

Sarcoma histiocítico en un canino

Carlos M. Acevedo¹, Mónica White Pardo².

■ Resumen

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia de comportamiento maligno que afecta principalmente extremidades, articulaciones y órganos como bazo, nódulos linfáticos y pulmones. Comúnmente hace metástasis a otros órganos como hígado, pulmón y nódulos linfáticos mediastínicos. Los signos clínicos son muy variados y dependen de las estructuras afectadas. El diagnóstico puede ser obtenido por histopatología o por inmunohistoquímica. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica combinada con la quimioterapia, sin embargo el pronóstico para los pacientes que sufren la enfermedad es pobre. Se presenta un canino macho, de raza labrador retriever de 9 años de edad, que fue remitido al servicio de consulta externa con signos de disquécia y edema de miembro posterior derecho, región inguinal y prepucial. Se expone la aproximación clínica al paciente así como las ayudas diagnósticas empleadas, el procedimiento quirúrgico realizado y la satisfactoria evolución clínica.

Palabras clave: Disquécia, edema prepucial, histiocitosis maligna, laparoscopia, linfo-nódulos ilíacos.

¹ M.V. Grupo de investigación GISCA, facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina Veterinaria, Corporación Universitaria Lasallista, Caldas, Colombia.



Histiocytic sarcoma in a canine

■ Abstract

Histiocytic sarcoma is a malignant behavior neoplasia which mainly affects extremities, joints and organs such as the spleen, lymph nodes and lungs. It usually metastasizes to organs such as the liver, the lungs and the mediastinal lymph nodes. Clinical signs vary and depend on the structures affected. The diagnosis can be obtained by the use of histopathology or immunohistochemistry. The treatment chosen is surgical excision combined with chemotherapy but, nevertheless, the prognosis for patients with such a disease is poor. A 9 years of age male retriever labrador canine is brought to the external consultation service with signs of dyschezia and swelling of the rear right limb, the inguinal and the preputial region. The clinical approach practiced to the patient is exposed, and also are the diagnostic aids used, the surgical procedure performed and the satisfactory clinical evolution.

Key words: Dyschezia, preputial swelling, malignant histiocytosis, laparoscopy, iliac lymphonodes

Sarcoma Histiocítica em um canino

■ Resumo

O sarcoma histiocítico (SH) é uma neoplasia de comportamento maligno que afeta principalmente extremidades, articulações e órgãos como baço, nódulos linfáticos e pulmões. Comumente faz metástase a outros órgãos como fígado, pulmão e nódulos linfáticos mediastínicos. Os signos clínicos são muito variados e dependem das estruturas afetadas. O diagnóstico pode ser obtido por histopatologia ou por imuno-histoquímica. O tratamento de eleição é a cisão cirúrgica combinada com a quimioterapia, no entanto o prognóstico para os pacientes que sofrem a doença é pobre. Apresenta-se um canino macho, de raça lavrador retriever de 9 anos de idade, que foi remetido ao serviço de consulta externa com signos de disquesia e edema de membro posterior direito, região inguinal e prepucial. Expõe-se a aproximação clínica ao paciente bem como as ajudas diagnósticas empregadas, o procedimento cirúrgico realizado e a satisfatória evolução clínica.

Palavras importante: Disquesia, edema prepucial, histiocitoses maligna, laparoscopia, linfonodos ilíacos.

■ Introducción

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia que sólo hasta la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se dio a conocer. Su evolución es muy rápida y cuando se presenta es difícil de diagnosticar porque frecuentemente ocurre en los diferentes órganos de las cavidades (Birchard & Sheerding, 1996). El primer reporte de enfermedades de origen histiocítico en caninos fue descrito por primera vez en 1970, sin embargo, el primer reporte fue una lesión histiocítica aislada y fue denominada histiocitoma cutáneo canino (Dennis y col, 2011), rápidamente este reporte fue seguido por descripciones de otros desórdenes histiocíticos que afectaban primordialmente al bernés de la montaña sin dejar a un lado la presencia de estos desórdenes en otras razas (Hayden y col, 1993). Estudios iniciales que documentaron enfermedades histiocíticas en animales resultaron en la identificación y clasificación de muchos desórdenes distintos (Dobson y col, 2003) Como en el caso de los humanos, algunas de estas proliferaciones no son consideradas malignas, mientras que otras son altamente agresivas con una alta tasa de mortalidad (Fulmer y Mauldin, 2007). La resección quirúrgica debería conservar márgenes de al menos tres centímetros a los lados y profundamente. El tratamiento con radioterapia está recomendado para tumores no resectado o con recesión incompleta, pero esta terapia no ha sido sometida a profunda investigación, lo mismo que para los protocolos quimioterapéuticos (Affolter y Moore, 2002; Coomer, 2008; Bass, 2004; Ettinger, 2003; Shaiken, Evans y Goldschmidt, 1991,).

El presente artículo describe un paciente canino macho, de la raza labrador retriever que fue remitido al hospital veterinario porque presentaba inflamación y edema frío en la región tarsal del miembro posterior derecho, la región inguinal y prepucial, al cual mediante histopatología se le diagnosticó un SH mediante biopsias de los

nódulos linfáticos iliacos mediales, obtenidas mediante una laparoscopia diagnóstica.

El objetivo de este artículo es describir la aproximación clínica al paciente, las ayudas diagnósticas empleadas, el tratamiento quirúrgico y la evolución clínica satisfactoria hasta un año posterior a la intervención médico veterinaria.

■ Evaluación del paciente

Anamnesis

Un paciente canino macho, entero, de raza labrador retriever, de 9 años de edad, con un peso de 35 Kg, con esquemas de vacunación y desparasitación vigentes, fue llevado a consulta por presentar claudicación del miembro posterior derecho y edema frío en la región tarsal, prepucial e inguinal con una evolución de tres días. Adicionalmente el propietario reporta que el paciente presenta dificultad para defecar aproximadamente 2 semanas.

Hallazgos al examen clínico

Al examen clínico se encontraron todos los parámetros fisiológicos dentro de los rangos normales. Entre los hallazgos anormales se encontró edema en la región tibiotarsal de la extremidad posterior derecha con prueba de la fóvea positiva, el cual fue extendiéndose a toda la extremidad luego de 48 horas de evolución (Figura 1 y 2). A la palpación abdominal se evidenció una masa en la región hipogástrica de consistencia dura, no dolorosa y de aproximadamente 8 cm de diámetro. Adicionalmente, el paciente presenta signos de disquecia y se evidencia el diámetro de la materia fecal notablemente disminuido. El examen ortopédico no evidenció ninguna anomalía. A la palpación rectal no se encontró ninguna alteración.



Figura 1.
Imagen del paciente el día que llega a consulta. Edema moderado en la región tarso tibial de la extremidad posterior derecha

Figura 2.
Evolución del paciente después de 48 horas.
A. Nótese la extensión del edema a toda la extremidad.
B. Edema en la región prepucial e inguinal



A



B

■ Ayudas diagnósticas

Como diagnósticos se plantearon diferentes pruebas paraclínicas: hemoleucograma, creatinina sérica, alanino amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) y citoquímico de orina, en los cuales no se encontró ninguna alteración; además se realizó una ecografía abdominal en donde se evidenciaron estructuras irregulares, de tamaño y forma variable, hipocogénicas, que obliteraban las estructuras vasculares de la región sublumbar y eran compatibles con linfonódulos. (véase Figura 3).

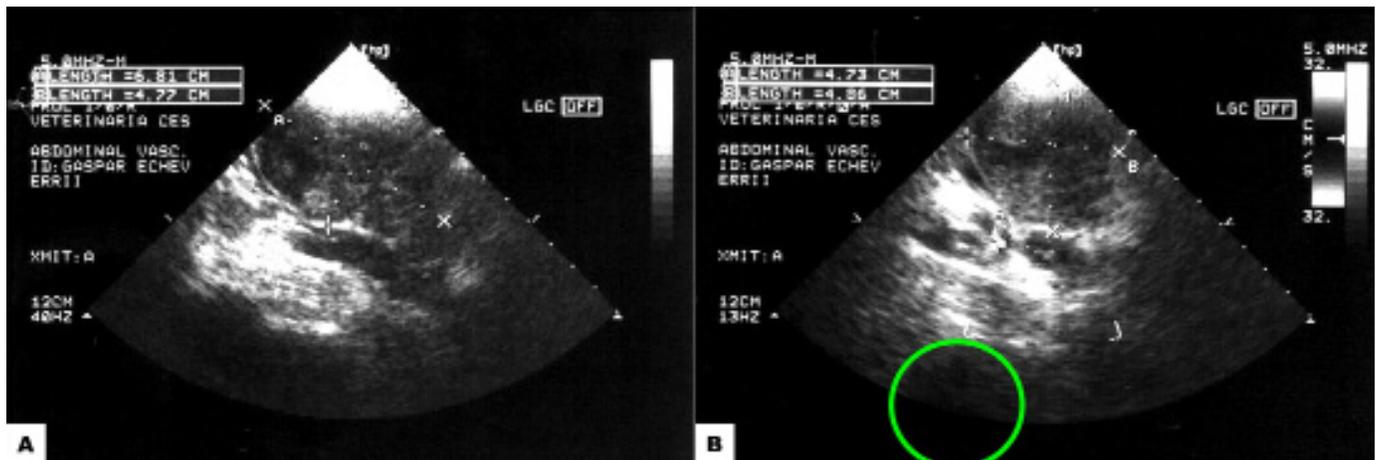


Figura 3. Ecografía abdominal. **A.** Nótese la extensión de la neoplasia con sus correspondientes medidas. **B.** Ecografía doppler donde se observa la estenosis de arteria y vena íliaca externa derecha por la neoplasia.

De acuerdo a los resultados de la ecografía y las pruebas paraclínicas se decidió realizar una laparoscopia exploratoria como ayuda diagnóstica y terapéutica, el paciente se premedicó con: xilazina 0,4 mg/kg, tramadol a 2,0 mg/kg y atropina 0,2 mg/kg via IM y se indujo con propofol a 2mg/kg vía IV. El mantenimiento se realizó con anestesia inhalada (isoflurano). Por medio de la laparoscopia realizada se pudo visualizar una masa de aproximadamente 2 cm y otra de 7cm de diámetro que se encontraban en íntimo contacto con la vena cava caudal y muy cerca al uréter derecho, la masa de 7 cm. se envolvía sobre la arteria y vena iliaca externa, lo que generaba éstasis vascular por compresión directa de estos vasos (Kociba, 2002).

Debido a estos hallazgos se tomó la decisión intraquirúrgica de continuar con una laparotomía para acceder a estas estructuras sin poner en riesgo la vida del paciente. En la laparatomía se realizó la extracción completa de las masas que aparentemente correspondían a los nódulos linfáticos iliacos mediales derechos (Figura 4). Se realizó también una inspección visual de todos los órganos de la cavidad abdominal para descartar la presencia de alteraciones en estos; se realizó cierre de la pared abdominal de acuerdo con el protocolo para este tipo de procedimiento (Fossum, Hedlund, Hulse, Johnson y Howard, 2004). Posteriormente las masas extraídas fueron enviadas al laboratorio de patología para realizar el estudio histopatológico correspondiente.

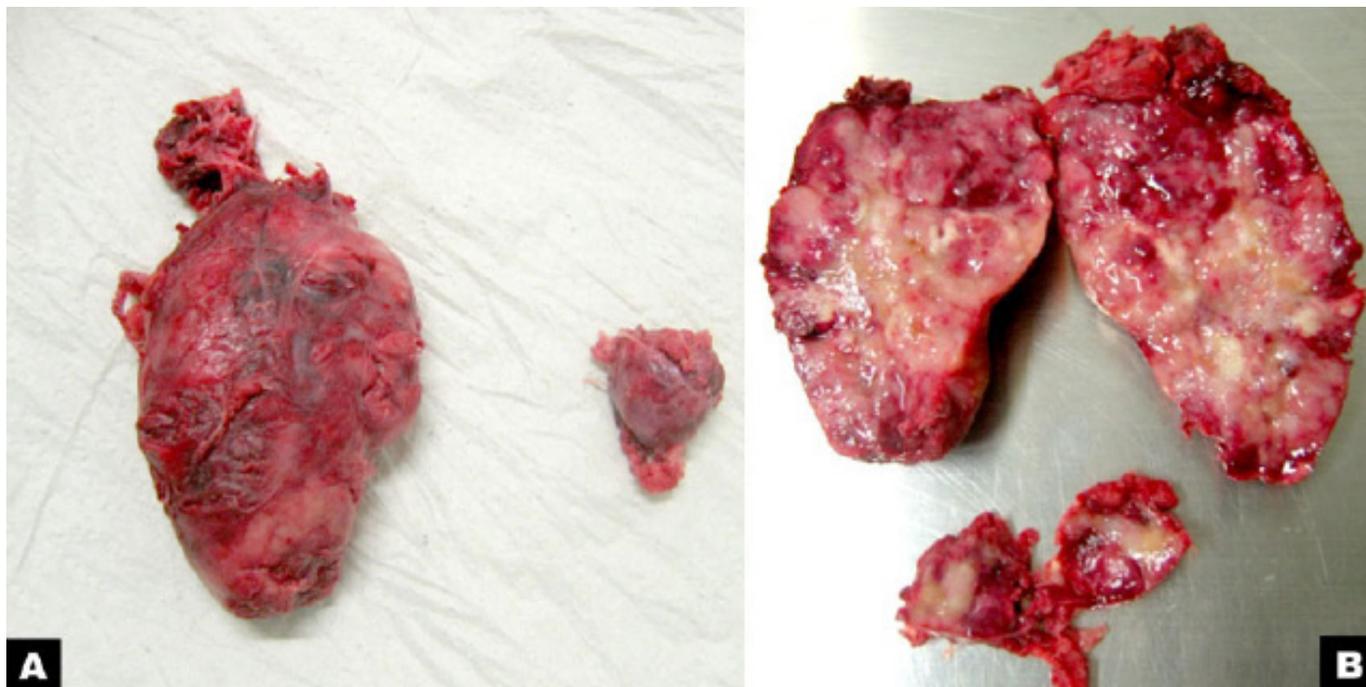


Figura 4. Masas extraídas por laparotomía exploratoria. **A.** Nódulos linfáticos iliacos mediales derechos. **B.** Corte transversal de los nódulos linfáticos donde se observa el tumor

El paciente fue hospitalizado para realizar el seguimiento y atención al postquirúrgico, donde se le realizaron exámenes clínicos y tratamientos con los medicamentos reseñados en la tabla 1. Al cuarto día, el paciente fue dado de alta con una evolución satisfactoria.

Tabla 1. Lista de medicamentos utilizados

Medicamento	Dosis mg/kg	Frecuencia de aplicación c/h	Vía de aplicación
Acepromacina	0.1	Dosis única.	Intravenoso
Cefalotina	30	8	Intravenoso
Diazepam	0.3	Dosis única	Intravenoso
Fentanilo	0.002	Dosis única	Intravenoso
Furosemida	3	12	Intramuscular
Hemolitán	1 gota/kg.	24	Oral
Ketamina	4	Dosis única	Intravenoso
Ketoprofeno 1 %	1	24	Intravenoso
Propofol	4	Dosis única	Intravenoso
Ranitidina	2	12	Intramuscular
Tramadol	1	8	Intravenoso

■ Evolución

El paciente regresa a revisión 2 semanas luego de la cirugía y se encuentra una recuperación evidente, el edema ha disminuido casi por completo, la claudicación ha desaparecido, come normalmente, no presenta disquécia y su estado de ánimo es normal (Figura 5).

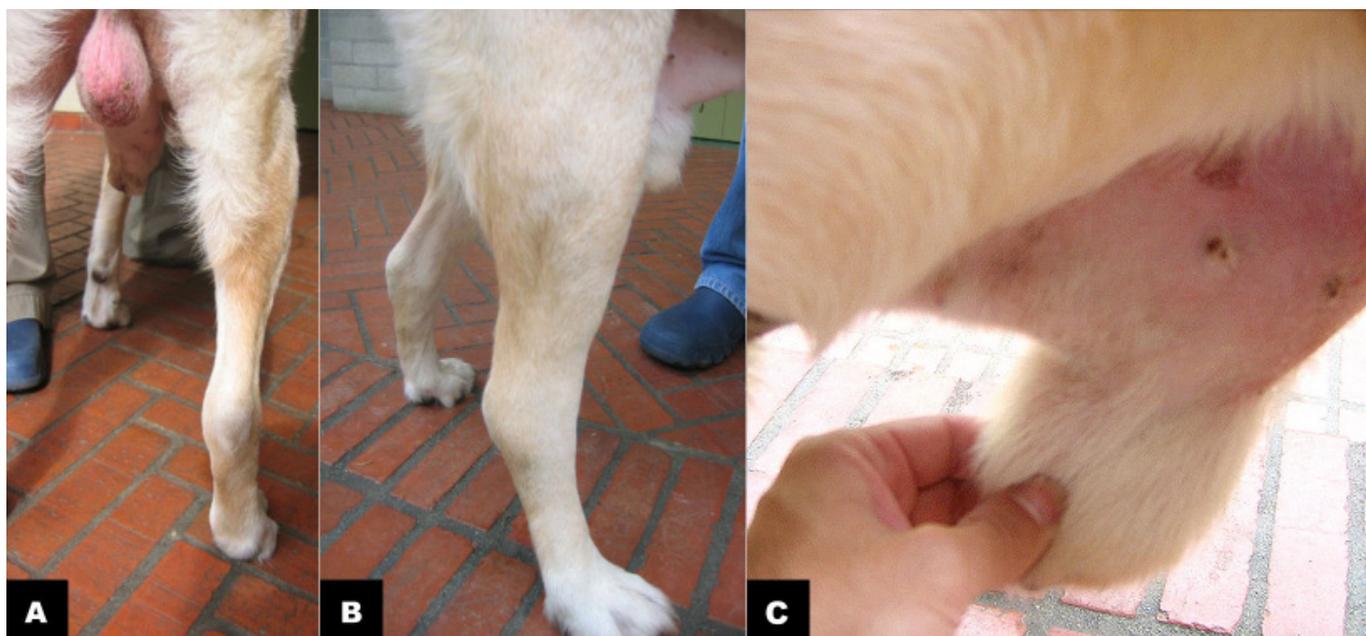


Figura 5. Fotografías al cuarto día postoperatorio. Nótese la significativa disminución del edema, tanto en el miembro posterior derecho (figuras **A** y **B**) como en la región inguinal y prepucial (figura **C**).



El paciente es evaluado 2 meses posteriores a la cirugía cuando acude al centro veterinario para la vacunación anual, encontrándose en excelentes condiciones de salud (Figura 6).

Figura 6. Fotografía dos meses luego de la cirugía. El paciente se encuentra en perfectas condiciones de salud.



■ Diagnóstico histopatológico

Al examen histopatológico se observó un tejido vascularizado con múltiples focos de necrosis con proliferación neoplásica de células pleomórficas, con anisocariosis severa, cariomegalia y multinucleación. Estas células poseen un citoplasma eosinófilo de tamaño variable con presencia variable de material fagocitado. Su núcleo es excéntrico y presenta cromatina granular y hasta 3 nucléolos prominentes. Se observan émbolos tumorales y linfocitos difusos compatibles con sarcoma histiocítico (Figura 7).

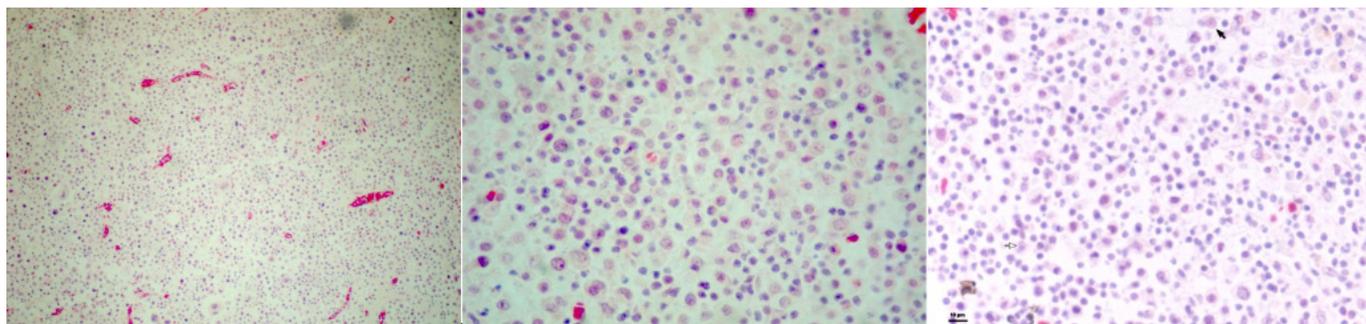


Figura 7. Tejido vascularizado con múltiples focos de necrosis, presenta proliferación neoplásica de células pleomórficas, anisocariosis severa, cariomegalia y multinucleación. Estas células poseen un citoplasma eosinófilo de tamaño variable con presencia variable de material fagocitado. Su núcleo es excéntrico y presenta cromatina granular y hasta 3 nucléolos prominentes. Se observan émbolos tumorales y linfocitos difuso, en un aumento de 100x.

Debido al pronóstico que presenta esta entidad y la probabilidad de metástasis se recomendó la realización de quimioterapia. Sin embargo los propietarios no accedieron a realizarle este tratamiento.

■ Discusión

El sarcoma histiocítico es una neoplasia que sólo hasta la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se dió a conocer. Su evolución es muy rápida y cuando se presenta es difícil de diagnosticar porque frecuentemente ocurre en los diferentes órganos de las cavidades (Birchard y Sheerding, 1996; Kociba, 2002; Withrow y Vail, 2007; Asakami, Bonkobara, Washizu, Iida y Kondo, 2006). Su existencia sólo es reconocida después de la aparición de los

signos clínicos, cuando la enfermedad ya está muy avanzada. Comúnmente hace metástasis extensas lo que dificulta encontrar el origen primario del tumor, varios autores reportan que aunque sea diagnosticada a tiempo, el pronóstico es pobre (Birchard y Sheerding, 1996; Fulmer y Mauldin, 2007; Swtt, Miller y Griffin, 2001).

El SH es frecuente en el Bernés de la montaña, donde se ha comprobado un factor hereditario, con mayor predisposición en las hembras. Las diferentes razas en las que se ha reportado son rottweiler, golden retriever, labrador retriever y Retriever de pelo liso (Birchard y Sheerding, 1996; Kociba, 2002; Padgett, Madewell, Keller, Jodar y Packard, 1995; Hayden, Waters, Burke y Manivel, 1993). Otro factor involucrado en la presentación de SH es la edad, los más afectados los pacientes geriátricos (Moore, Affolter y

Vernau, 2006). De acuerdo a lo encontrado en la bibliografía consultada, el paciente pertenece a una de las razas mencionadas como las más predispuestas a desarrollar la enfermedad, sumado a la edad avanzada además del paciente que también se considera un factor predisponente.

Los signos clínicos del SH dependen de su localización, pero incluyen letargia, linfadenopatía, pérdida de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia y dificultad respiratoria (Birchard y Sheerding, 1996; Kociba, 2002; Withrow y Vail, 2007). Este paciente en particular no presentó la mayoría de dichos signos, pues la sintomatología manifestada, como, corresponde a pacientes que presentan gran variedad de patologías como por ejemplo masas ocupantes en la cavidad abdominal que limitan el tránsito normal del bolo alimenticio a través del segmento final del aparato digestivo. Es importante resaltar que el edema frío encontrado en el miembro posterior, en el área inguinal y a nivel prepucial sumado a la palpación abdominal hecha durante el examen clínico, permitieron orientar el diagnóstico hacia una patología de origen vascular de localización hipogástrica, descartando así anomalías en el sistema músculo esquelético. Dentro de los diagnósticos diferenciales, se tuvo en cuenta la posibilidad de un trombo embolismo de un gran vaso, lo cual se descartó al realizar una ecografía doppler que confirmó la permeabilidad de las estructuras vasculares que hacen parte de la extremidad posterior derecha.

Las lesiones primarias del SH normalmente ocurren en el bazo, nódulos linfáticos, pulmones, y tejido subcutáneo de extremidades; las lesiones en piel son poco frecuentes (Dobson y Lascelles, 2003; Sakai, Nakano, Yamaguchi, Yonemaru y Yanay, 2003). Generalmente las metástasis son halladas en hígado, pulmón y nódulos linfáticos mediastínicos (Chandra y Ginn, 2006; Dobson y Lascelles, 2003; Thio, Hilbe, Grest y Pospischil,

2006). A este paciente se le realizó un estudio radiográfico de tórax (vistas lateral izquierda y derecha), en busca de metástasis pulmonares y afección de nódulos linfáticos mediastínicos. El resultado emitido fue la ausencia de focos pulmonares metastásicos visibles y la no existencia de lesiones en los nódulos linfáticos mediastínicos. Aunque se debe tener en cuenta que las lesiones menores a medio centímetro no son detectadas por radiología. (Schultz, Puchalski, Kent y Moore 2007).

Es de gran utilidad apoyarse en la mayor cantidad de ayudas diagnósticas con el fin de programar con mayor seguridad el procedimiento quirúrgico a realizar. Por tal motivo la utilización de radiografía, ecografía, resonancia magnética, laparoscopia y laparotomía diagnóstica, son las ayudas paraclínicas de elección (Ramirez, Douglass y Robertson, 2002), permitiendo ofrecer al paciente un pronóstico posquirúrgico más certero, sin embargo el diagnóstico definitivo del SH se obtiene por medio de un estudio histopatológico (McGavin, Carlton y Zachary, 2001) e inmunohistoquímico (Meuten, 2002), siendo este último el más específico y por otra parte permite diferenciarlo de otros tumores de morfología similar. Aunque en nuestro medio contamos con una gran variedad de ayudas diagnósticas que permiten brindar una adecuada aproximación al paciente, es frecuente encontrarse imprevistos durante el procedimiento quirúrgico, como lo fue en este caso, donde la íntima relación que tenía la neoplasia extraída con estructuras vitales de tipo vascular como la vena cava caudal y la arteria y vena iliaca externa, podrían generar daños irreparables y comprometer la vida del paciente, razón por la cual la cirugía exigió un grado mayor de dificultad al esperado.

El tratamiento de elección para el SH es la escisión quirúrgica (Birchard y Sheerding, 1996; Dobson y Lascelles, 2003) que en este caso fue realizado inicialmente por laparoscopia, una



técnica quirúrgica útil como ayuda diagnóstica o terapéutica poco invasiva, pero debido al tamaño de las masas se continuó con una laparotomía, en la cual se extrajeron los nódulos linfáticos iliacos mediales derechos, los cuales envolvían las estructuras vasculares mencionadas anteriormente, se observó la integridad de los vasos, para descartar la invasión de la masa en la pared o el lumen de estos mismos. Durante esta cirugía se realizó una exploración visual

minuciosa de todos los órganos de la cavidad abdominal haciendo énfasis en el bazo para descartar metástasis macroscópicas y en el caso de encontrarlas, tomar muestras para realizar análisis histopatológicos (Dobson y Lascelles, 2003, Moore, Affolter y Vernau, 2006). La intervención quirúrgica se finalizó al comprobar el total restablecimiento del retorno venoso en las estructuras vasculares afectadas (Figura 8).

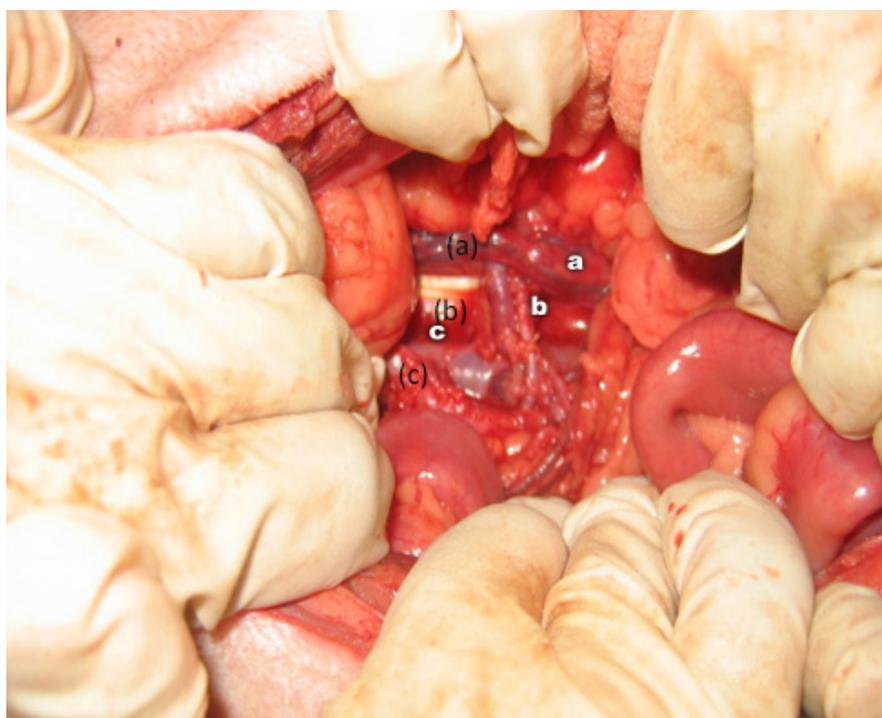


Figura 8. Imagen de la cirugía después de la liberación de las estructuras vasculares de las neoplasias. **(a)** Vena testicular **(b)** Arteria y vena iliaca externa derecha **(c)** Vena cava posterior

Los protocolos quimioterapéuticos comúnmente utilizados para el SH son ciclosporina y leflunomida (Affolter y Moore, 2000; Affolter y Moore, 2002) aunque también existen reportes de la utilización de doxorubicinaliposomal, paclitaxel, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, mitoxantrona, dacarbazina y etoposide (Withrow y Vail, 2007). Aunque como único plan terapéutico, no han arrojado buenos resultados (Dobson y Lascelles, 2003; Fulmer y Mauldin, 2007). Otros autores mencionan que

el tratamiento quimioterapéutico junto con la escisión de la neoplasia primaria aumenta la expectativa de vida del paciente, aunque todos concluyen que el pronóstico de esta patología a mediano y largo plazo es pobre (Moore, Affolter y Vernau, 2006; Uno, Momoji, Watari, Goitsuka y Tsujimoto, 1993; Withrow y Vail, 2007; Yasunori; y col, 2012). A los propietarios del paciente se les planteó la posibilidad de realizar quimioterapia como tratamiento complementario a la cirugía, pero fueron enfáticos en oponerse a

esta alternativa por experiencias anteriores donde no obtuvieron los resultados esperados, considerando la posibilidad de la eutanasia en el caso de cualquier complicación postquirúrgica, deterioro en la sintomatología clínica o una recidiva de la neoplasia.

Los autores de este artículo atribuyen la evolución satisfactoria del paciente al corto lapso de tiempo transcurrido entre la aparición de los signos clínicos evidentes (edema en miembro posterior derecho y edema prepucial), el examen clínico inicial, la utilización de ayudas diagnósticas y la realización de la cirugía, en contraste con lo reportado en la literatura. En este paciente se pudo observar una mejoría clínica muy rápida, con disminución del edema presente en prepucio y miembro posterior derecho, debido a la descompresión de la vena iliaca externa y vascularización gonadal. Se le recomendó al dueño del paciente el monitoreo por medio de radiología y ecografía cada 3 meses, sumando a la observación constante del estado anímico y físico del paciente. Sin embargo, el propietario no regresó a consulta con su mascota.

■ Referencias

- Affolter V, Moore PF. (2000). Canine Cutaneous and Systemic Histiocytosis: Reactive histiocytosis of Dermal Dendritic Cells NANA. *The American Journal of Dermatopathology*; 22:40-48.
- Affolter VK, Moore PF. (2002). Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol*; 39:74-83.
- Asakami D, Bonkobara M, Washizu T, Llida A, Kondo M. (2006) Establishment and Biological Characterization of Canine Histiocytic Sarcoma Cell Lines: *J Vet Sci*; 68:1343-1346.
- Birchard SJ, Sheerding RG. (1996). *Manual clínico de pequeñas especies*. 1ª ed, Mexico DF: McGraw Hill Interamericana. p. 238-241.
- Chandra A, Ginn P. (2006) Primary Malignant histiocytosis of the brain in a three dogs. *J Comp Path*; 121:77-82.
- Dobson JM, Lascelles BD. (2003). *BSAVA Manual of canine and feline oncology*, 2ª ed, British Small Animal Veterinary Association, p.200.
- Fossum TW, Hedlund CS, Hulse DA, Johnson AL, B. Howard.(2004) *Cirugía en pequeños animales*. 2a ed, Buenos Aires: Inter-Médica. p. 270-273.
- Fulmer A, Mauldin G. (2007). Canine histiocytic neoplasia: An overview. *Can Vet J*. 48: 1041-1050.
- Hayden DW, Waters DJ, Burke BA, Manivel JC. (1993). Disseminate Malignant Histiocytosis in a Golden Retriever, *Clinicopathology, ultra-structural, and Immunohistochemical Findings*. *VetPathol*. 30:256.
- Kociba GJ. (2002). Cambios leucocitarios en la enfermedad. Capítulo 181, en *Etttinger SJ, Feldman EC. Tratado de medicina interna veterinaria*. vol 2. 5ta ed. Buenos Aires: Inter-Médica. p 2066.
- McGavin M, Carlton W, Zachary J. (2001). *Thomson Special Veterinary Pathology*. 3º ed. Mosby ed. p.350-351, 591.
- Meuten DJ.(2002). *Tumours in domestic animals*. 4ta ed, Iowa State Press: Blackwell Publishing. p. 170-172 , 237- 239.
- Moore PF. Canine histiocytic neoplasia: Cell lineages and disease classification. 2002; [Junio 8 de 2008] URL: http://www.ivis.org/proceedings/Keystone/2002/moore/chapter_frm.asp1.
- Moore Pf, Affolter VK, Vernau W. (2006). Canine hemophagocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Vet Pathol*; 43 (5).



Padgett GA, Madewell BR, Keller ET, Jodar L, Packard M. (1995) Inheritance of Histiocytosis in Bernese .

Ramirez S, Douglass J, Robertson I. (2002). Ultrasonographic Features of Canine Abdominal Malignant Histiocytosis. Veterinary Radiology and Ultrasound; 43:167- 170.

Sakai H, Nakano H, Yamaguchi R, Yonemaru K, Yanay T. (2003). Establishment of a New Canine Cell Line (CCT) originated from a Cutaneous Malignant Histiocytosis. J Vet Med; 65:731-735.

Schultz RM, Puchalski SM, Kent M, Moore PF. (2007). Skeletal lesions of histiocytic sarcoma in nineteen dogs. Vet Radiol Ultrasound. Nov-Dec;48 (6):539-43

Swtt DW, Miller W, Griffin GE. (2001). Small Animal Dermatology; 6^o ed. Saunder: Philadelphia;; p:1350-1353.

Thio T, Hilbe, M, Grest, P, Pospischil A. (2006). Malignant Histiocytosis of the Brain in Three dogs. J Comp Path; 134:241-244.

Uno Y, Momoi Y, Watari T, Goitsuka R, Tsujimoto H. (1993). Malignant Histiocytosis with Multiple Skin lesions in a Dog. J Vet Med Sci; 55:1059.

Withrow SJ, Vail DM. (2007). Small Animal Clinical Oncology.4th ed. Saunders Elsevier. Canada. pag 819-821.