

# TUMORA VENERIANĂ, TRANSMISIBILĂ LA CANIDE?

## VENERIAN TUMOR - IS IT TRANSMISSIBLE IN CANINE?

**Bogdan Alexandru Vițălaru, Dan Crînganu, Raluca Crînganu**  
Facultatea de Medicină Veterinară București

**OPEN ACCES JOURNAL**

**Received:** 11 December 2016  
**Accepted:** 12 December 2016

**Corresponding author:**  
**Bogdan Alexandru Vițălaru**  
Facultatea de Medicină Veterinară - USAMV București  
E-mail: alexandrumv@yahoo.com

### REZUMAT

Tumora veneriană transmisibilă (TVT) se mai numește și sarcom infecțios, granulom venerian, limfosarcom transmisibil sau tumora Sticker. TVT este o tumora reticulo-endotelială neobișnuită a câinelui, care apare, de obicei, la nivelul organelor genitale externe, ocazional la nivelul celor interne. Se transmite prin contact direct, cel mai adesea prin copulație. Este o tumoră contagioasă care se transmite împreună cu celulele viabile și reușește să traverseze barierele complexului major de histocompatibilitate dintre câini, dar și dintre membri familiei Canidelor, cum ar fi vulpile, coioții și șacalii.

**CUVINTE-CHEIE:** tumoră veneriană transmisibilă, câine, organ genital

### ABSTRACT

Venerian transmissible tumor (VTT) is known also as infectious sarcoma, venerian granuloma, transmissible lymphosarcoma or Sticker tumor. VTT is a tumor unusual at dog, that typically occurs in the external genital organs, and occasionally in the internal genital organs. It is transmitted by direct contact, most often through copulation. It is a contagious tumor transmitted with viable cells that cross the barriers of major histocompatibility complex between dogs, but also between Canids family members such as foxes, coyotes and jackals.

**KEYWORDS:** venerian transmissible tumor, dog, genital organ

**Cite this article:** B.A. Vițălaru, D. Crînganu, Raluca Crînganu. Venerian tumor - is it transmissible in canine?. Rom J Vet Med Pharm. 2016; 1(1):58-62.

## INTRODUCERE

TVT a fost descrisă pentru prima dată de Novinsky, în 1876, care a demonstrat că tumora a putut fi transplantată de la o gazdă susceptibilă la alta, prin inocularea de celule tumorale.

## EPIDEMIOLOGIE

Boala are o distribuție cosmopolită, dar este cel mai des întâlnită în zonele urbane, tropicale și sub-tropicale, acolo unde există populații numeroase de câini fără stăpân. Din cauza modului de transmitere (copulație) TVT se întâlnește cel mai adesea la câinii tineri, dar maturi sexual. Deși este gravă TVT nu produce decât rareori moartea. Atunci când câinele este sănătos, iar sistemul imunitar funcționează, tumora intră în faza de regresie în 3-9 luni de la contaminare, iar animalul dobândește o imunitate definitivă față de contaminarea ulterioară. Totuși, în toată această perioadă, animalul are timp suficient să se împerecheze și deci, să transmită mai departe celulele tumorale. De aceea TVT se întâlnește cel mai adesea în *zonele urbane*, cu populații numeroase de câini fără stăpân.

Dinamica evoluției clinice este *sporadico-enzootică*, fiind condiționată de actul coital. Caracterul enzootic este dat de posibilitatea transmiterii rapide în cazul împerecherilor nesupravegheate și neregulate ale câinilor.

Etiopatogeneza: incluziile citoplasmice identificate în celulele tumorale au dus la atribuirea acestei neoplazii unui agent viral, deși tumora nu a putut fi transmisă și prin extracte lipsite de celule. Transmiterea se face prin contact direct (copulație), când are loc un transplant al celulelor tumorale la individul sănătos. Însămânțarea este favorizată de orice leziune existentă la nivelul mucoasei genitale, de linsul și mușcăturile din zona respectivă.

Celulele TVT au mai puțini cromozomi decât celulele normale. În mod normal, celulele câinilor au 78 cromozomi. Celulele TVT au 57-64 cromozomi, care diferă considerabil față de cromozomii normali. Toți cromozomii câinilor, cu excepția X și Y, sunt acrocentrici, având centromerul foarte aproape de margine cromozomului, în timp ce cromozomii TVT sunt metacentrici sau sub-metacentrici, cu centromerul în mijloc. Nu există dovezi în sprijinul ideii că tumoarea este produsă de un virus. Agentul cauzal este chiar celula canceroasă. În cazul acestui tip de cancer, celulele tumorale au un cod genetic foarte asemănător, care adesea, dacă nu întotdeauna, *nu are legătură cu ADN-ul gazdei*.

Transmiterea TVT se face cu ajutorul *grefelor celulare alogene* și celulele modificate neoplazic reprezintă vectorii acestor transplante.

Exfolierea și transplantarea celulelor neoplazice în timpul contactului fizic reprezintă principala cale de transmitere la mucoasa genitală, dar și la cea nazală sau bucală, în timpul împerecherii sau a linsului organelor genitale. Implantarea tumorii este favorizată de orice leziune existentă la nivelul mucoaselor. Evoluția clinică TVT poate fi lentă, invizibilă cu regresie după 3-6 luni

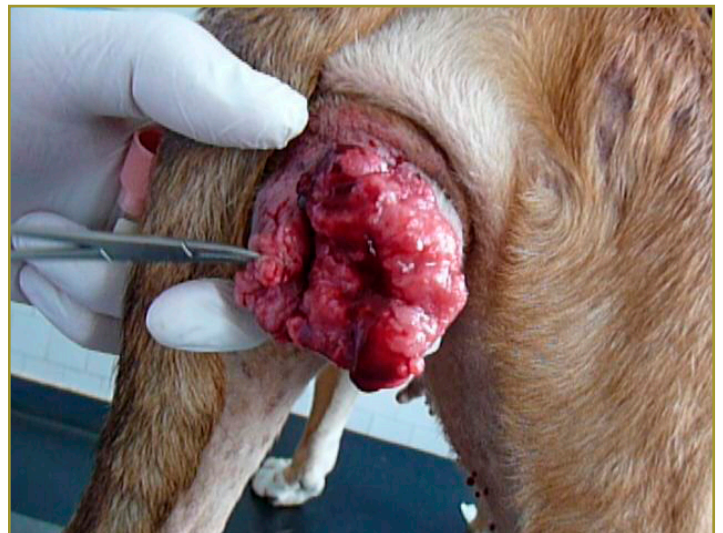
sau rapidă, invazivă, cu malignizare și metastazare. Evoluția tumorii prezintă: etapa de promoție, etapa de stare și cea de regresie, care este urmată de apariția imunității de transplantare la adulții imuno-competenți, în timp ce la pui sau la câinii adulți imunosupresați apare metastazarea.

TVT sunt tumori imunogene și s-a demonstrat că sistemul imunitar al gazdei deține cel mai important rol în inhibarea proliferării și metastazării tumorale. De obicei, animalele sănătoase sunt capabile să lupte cu tumoarea, care ajunge în faza de regresie. Studiile imunologice au arătat că, pentru transplantare, celulele tumorale traversează barierele complexelor majore de histocompatibilitate. Complexele imune au fost evidențiate în probele serologice ale câinilor cu TVT. Celulele tumorale aflate în de promoție, nu exprimă antigene pentru CMH I sau II, în timp ce 30% până la 40% dintre celulele aflate în faza de regresie inițială exprimă ambele antigene. Această diferență este rezultatul răspunsului imun suplimentar al gazdei, care accelerează regresia tumorii.

## TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În condiții normale, perioada de incubație este de până la 60 zile de la montă. În condiții experimentale, formațiunea tumorală devine vizibilă după aproximativ 15 zile.

Într-o primă fază, se observă noduli mici, pediculați, cu diametrul de 1-3 mm, de culoare roz spre roșietică. Nodulii inițiali sunt superficiali, afectează derma și epiderma. În timp, aceștia confluează observându-se o formațiune de dimensiuni mai mari (diametru de 5-7 cm), roșie, hemoragică, conopidiformă, friabilă. Odată cu expansiunea la suprafață, formațiunea pătrunde și în mucoasă, ducând la apariția de leziuni subcutanate multilobulare, care pot ajunge, ca diametru, până la 10-15 cm. Tumorile sângerează cu ușurință și, pe măsură ce se măresc, ulcerează și se supra-infectează. Au fost identificate diferențieri celulare și în funcție de





etapele evoluției tumorale. Tumorile aflate în etapa de progresie celulară prezintă celule rotunde, cu microvili, în timp ce tumorile aflate în etapa de regresie au celule tranziționale, aproape fusiforme. Mai mult, tumorile în etapa de regresie antrenează de obicei un număr mare de limfocite T. Infiltratul limfocitar al acestora este responsabil de regresia tumorală și inducerea diferențierii celulare.

**Din punct de vedere clinic,** TVT se manifestă sub trei forme: genitală, extra-genitală, generalizată.

**Localizarea genitală** - în cazul femelelor, TVT se localizează frecvent (95,6%) la nivel vestibular și mai puțin la nivel vaginal sau labial. Leziunile principale se întâlnesc aproape întotdeauna la joncțiunea vestibulo-vaginală, probabil din cauza presiunii crescute exercitate în timpul copulației. Adesea, formațiunea tumorală proemină la nivel vulvar, ducând la deformarea zonei perineale, fără a influența, totuși, micțiunea.

La masculi, TVT se localizează frecvent la nivelul baza penisului, cu balanopostită catarală și lins insistent, mai rar la nivelul porțiunii libere a penisului, gland. Frecvent, formațiunea tumorală prolabează prin orificiul prepuțial, cu deformarea furoului. În cazul formațiunilor tumorale de dimensiuni mari, sunt implicați și limfocetri regionali. La ambele sexe, se evidențiază

o scurgere necaracteristică, motiv pentru care trebuie făcut *diagnosticul diferențial față de uretrită, cistită sau prostatită*. De asemenea, la femele, din cauza scurgerii sangvinolente și a faptului că masculii se apropie și încearcă să lingă secreția respectivă, stăpânii consideră că este vorba de estru, nu de o problemă gravă, de natură neoplazică. Dacă secreția sangvinolentă se prelungește, se poate produce chiar anemie.

**Localizarile extragenitale** - există două situații în care TVT poate avea localizare extragenitală: în urma metastazării tumorii primare cu localizare genitală sau în cazul lipsei formei genitale, când formațiunea cutanată este considerată tumoare primară și denumită PEGTVT.

La examenul citologic, formațiunea are aceleași caracteristici ca și TVT genitală. Macroscopic, se constată prezența unor noduli mici, cu suprafața ulcerată și aspect conopidiform. Cele mai multe cazuri se întâlnesc la masculi, evoluția fiind de 15-60 zile.

Clinic, se pot întâlni următoarele situații: localizare nazală: strănut, epistaxis, respirație bucală, zgomotoasă, membre anterioare murdărite de sânge. De obicei, în acest caz este vorba despre un carcinom nazal, care se complică în timp cu osteoliză, modificarea cornetului nazal afectat, secreții oculare etc. Localizare bucală: scurgeri bucale muco-sangvinolente, inapetență din cauza îngreunării masticăției și deglutiției, pierderea dinților, deformare facială. Localizare subcutanată: apare în special în zona toracală, formațiunea are consistență slabă, culoare alb-roz, poate fi unică sau multiplă. Starea generală a animalului este afectată. Localizarea cutanată: s-a emis ipoteza conform căreia TVT se poate transmite de la mamă la pui, posibil prin intermediul leziunilor cutanate ale acestuia din urmă, în urma interacțiunilor dintre cei doi în interiorul cuibului (toaletă etc). Localizare oculară: uveită, creșterea presiunii intra-oculare, de obicei evoluează împreună cu metastaze la nivelul creierului. Localizarea intramusculară, sarcomatoasă - caz din FMV București, caine Husky mascul, 7 ani, tumora primară Sticker dezvoltată în musculatura dorso-lombară. Forma generalizată - în general, la animalele sănătoase, tumora evoluează spre regresie, în 3-6 luni de la contaminare. În cazul indivizilor tineri sau imunosupresați, tumora evoluează spre metastazare.

**Examenul citologic** relevă prezența unor celule tipice, rotunde sau ușor poliedrice, cu citoplasmă subțire în care apar vacuole și un nucleu rotund, hiper Cromatic, cu un singur nucleol și un număr redus de elemente mitotice. Raportul nucleu/citoplasmă este mare. Celule TVT prezintă pleomorfism al nucleului, condensarea cromatinei, vacuole citoplasmice.

**Histologic,** TVT este formată din țesut omogen, cu celule dispuse compact, de origine mezenchimală, ale căror margini nu pot fi diferențiate cu ușurință. Frecvent, apare un infiltrat format din limfocite, plasmocite și macrofage.



**Diagnosticul histopatologic diferential** al TVT trebuie făcut față de mastocitoame (*conțin granule de melanină*), histiocitoame (*celule tumorale gigante, multinucleate*) sau limfoame maligne (*cromatina nucleară este omogenă sau orientată marginal, către membrana nucleară, cu nucleoli proeminenți*).

**Metastazarea TVT** se produce destul de rar, mai ales în cazul animalelor tinere sau imunosupresate. Există studii care indică o frecvență mai mare a metastazelor la masculi (16%) decât la femele (2%). Totuși, per total, metastazele apar destul de rar, în 5-10% din cazuri.

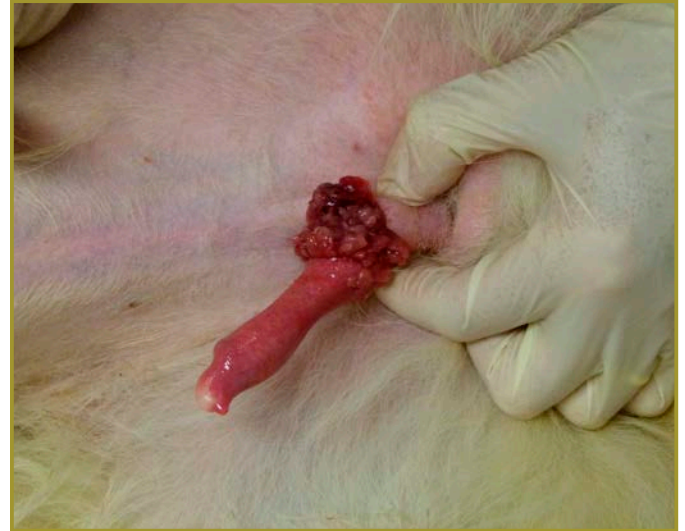
Au fost semnalate metastaze în țesutul subcutanat, piele, limfocetri, ochi, tonsile, ficat, splină, mucoasa bucală, hipofiză, peritoneu, creier și măduva osoasă. Există studii care confirmă o incidență mai mare a metastazării la masculi, în comparație cu femelele, fapt important din punct de vedere al diagnosticului diferential.

În cazul metastazării pe cale limfatică se produce o limfadenopatie care pornește de la limfocetri inghinali superficiali, continuă cu cei ileo-pelvini, scrotali superficiali, lombo-aortici și mezenterici.

Metastaza la distanță cuprinde viscerele, pielea și sistemul nervos central. S-au semnalat metastaze la nivelul uterului, oviductelor sau ovarelor, rinichilor, ficatului, splinei, plămânilor, creierului.

O situație particulară a metastazării constă în eșecul tratamentului inițial al tumorii primare. Există cazuri în care, din diferite motive, tratamentul medicamentos inițial (cel mai adesea cu Vincristină) este întrerupt. În aceste situații, deși într-o primă fază se va înregistra o ameliorare a simptomelor și o micșorare a formațiunii tumorale, dacă tratamentul nu este finalizat, există toate șansele ca tumoarea inițială să revină și, mai mult, să metastazeze. Aspectul important și nefericit, în același timp, este că, de obicei, celulele tumorale dobândesc rezistență la chimioterapice (genele MDR<sub>1</sub> și MDR<sub>2</sub>), evoluția tumorală ulterioară este mai rapidă și mai marcantă și orice tratament se dovedește inutil.

Forma generalizată este letală, cu tot bagajul de simptome caracteristice fenomenului canceros extrem: spolierea organismului, supra-infecțarea eventualelor leziuni cutanate sau de la nivelul mucoaselor, insuficiență respiratorie, cardiacă etc.



## TRATAMENTUL TVT

În funcție de stadiul clinic, de localizare și de analizele biochimice și hematologice se efectuează:

**Protocolul I - localizare genitală, forma expansivă, proliferativă** spre exterior, nemetastazată. Se efectuează polichimioterapie citostatică neoadjuvantă preoperatorie, pentru citoreducție, bazată pe ciclofosamidă 50 mg/m<sup>2</sup> sau ifosamidă 200 mg/m<sup>2</sup>, citostatice ciclodependente și antimetabolit 5-fluorouracil, 50 mg/m<sup>2</sup> sau vincristină 0,7 mg/m<sup>2</sup> în săptămânș 1 cu repetare la 14 zile sau post operator pentru evitarea recidivei.

**Protocolul II - localizarea extragenitală sau genitală infiltrativă**, utilizează pivot antraclicinic doxorubicina 20-30 mg/m<sup>2</sup> la 21 de zile, ciclo sau ifosfamida la 14 zile și vinblastină 0,5 mg/m<sup>2</sup> la 7 zile.

Trebuie subliniat faptul că monochimioterapia bazată exclusiv pe alcaloizii de Vinca Rosea, cel mai utilizați fiind vincristina și vinblastina au creat forme mutante ale clonelor celulare de sarcom Sticker, cu activarea genelor MDR (multidrog rezistance) și efecte secundare grave asupra organismului tratat. Alcaloizii de Vinca, produc în faza S a ciclului celular blocarea sintezei fusului de diviziune mitotică specific celulelor eucariote normale. Celulele canceroase nu beneficiază de fus de diviziune, multiplicarea lor realizându-se exclusiv prin diviziune directă, amitotică, ca la bacterii, neavând astfel sensibilitate la Vincristină sau Vinblastină. Pe de altă parte, activarea genelor MDR la nivelul celulelor sarcomului Sticker se soldează cu fenomenul efluxului din citoplasma neoplazică a citostaticului în spațiul extracelular și intravascular, crescând concentrația lui în celulele normale care îl încorporează în exces.

Monochimioterapia este nerecomandată iar terapia bazată exclusiv pe Vincristină, cu atât mai puțin, indiferent de tipul de neoplazie.

## Bibliografie

1. Bridgett M. vonHoldt and Elaine A. Ostrander. The Singular History of a Canine Transmissible Tumor. *Cell*. 126. 2006.
2. Choi, Charles Q. (2006-08-10). „Contagious Canine Cancer Spread by Parasites”. *LiveScience*. [http://www.livescience.com/animalworld/060810\\_dog\\_cancer.html](http://www.livescience.com/animalworld/060810_dog_cancer.html). Retrieved 2006-08-11.
3. Dingli D, Nowak MA. Cancer biology: infectious tumour cells. *Nature*. 2006 Sep 7;443(7107):35-6. B).
4. Ettinger, Stephen J.; Feldman, Edward C. (1995). *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (4th ed.). W.B. Saunders Company. ISBN 0-7216-6795-3.
5. Hasler A, Weber W (2000). „Therigenology question of the month. Transmissible venereal tumor (TVT)”. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216 (10): 1557-9. PMID 10825939.
6. <http://www.ivis.org/advances/Concannon/gobello2/chapter.asp?LA=1>. Retrieved 2006-05-25.
7. Liao K, Hung S, Hsiao Y, Bennett M, Chu R (2003). „Canine transmissible venereal tumor cell depletion of B lymphocytes: molecule(s) specifically toxic for B cells”. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 92 (3-4): 149-62. doi:10.1016/S0165-2427(03)00032-1. PMID 12730015.
8. Mello Martins, M.I.; de Souza, F. Ferreira; Gobello, C. (2005). „Canine transmissible venereal tumor: Etiology, pathology, diagnosis and treatment”. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*.
9. Morrison, Wallace B. (1998). *Cancer in Dogs and Cats* (1st ed.). Williams and Wilkins. ISBN 0-683-06105-4.
10. Mukaratirwa S, Gruys E (2003). „Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. A review”. *The Veterinary quarterly* 25 (3): 101-11. doi:10.1080/01652176.2003.9695151. PMID 14535580.
11. Murgia, C; Pritchard JK, Kim SY, Fassati A, Weiss RA (2006-08-11). „Clonal Origin and Evolution of a Transmissible Cancer”. *Cell* 126 (3): 477-87. doi:10.1016/j.cell.2006.05.051. PMC 2593932. PMID 16901782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2593932/>.
12. Papazoglou L, Koutinas A, Plevraki A, Tontis D (2001). „Primary intranasal transmissible venereal tumour in the dog: a retrospective study of six spontaneous cases”. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* 48 (7): 391-400. doi:10.1046/j.1439-0442.2001.00361.x. PMID 11599677.
13. Rebbeck CA, Thomas R, Breen M, Leroy AM, Burt A (2009). „Origins and Evolution of a Transmissible Cancer”. *Evolution* 63 (9): 2340-2349. doi:10.1111/j.1558-5646.2009.00724.x. PMID 19453727.
14. Rogers K, Walker M, Dillon H (1998). „Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases”. *Journal of the American Animal Hospital Association* 34 (6): 463-70. PMID 9826280.
15. Stettner N, Brenner O, Eilam R, Harmelin A (2005). „Pegylated liposomal doxorubicin as a chemotherapeutic agent for treatment of canine transmissible venereal tumor in murine models”. *J. Vet. Med. Sci.* 67 (11): 1133-9. doi:10.1292/jvms.67.1133. PMID 16327225.
16. \*\*\* *The Merck Veterinary Manual*, 2006. „Canine Transmissible Venereal Tumor: Introduction”. [www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/112500.htm](http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/112500.htm). Retrieved 2007-04-24.

## CV



## Șef Lucr. Dr. Vițălaru Bogdan Alexandru

## FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ - USAMV BUCUREȘTI

Din ianuarie 2008 este Asistent universitar la Facultatea de Medicină Veterinară din București, la Disciplina de Obstetrică-Ginecologie.

Din ianuarie 2016 este Șef Lucrări Dr. la Facultatea de Medicină Veterinară din București, la Disciplina de Urgențe ale animalelor de companie.

În decursul anilor a participat la numeroase seminarii științifice și congrese ale profesiei, unde a susținut peste 100 de lucrări științifice, în ultimii doi ani atenția sa fiind îndreptată spre nefropatii și, în special în direcția terapiei acestora prin dializă peritoneală și hemodializă. De asemenea, din 2005, face parte din colectivele de cercetare ale mai multor contracte și granturi de cercetare, atât în medicină veterinară, cât și în medicină comparată.

Din anul 2006, este invitat la numeroase emisiuni de televiziune ca referent de specialitate, emisiuni cu teme medicale, dar și de divertisment.

A început să își cultive pasiunea sa, chirurgia oncologică, în anul 2009 și a participat la numeroase Congrese și Simpozioane medicale, atât umane, cât și veterinare.

Din 2010, prezintă la o serie de Congrese și Simpozioane, lucrări ample de chirurgie generală și chirurgie oncologică, nefrologie,

dializă, hemodializă și urgențe. În august 2012, începe colaborarea cu Gerry Polton MA VetMB MSc (Clin Onc) DipECVIM-CA (Onc) MRCVS de la North Downs Specialist Referrals, pe tema oncologiei clinice și aplicate la carnivorele domestice. Tot în aceeași perioadă debutează și colaborarea la un amplu studiu global al TVT, în colaborare cu geneticianul Elizabeth Murchison de la The Sanger Institute, UK.

În anul 2012 fondează Societatea Română de Chirurgie Minim Invasivă Veterinară, al cărui Președinte este, participând la numeroase cursuri de chirurgie laparoscopică. În 2013 organizează primul curs de chirurgie laparoscopică veterinară. Din 2016, fondează Societatea Română de Nefrologie Veterinară Hemodialivet.

Numărul crescut de cazuri de insuficiență renală la câine și pisică, dar și afecțiunile care generează această patologie ca determinare secundară (leptospiroza, babesioza, intoxicații diverse) au constituit fundamentul ideii de a crea un centru integrat de dializă veterinară, cu posibilitatea realizării unui diagnostic multidisciplinar.

În ianuarie 2014, după o muncă susținută de aproape 3 ani de zile, inaugurează împreună cu BBraun România, în cadrul Facultății de Medicină Veterinară București, prima clinică de Hemodializă veterinară din România și una din puținele din Europa de Est, Hemodialivet. Aceasta nu este numai o clinică, ci un concept integrat de terapie renală prin dializă peritoneală, hemodializă și protocoale de nutriție enterală și parenterală a pacienților cu nefropatii diverse.

Șef lucr. Dr. Vițălaru Bogdan Alexandru a creat primul centru de hemodializă veterinară din România în Facultatea de Medicină Veterinară din București, reușind să aducă cea mai modernă aparatură de dializă a momentului, iar terapia se face în strânsă legătură și cu suportul continuu al liderilor de opinie din domeniul medical uman din marile centre de hemodializă din România.

În 2015 și 2016 a susținut workshopuri de dializă peritoneală și pacient critic renal în peste 15 orașe din România.

În anul 2016 a scris două Ghiduri de urgențe pentru studenți și o carte - tratat de urgențe la animalele de companie, pentru medicii veterinari.