001.
11. PK Abbot. Venereal transmissible tumor on eyelid of dog. *Australian Veterinary Journal* 42:29, 1966.
12. A Komnenou, T Poutahidis, E Kaldrymidou et al. Abstract n.33 of ECVO and ESVO congress, Brugge (Belgium), 10-14 may 2006. *Veterinary Ophthalmology* 9:426-434, 2006.
13. EL Stubbs, J Furth. Experimental studies on venereal sarcoma of the dog. *American Journal of Pathology* 10: 275-286, 1934.
14. NC Nayak, J Samaddar. Extragenital transmissible venereal tumor in a bitch. *Indian Veterinary Journal* 65:537-537, 1988.
15. Pigatto João Antonio Tadeu; Hünning Paula Stieven; Bercht Bernardo Stefano; de Albuquerque Luciane. Transmissible venereal tumor in the palpebral conjunctiva of a dog: case report. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina* 32:1139-1144, 2011.
16. J Milo, E Snead. A case of ocular canine transmissible venereal tumor. *Canadian Veterinary Journal* 55:1245-9, 2014.
17. U Das, AM Das. Review of canine transmissible venereal tumor sarcoma. *Veterinary Research Communications* 24:545-556, 2000.
18. Mensa A. Dei tumori venerei c.d. Condilomi. *Il Nuovo Ercolani* 6:102, 1931.
19. Ajello P. Osservazioni sul tumore genitale del cane. *Il Nuovo Ercolani* 6:201, 1939.
20. P Muzzetto, V Petrucci, S Lepori. Il sarcoma di Sticker, nota I. *La Clinica Veterinaria* 97:1-6, 1974.
21. P Muzzetto, V Petrucci, S Lepori. Il sarcoma di Sticker, nota II. *La Clinica Veterinaria* 98:124-128, 1975.
22. ML Manunta, E Sanna Passino, G Masala et al. Tumore Venereo Trasmissibile: una patologia sempre attuale. *Summa animali da compagnia* 9:11-17, 2005.
23. SJ Withrow, DM Vail. *Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, 2007, cap. 32, pp 799-802.
24. P Pansawut, P Theewasutrakul, S Techarungchaikul et al. Treatment of Canine Transmissible Venereal Tumor Using Vincristine Sulfate Combined with L-Asparaginase in Clinical Vincristine-resistant Cases: A Case Report. *The Thai Journal of Veterinary Medicine* 42:117-122, 2012. Available from: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&Category=&PID=8752> &O=Generic [2011, 29, December].
25. B Ganguly, U Das, AK Das. Canine transmissible venereal tumor: a review. *Veterinary Comparative Oncology*. DOI: 10.1111/vco.12060.
26. KC Scarpelli, ML Valladão, K Metzke. Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy. *The Veterinary Journal* 183(3):362-363, 2010.
27. DE Thrall. Ortophotage radiotherapy of canine transmissible venereal tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 23:217-219, 1982.
28. CM Boscos, and HN Ververidis. Canine TVT - Clinical findings, Diagnosis and Treatment. In *Proceedings of the 29th World Small Animal Veterinary Association*, Oct 6-9. Rhodes, Greece, 2004.