

Patología comparada de neoplasias en carnívoros salvajes

Comparative pathology of neoplasms in wild carnivores

Patologia comparada de tumores em carnívoros selvagens

Pablo F Cruz-Ochoa¹; Julieta E Ochoa-Amaya²; Pablo E Cruz-Casallas³

¹ MV, MSc, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil;

² MVZ, MSc, PhD, Escuela de Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales,

³ MVZ, MSc, PhD, Instituto de Acuicultura, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia.

Email: julieta.ochoa@unillanos.edu.co

Recibido: 02 de marzo de 2015

Aceptado: 20 de junio de 2017

Resumen

Han sido observados diferentes tipos de neoplasias en distintas especies de animales, las cuales pueden agruparse según el tejido de origen y su grado de malignidad. Pueden ser de origen epitelial, mesenquimal, de células redondas o de células productoras de pigmentos. De acuerdo con el grado de malignidad, se clasifican como benignas y malignas. Los carnívoros constituyen un orden perteneciente al reino animal, dentro del cual se encuentran varias familias. Según la interacción que tengan con el medio ambiente y la exposición a agentes contaminantes, virus y situaciones estresantes, algunos individuos de ciertas familias pueden desarrollar un tipo de neoplasia. Tanto en félidos como cánidos, se han encontrado mayor incidencia de neoplasias de tipo epitelial involucrando el sistema tegumentario; en pinnípedos el sistema mayormente afectado es el tracto reproductivo. Existen pocos reportes de neoplasias en prociónidos y mustélidos, lo que puede sugerir una mayor resistencia genética a la presentación de neoplasias por parte de estas familias, o a una exposición menor a cancerígenos.

El propósito de esta revisión es conocer las neoplasias más frecuentes en especies salvajes, ya que estas sirven como centinelas del ecosistema y ayudan a determinar posibles contaminantes carcinogénicos en el ambiente. Conociendo el grado de similitud en la génesis y progresión tumoral en humanos, con relación a la vida salvaje genera oportunidades de tratamiento y conservación y pueden servir como centinelas efectivos para problemas de salud pública. Además, su importancia en favorecer y fortalecer mecanismos encaminados para la salud y conservación de especies silvestres, ya que pueden ser mermadas considerablemente a causa de este tipo de enfermedades.

Palabras clave: animales silvestres, cánidos, enfermedades neoplásicas, félidos, prociónidos, mustélidos.

Abstract

Different types of neoplasia have been observed in different species of animals. Neoplams are divided by the tissue of origin and its degree of malignancy. They may be of epithelial, mesenchymal origin, of round cells and of pigment-producing cells. According to the degree of malignancy, they are classified as benign and malignant. Carnivores constitute an order belonging to the animal kingdom, within which are several families. Depending on the interaction they have with the environment and exposure to pollutants, viruses and stressful situations, some individuals from a different family may develop a neoplasia. In both felids and canids, we have found a higher incidence of epithelial neoplams involving the integumentary

system. In pinnipeds, the system most affected is the reproductive tract. There are few reports of neoplasms in procyonidae and mustelids, which may suggest a greater genetic resistance to the presentation of neoplasms, or to a lesser carcinogenic exposure.

The main purpose of this article is to identify the neoplasias in wild species, since these serve as sentinels of the ecosystem and help to determine possible carcinogenic pollutants in the environment. Knowing the degree of similarity in the genesis and tumor progression in humans, in relation to the wild life generates opportunities of treatment and conservation. They can serve as effective sentinels for public health problems. In addition, it is important in favoring and strengthening mechanisms directed to the health and conservation of wild species, since they can be reduced considerably because of this type of diseases.

Keywords: wild animals, neoplastic diseases, canids, felids, procyonidae, mustelids

Resumo

Têm sido observadas diferentes tipos de neoplasias em distintas espécies de animais. As que se dividem segundo o tecido de origem e seu grau de malignidades. Podem ser de origem epitelial, mesenquimal, de células redondas e de células produtoras de pigmentos. De acordo ao grau de malignidade, classificam-se como benignas e malignas. Os carnívoros, constituem uma ordem pertencente ao reino animal, dentro do qual encontram-se várias famílias. Segundo a interação que tenham com o médio ambiente e a exposição a agentes contaminantes, vírus e situações estressantes, alguns indivíduos de certa família podem desenvolver um tipo de neoplasia. Tanto em felídeos e cánidos, tem-se encontrado maior incidência de neoplasias de tipo epitelial involucrando o sistema tegumentário; em pinípedos o sistema maiormente afetado é o trato reprodutivo. Existem poucos reportes de neoplasias em prociônidos e mustélidos, o que pode dar sugestão de uma maior resistência genética à apresentação de neoplasias por parte destes animais, ou a uma exposição menor a cancerígenos. O propósito principal deste artigo, é conhecer as neoplasias em espécies selvagens, já que estas servem como sentinelas do ecossistema e ajudam a determinar possíveis contaminantes carcinogênicos no médio ambiente. Conhecendo o grau de similitude na gênese e progressão tumoral em humanos, com relação à vida selvagem gera oportunidades de tratamento e conservação. Podem servir como sentinelas efetivas para problemas de saúde pública. Além disso, sua importância em favorecer e fortalecer mecanismos encaminhados para a saúde e conservação de espécies silvestres, já que podem ser mermadas consideravelmente a causa deste tipo de enfermidades.

Palavras chave: animais silvestres, cánidos, enfermidades neoplásicas, felídeos, prociônidos, mustélidos.

Introducción

Los carnívoros corresponden a la orden carnívora en la clasificación taxonómica de los seres vivos y esta orden está incluida en la clase Mammalia, que pertenece al Phylum Chordata. Los animales de este orden se caracterizan porque sus ancestros estuvieron relacionados con el consumo de carne. La mayoría de estos animales presentan dientes diseñados para desgarrar como caninos prominentes y premolares en forma de lámina. Una gran parte de ellos posee hueso peneano y tienen patas con 4 a 5 dedos. A este orden pertenecen también, entre otros los cánidos, úrsidos, felídeos, pinnípedos, mustélidos y prociônidos.

Las neoplasias son formaciones de tejido que pueden crecer en varios órganos. El crecimiento neoplásico se define como una proliferación autónoma y progresiva de las células propias de un individuo, que en la mayoría de los casos se correlaciona con la aparición de una masa o tumor. Este tipo de crecimientos se pueden desarrollar en cualquier especie animal. Los crecimientos pueden ser de diferente origen, dentro de los cuales se incluyen mesenquimales, epiteliales, de células redondas y de células productoras de pigmentos (Meuten, 2002).

Dependiendo de la especie animal, ciertas neoplasias se pueden desarrollar con mayor facilidad que otras; así mismo, hay reportes de animales que presentan cierta resistencia a la formación de tumores; entre esos están los topos ciegos (*Blind more rat*) (Gorbunova et al., 2015) y la ballena elefante (Bossart, 2011). Existen pocos relatos de neoplasias en nutrias, lo que puede sugerir resistencia de la especie a este tipo de enfermedades (Nakamura et al., 2002; Newman y Smith, 2006; Rodríguez-Ramos et al., 2012).

Cánidos

Se han reportado varias neoplasias en cánidos salvajes, muchas de ellas ya registradas en el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*), todas ellas con características citológicas similares. En el perro, las neoplasias que comprometen el sistema tegumentario son las más comúnmente observadas, cuya incidencia está entre los 41 y 45% de todas las neoplasias reportadas (Vail y Withrow, 2009). Según datos de animales de zoológicos, la familia Canidae presenta incidencias aproximadas de 5%, de origen mayormente epitelial, afectando el sistema tegumentario (Ratcliffe, 1933; Villalba, 2008). En zorros (*Vulpes vulpes*) se ha reportado

el carcinoma de células C de tiroides, el nefroblastoma (Dillberger, 1987; Fukui *et al.*, 2007), el tumor de células productoras de insulina de los islotes de un páncreas ectópico en un zorro rojo (*Vulpes vulpes*) (Elvestad, K.; Henriques, U. V.; Kroustrup, 1984; Hirayama *et al.*, 1999). El leiomiomasarcoma, de la misma manera que ocurre en el perro, puede presentarse en lobos (*Canis lupus*) (Bock *et al.*, 2007).

Con relación a los tumores de origen mesenquimal ha sido recientemente reportado un lipoma subcutáneo en un zorro rojo macho (*Vulpes vulpes*), localizado en la región ventro cervical (Dong-Hyuk *et al.*, 2015). El primer caso de adenocarcinoma mamario fue diagnosticado y reportado por Janovsky y Steineck (1999) en un zorro rojo adulto (*Vulpes vulpes*), con metástasis en los riñones e hígado. Un diagnóstico de carcinoma adenoescamoso fue reportado también en un zorro rojo (*Vulpes vulpes schrencki*) de 11 años de edad; este individuo presentaba emaciación y secreción nasal purulenta. La necropsia reveló engrosamiento difuso de la mucosa nasal y tumores en el paladar blando y fístula oronasal contigua a la masa tumoral (Fukui *et al.*, 2007).

Félidos

Varios estudios confirman que los félidos pueden sufrir de neoplasias, tanto benignas como malignas. En su mayoría los sistemas afectados son tegumentario, endocrino, reproductivo y hematopoyético linforeticular. Dependiendo del tipo de tumor, puede ocurrir metástasis o no (Owston *et al.*, 2008). Se han revisado y comparado estudios retrospectivos de más de 20 años sobre incidencia de necropsias en félidos de los zoológicos de Filadelfia y Knoxville (EEUU), observándose un aumento durante los años recientes, explicado por el aumento en la longevidad de los animales. Es posible que factores medioambientales tales como carcinogénicos (emisiones de automóviles, humo de cigarrillo), estén relacionados con la presentación de neoplasias en félidos de zoológico, ya que estos se han correlacionado con la incidencia de neoplasias en humanos, en animales de laboratorio y en felinos domésticos (Owston *et al.*, 2008).

La mayoría de problemas dermatológicos reportados en animales de zoológico son neoplasias (Owston *et al.*, 2008; Ratcliffe, 1933); además de los tumores mamarios que involucran el sistema tegumentario, el carcinoma escamo celular (SCC) es el de mayor incidencia; puede manifestarse como una lesión erosiva que no cicatriza, afectando a félidos salvajes, tales como tigres, leones y leopardos. Sus características histológicas son iguales a las observadas en las especies

domésticas; sin embargo, existe un reporte de un SCC con descarga sinusal en un león. Histológicamente se observan células neoplásicas escamosas que rodean el tracto sinusal sin fibrosis circunferencial, lo cual lo diferencia de los otros tipos de SCC (Mwase *et al.*, 2013). Comparativamente, en la dermatología humana se presenta SCC, pero su manifestación con descarga sinusal es de rara presentación.

El leopardo árabe (*Panthera pardus nimr*) es el mayor felino que vive en la árida península Arábiga y está clasificado en la lista roja de la IUCN, como en peligro crítico de extinción. Sin embargo, sólo hasta hace poco se publicó un informe que ha documentado la aparición de neoplasias en estos felinos de zonas áridas, ya que la mayoría de reportes han hecho referencia a subespecies de panteras de zonas tropicales, templadas y polares.

Un caso bien documentado, es el que hace referencia a un leopardo macho, que vivía en cautiverio en el centro de cría de Animales de fauna de Oman, de aproximadamente 18 años de edad y 31 kilos de peso corporal. Fue admitido en la Clínica Veterinaria para la colección de semen. Al examen físico de rutina se le identificaron dos masas subcutáneas adyacentes de gran tamaño en la extremidad posterior izquierda. El examen histológico permitió diagnosticarlas como lipoma (Baqir *et al.*, 2014).

Los tumores endocrinos, principalmente los de origen tiroideo son frecuentemente encontrados en felinos salvajes (Armstrong y Doster, 1989). Se manifiestan como adenomas, cistoadenomas, carcinomas y adenocarcinomas. La hiperplasia tiroidea, junto con los tumores tiroideos, son las causas más importantes que generan hipertiroidismo en gatos domésticos (Blois *et al.*, 2010). Es probable que la presentación de estos casos en animales de zoológico se deba a dietas pobres en yodo. Se ha visto que los felinos que presentan neoplasias pancreáticas al menos padecen otro tipo de neoplasia, algo ya observado en otros felinos, lo cual indica que múltiples neoplasias en un sólo individuo son comunes en esta familia, existiendo mayor incidencia en leopardos de nieve (*Panthera uncia*) y pumas (*Puma concolor*) (Owston *et al.*, 2008).

Los tumores de origen hematopoyético también han sido reportados en félidos salvajes mantenidos en cautiverio, por lo general son representados por mastocitoma visceral y linfosarcoma. Comparativamente, en el gato doméstico son más frecuentes los casos de linfosarcomas y de menor incidencia el mastocitoma visceral (Marker *et al.*, 2003). Se sabe que el desarrollo de linfomas en el gato doméstico está relacionado con

la infección por los virus de inmunodeficiencia (FIV) y leucemia felina (FeLV), sobre este último, se especula que pudo participar en la patogénesis de los linfomas observados en un león (*Panthera leo*) y en un guepardo (*Actinonyx jubatus*) (Marker *et al.*, 2003).

La etiología de los mastocitomas en los gatos domésticos es desconocida, en ellos no están asociados con el virus de leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina o infecciones de peritonitis felina. Una predisposición genética ha sido propuesta por la alta incidencia de mastocitomas en la raza siamés. Los mastocitomas han sido raramente reportados en félidos salvajes; sin embargo, en un jaguar negro cautivo fue diagnosticado a la necropsia una forma de mastocitoma visceral, similar a los que tienen los gatos domésticos (De Castro *et al.*, 2003).

El mieloma múltiple es una proliferación rara de células plasmáticas neoplásicas. En un león macho (*Panthera leo*) de 11 años de edad, mantenido en cautiverio en el Jardín Zoológico Nacional de Sudáfrica (Pretoria) fue diagnosticado un caso de mieloma múltiple. Las características clásicas de mieloma múltiple sintomático fueron evidentes en este caso: lesiones osteolíticas, excreción de proteínas monoclonales en la orina, células plasmáticas neoplásicas en la médula ósea, insuficiencia renal y anemia. El caso de éste león fue similar al patrón común de esta enfermedad en félidos domésticos (Tordiffe *et al.*, 2013).

Los perros y gatos domésticos tienen una alta prevalencia de tumores mamarios, debido quizá a que a muchos perros y gatos domésticos se les impide la cría, lo que resulta en individuos expuesto a picos recurrentes de estrógenos, seguidos de niveles persistentemente elevados de progesterona. La progesterona, por lo tanto, parece ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de éste tipo de cáncer. En consecuencia, la mayoría de cánceres mamarios en gatos del zoológico (*Panthera leo*), están siendo causados posiblemente por el uso de progestágenos sintéticos como acetato de melengestrol (Munson y Moresco, 2007; Sadler *et al.*, 2016; Majie *et al.*, 2014). Las neoplasias mamarias parecen ocurrir más comúnmente en tigres (*Panthera tigris*), jaguares (*Panthera onca*) y leopardos (*Panthera pardus*), en cautividad (Sadler *et al.*, 2016). Entre los felinos de zoológico, los jaguares se encuentran en mayor riesgo de cáncer de mama y también tienen una alta prevalencia de cistoadenocarcinomas papilares de ovario (Munson y Moresco, 2007). Un análisis retrospectivo de 330 patologías en leones (*Panthera leo*) con masas mamarias, reveló mayor incidencia de adenocarcinomas. Esos casos demostraron que las malignidades mamarias ocurren en leones cautivos

y frecuentemente hacen metástasis a otros órganos. Igualmente, los hallazgos mostraron que la enfermedad mamaria puede aparecer en una variedad de entidades clínicas y que la neoplasia mamaria puede ocurrir con o sin contracepción hormonal. Debido a la inherente dificultad en estudios retrospectivos, como éste, dilucidar la contribución exacta de cada enfermedad para la salud general del animal no podría ser determinado (Sadler *et al.*, 2016).

En un zoológico de Brasil fue reportado simultáneamente en un león africano hembra (*Panthera leo*) de 19 años de edad, un carcinoma mucinoso mamario, compuesto por células productoras de moco con un fenotipo epitelial que contenían mucinas y que fueron positivas a las coloraciones de PAS y de azul alcian y también fue encontrada otra neoplasia correspondiendo a un melanoma ocular (Cagnini *et al.*, 2012).

En los animales salvajes, el mesotelioma es poco frecuente, aunque se ha diagnosticado en los tigres de Bengala (*Panthera tigris*), leopardos (*Neofelis nebulosa nebulosa*) y varias otras especies. Una hembra jaguar (*Panthera onca*) de 21 años de edad, con distensión abdominal, ascitis, anorexia, y disnea, fue encontrada muerta en el Jardín Zoológico de Teresina, Piauí, Brasil y fue diagnosticada con un mesotelioma peritoneal (Souza *et al.*, 2013).

Los tumores benignos de la glándula sebácea han sido reportados en todos los animales domésticos, pero más frecuentemente en perros y gatos seniles; sin embargo, los carcinomas sebáceos son raros tanto en gatos como en perros. En jaguares en cautiverio (*Panthera onca*) ha sido reportada una alta incidencia de neoplasias, posiblemente asociadas con la longevidad y las prácticas de cría en cautividad. Los tumores de glándula sebácea son comunes en los felinos domésticos de más edad; un caso de adenocarcinoma cutáneo de la glándula sebácea se diagnosticó en un jaguar macho en cautiverio en el jardín zoológico, observándose como una masa superficial multilobulada intradérmica y ulcerada, (Majie *et al.*, 2014).

Mustélido

Existen hipótesis que plantean resistencia genética de los mustélidos al desarrollo de tumores (Dillberger y Altman, 1989), en razón a los pocos reportes de casos de neoplasias en esta familia de carnívoros; sin embargo, se han realizado estudios sobre incidencia de neoplasias en estos animales, los cuales revelan que pueden llegar a desarrollarlas. Estos estudios han revelado casos de tumores en hurones (*Mustela putorius furo*), reportándose incidencias variables entre

1% hasta 28% (Dillberger y Altman, 1989; Erdman et al., 1992). Debido a estas variaciones, no es posible asegurar que los hurones sean resistentes a las neoplasias, aunque en los mismos estudios se determinó que los tumores desarrollados en esta especie son de diferentes tipos histológicos y de diferente sitio de origen (Dillberger y Altman, 1989).

La epidemiología de la enfermedad neoplásica se estudió de forma retrospectiva en la población cautiva de hurón de pata negra (*Mustela nigripes*) en el Centro de Conservación Nacional de hurones de patas negras de TUSFWS. 184 reportes post mortem fueron revisados y examinados de una población de 227 hurones adultos (mayores de 1 año de edad) de patas negras que murieron desde el inicio del programa de cría en cautividad que comenzó a finales de 1985 hasta finales de 1996. Un total de 185 tumores, de 28 fenotipos distintos, fueron diagnosticados en 102 (55,4%) individuos de esta población. Hubo más de un tipo de tumor presente en 51 hurones. Los tumores de las glándulas apocrinas (28,3%), neoplasia tubular renal (20,7%) y cistoadenoma biliar o carcinoma (20,1%) fueron las neoplasias más comunes. La probabilidad de desarrollar la mayoría de los tipos de neoplasias aumentó con la edad. Neoplasias de las glándulas apocrinas fueron más comunes en machos y pudo haber sido influenciado por hormonas. La inusualmente alta prevalencia de cistadenocarcinoma biliar pudo ser secundaria a la ocurrencia común de los quistes biliares intrahepáticos en esta población. A pesar que las neoplasias son una importante causa de mortalidad en los hurones adultos cautivos de patas negras, su impacto en la reproducción en cautividad de la especie y en la población silvestre, es probablemente limitada, porque los tumores clínicamente significativos se encuentran casi exclusivamente en hurones mayores de 3 años de edad (Lair et al., 2002).

Entre los tumores reportados en hurones está el carcinoma escamo celular, que puede surgir en cualquier parte de la piel y también en la cavidad oral. Comparte similitudes histológicas con carcinomas escamosos presentes en otras especies animales y humanos (Stannard y Pulley, 1978). También se han reportado tumores de células basales en su forma baso-escamosa, aunque en otros animales este tumor es considerado benigno. Además de esta forma de presentación, también se puede manifestar con diferenciación sebácea. Entre éstos que pueden llegar a presentarse en hurones y que han sido descritos están: el adenoma sebáceo, el epiteloma sebáceo y el adenocarcinoma sebáceo. Igualmente, otros tumores que llegan a presentarse en hurones y que también han sido estudiados, son los tumores con diferenciación de glándulas sudoríparas,

con posible metástasis a pulmón u ganglios linfáticos cercanos (Carpenter, 1981). Entre otros, que se han asociado a hipoglucemia, son los tumores pancreáticos; éstos afectan a los hurones y han sido reportados en esta especie, entre ellos están los tumores de células beta del páncreas y el adenoma adrenocortical (Chesterman y Pomerance, 1965). Un adenocarcinoma de las células basales de la glándula lacrimal en un hurón (*Mustela putorius furo*) de 6 años de edad, castrado, fue encontrado en la zona superotemporal caudal del ojo izquierdo. La masa y el ojo izquierdo se extirparon quirúrgicamente. Al examen microscópico se reveló que el tumor de la glándula anexa del ojo había invadido el músculo ocular circundante. El tumor estaba compuesto de células epiteliales de tipo basal dispuestos en un patrón sólido y tubular. Por inmunohistoquímica, las células tumorales expresaron citoqueratina y p53, pero no actina de músculo liso. Basado en estos hallazgos, el tumor fue diagnosticado como adenocarcinoma de células basales de la glándula lagrimal (Chambers et al., 2016).

Los tumores de células redondas como mastocitomas, han sido reportados en hurones (Dillberger y Altman, 1989). Histológicamente, estos tumores son similares a los observados en otros animales, donde hay presencia de gránulos citoplasmáticos metacromáticos, pero no es posible determinar si son malignos o benignos debido a la carencia de estudios. Comparando con los casos observados en caninos, un mastocitoma bien diferenciado puede tener potencial de malignidad (Macy, 1985) (Dillberger; Altman, 1989).

Los chordomas son un tipo de tumor raro que puede presentarse en los hurones, perros, ratas, visones (*Neovison vison*) y en el hombre. Ellos son originados de remanentes del notocordio primitivo. Generalmente se presentan en el esqueleto axial y en el hombre, son más comunes en la región sacro coccígea. Según los reportes en hurones, todos los chordomas se presentan en la cola (Hadlow, 1984). Histológicamente se asemejan a los condrosarcomas, dos características importantes para diferenciarlos de ellos, es la organización de las células en filas o columnas y la presencia de grandes células conteniendo múltiples vacuolas grandes transparentes, las cuales desplazan el núcleo hacia la periferia (Byers, 1981). Debido al lugar de presentación de estos tumores, generalmente afectan al sistema nervioso, generando compresión de la medula espinal y posterior parálisis (Dillberger y Altman, 1989).

Otros tumores de origen mesenquimal han sido reportados en hurones, entre ellos varios sarcomas, algunos exhibiendo diferenciación de músculo liso

(Leiomiomas), también mesenquimomas y sarcomas indiferenciados, la mayoría en cavidad abdominal (Dillberger y Altman, 1989). El sistema linfohematopoyético también se puede ver afectado por tumores en hurones, aunque varios hurones son seropositivos al virus de leucemia felina (FeLV), no es posible hacer una relación significativa, ya que no se conoce si este virus sea capaz de generar alteraciones en el genoma de las células de los hurones, las leucemias pueden aparecer conjuntamente con los linfomas (Pearson y Gorham, 1987). El sarcoma histiocítico en el hurón es una neoplasia rara, altamente agresiva, el tumor se encuentra comúnmente en el bazo. Este tumor está bien descrito en animales como el perro y el gato e inclusive en caballos, bovinos, conejos y ratones, pero en mustélidos no. Cuatro casos de sarcoma histiocítico en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) fueron descritos (Thongtharb et al., 2016): microscópicamente las masas no estuvieron bien definidas, contenían numerosas células redondas pleomórficas, toscamente vacuolizadas y con citoplasma eosinófilo, células tumorales binucleadas extrañas y células tumorales gigantes multinucleadas con baja actividad fagocítica. Por inmunohistoquímica, las células tumorales en todos los casos fueron positivas para vimentina, antígeno DR para leucocitos humanos, adaptador de unión a calcio ionizado molécula - 1 y a la lisozima, aunque algunos de ellos carecían de grupo de diferenciación (CD) 163 o expresión CD 208.

Linfomas pueden presentarse en hurones, las lesiones han sido relacionadas con supresión mieloide y con síndromes de inmunosupresión inducidos por virus (parvovirus, enfermedad Aleutiana) (Erdman et al., 1992). Linfomas en estadio IV involucrando tejido linfoide, pulmón y riñón son comunes en hurones, por otra parte, linfoma gastrointestinal que es visto en perros y gatos viejos es poco común en esta especie; además, no existen reportes de linfomas cutáneos en hurones (Erdman et al., 1992). Es común que los linfomas se presenten en hurones jóvenes, las características histológicas presentes en algunos linfomas, tienen similitud con linfomas ocasionados por virus en el hombre, primates no humanos y en el gato doméstico. Es posible que el origen de ellos en los hurones esté relacionado con un virus DNA que afecte a esta especie (Erdman et al., 1992).

Hay pocos reportes de neoplasias en nutrias (*Enydra lutris*, *Aonyx capensis*), entre ellos se encuentran el carcinoma colangiocelular, carcinoma de células basales y feocromocitoma adrenal siendo estas de origen epitelial. Leiomiomas, linfoma linfoblástico, seminoma maligno y diferentes tipos de sarcoma, incluyendo un osteosarcoma, entre las neoplasias de origen mesen-

quimal. El tumor había hecho metástasis en al menos dos sitios diferentes dentro del bazo. De igual manera como se sospecha de una entidad vírica siendo la causal de linfomas en hurones, se puede considerar también en nutrias (Nakamura et al., 2002; Newman y Smith, 2006; Rodríguez-Ramos Fernández et al., 2012). En una nutria macho (*Aonyx cinérea*) entera, de 7 años de edad, fue diagnosticado por histopatología un linfoma esplénico de zona marginal. El bazo y tres nódulos esplénicos agrandados fueron removidos. El bazo pesó 310 g (aproximadamente 8 % del peso corporal). El bazo y los nódulos linfáticos presentaron cordones coalescentes de linfocitos neoplásicos que rodearon los remanentes de folículos linfoideos preexistentes. A la necropsia se confirmó metástasis a nódulos linfáticos abdominales y extra abdominales, hígado y riñones con falla renal por la glomeruloesclerosis (Stedman y Mills, 2014).

El linfangiosarcoma, es una neoplasia maligna poco frecuente de origen linfático. Este tumor fue reportado en un mustélido macho asiático de garra pequeña (*Aonyx cinereus*) de 10 años de edad, que presentó destrucción ósea del isquion y columna espinal, causando cojera trasera y paresia/parálisis; a la necropsia, el tumor primario fue identificado como una masa floculante presente bajo la vértebra lumbar caudal. Se observaron múltiples nervios funcionales de la médula espinal en la pared de la masa. Esta masa tenía invadido localmente el músculo circundante, la columna vertebral y la médula espinal, lo que llevó a los signos clínicos observados. La destrucción ósea fue severa con casi completa obliteración del isquion derecho y osteolisis de L6, con la exposición de la médula espinal. Por inmunohistoquímica se confirmó que era de origen endotelial linfático, debido a la ausencia de células de sangre dentro de los vasos (Swenson et al., 2008).

La posible causa para el desarrollo de seminomas en otras especies animales es la presencia de criptorquidismo. Ocurriendo de igual manera en las nutrias, el criptorquidismo juega un papel importante para la presentación de este tipo de neoplasias en estos mustélidos, por la excesiva producción de hormonas masculinas. En la mayoría de tumores malignos reportados en estas especies, se encuentran metástasis o micrometastasis a diferentes órganos, similar a como ocurre en hurones (Nakamura et al., 2002; Newman y Smith, 2006; Rodríguez-Ramos Fernández et al., 2012).

Pinnípedos

Según reportes de caso, las neoplasias más comunes en pinnípedos son las originadas en el tracto reproductivo, con mayor incidencia de neoplasias de origen epi-

telial. Estas han sido relacionadas con la exposición a contaminantes acuáticos que tienen actividad estrogénica (Newman y Smith, 2006), que persisten en la alimentación de los leones marinos y también a aquellos relacionados con factores genéticos, específicamente leones marinos endogámicos y con un genotipo específico MHC (Bossart, 2011).

Se ha reportado una alta incidencia y una amplia variedad de tumores en diferentes sistemas orgánicos en leones marinos de California (*Zalophus californianus*), caso contrario ocurre con las focas, en las cuales las neoplasias son menos reportadas (Newman y Smith, 2006). Después de los tumores del aparato reproductivo, el carcinoma de células transicionales tiene la mayor incidencia en leones marinos de California. Estas lesiones generalmente se presentan rodeando los uréteres y generando hidrouréteres secundarios; además de estar acompañadas de metástasis, que involucran a las glándulas adrenales, riñones, útero, hígado, pulmón, bazo, omento, páncreas, pericardio, miocardio, ganglios linfáticos sublumbar, mediastínicos, torácico y abdominales, manifestándose como masas caseosas en estos órganos.

En leones marinos se reportan neoplasias benignas epiteliales, entre las cuales se incluyen, adenoma de células de islote, adenoma adrenal, adenoma ovárico, papiloma vaginal, papiloma urinario y papiloma cutáneo. Otras neoplasias malignas reportadas en esta especie, están el adenocarcinoma mamario, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma hepático con patrón neuroendocrino, el adenocarcinoma ductal biliar, el carcinoma neuroendocrino perirrenal, el adenocarcinoma endocrino, el tumor ovárico de células de la granulosa, el carcinoma de células transicionales en vejiga urinaria, el adenocarcinoma renal, el carcinoma escamocelular en gingiva con metástasis. Tumores mesenquimales como fibroma renal, leiomioma uterino, leiomioma cutáneo, hemanangioma vaginal, lipoma infiltrativo, rhabdomyosarcoma y sarcomas indiferenciados de posible origen histiocítico, también han sido reportados en leones marinos (Newman y Smith, 2006). Entre los sarcomas se reporta el caso de un tumor localizado en la región pectoral y la aleta delantera izquierda en un león marino hembra de California (*Zalophus californianus*), que murió después de signos de enfermedad respiratoria e inapetencia. Las metástasis estaban presentes en el pulmón y glándula suprarrenal. El patrón histológico del tumor fue variable. En algunas áreas del tumor se encontraron células similares a fibroblastos pleomórficos dispuestos en un patrón estoriforme, mientras que en otras áreas estuvo compuesto por células ovales o poligonales con núcleos redondos a ovalados y algunas células extrañas dispuestas en un patrón alveolar; ocasionalmente se observaron células gigantes multinucleadas. Por in-

munohistoquímica, las células neoplásicas sólo expresaron vimentina. Sobre la base de la microscópica e inmunohistoquímica, el tumor fue diagnosticado como un sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (Martínez-Fernández et al., 2011).

Los leones marinos de California tienen alta prevalencia de carcinomas metastásicos de origen urogenital (UGC), que alcanzó 26% en adultos examinados post-mortem en el Centro de Mamíferos Marinos de California (EEUU), durante un período de 15 años (1998-2012) (Browning et al., 2015). Neoplasias intraepiteliales y carcinomas *in situ* se han presentado en el tracto genital (pene, prepucio, cérvix, vagina, útero) de leones marinos de California (Bossart, 2011, Lipscomb et al., 2013). Así mismo, fue encontrado transición de neoplasia de origen intraepitelial a carcinoma invasivo, en 3 leones marinos de California. Neoplasia intraepitelial, carcinomas invasivos y carcinomas metastásicos fueron extremadamente similares histomorfológicamente. El epitelio genital fue el sitio primario de los carcinomas metastásicos (Lipscomb et al., 2013). Se evidencian histológicamente como engrosamiento del epitelio y un epitelio mucoso displásico, bordes citoplasmáticos característicos, células redondas a poligonales con moderada cantidad de citoplasma y diferenciación escamosa. Además, en estas neoplasias se han encontrado corpúsculos de inclusión, que según identificación a partir de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) (Bossart, 2011), histología, inmunohistoquímica y microscopía electrónica (Lipscomb et al., 2013), corresponden a un herpes virus. Los herpes virus ya han sido relacionados con la formación de neoplasias en otras especies, un ejemplo de ello es el herpesvirus humano tipo 8, considerado como la posible causa del sarcoma de Kaposi. La presencia del virus, junto con la exposición a PCB, puede contribuir a la formación de carcinomas en el tracto reproductivo de leones marinos. Por ejemplo, aproximadamente el 20 % de leones marinos de California maduros sexualmente tienen cáncer urogenital, el cual a menudo hace metástasis y se asocia con un nuevo gammaherpesvirus, designado herpesvirus - 1 otarine (OthV-1) (Bossart, 2011).

El carcinoma urogenital afecta tanto a animales jóvenes como a adultos de ambos sexos, con una edad media de aproximadamente 8 años de edad. Hay cuatro áreas de importancia etiológica, se han explorado basado en los factores de riesgo identificados en otras especies y otros tipos de cáncer (Browning et al., 2015).

Con relación al carcinoma urogenital, en leones marinos californianos han sido explorados factores genéticos que incluyen la presencia de un locus específico

para el MHC de clase II y el efecto potencial de la endogamia. Igualmente, la exposición a contaminantes, en particular al hidrocarburo aromático policíclico (HAP) y a compuestos organoclorados (OC), han sido considerados en la etiología de diversos tipos de cáncer tanto en los seres humanos, en animales de laboratorio y en la vida silvestre (Browning *et al.*, 2015).

La mayoría de neoplasias que han sido reportadas en focas involucran el tracto genital, con una gran incidencia (64%) de leiomiomas uterinos en la foca gris (*Halichoerus grypus*) (Bäckling y Eriksson, 2003; Mawdesley-Thomas y Bonner, 1971). Se ha propuesto como causa de estas proliferaciones uterinas, la presencia de xenoestrógenos, como el diclorofenil tricloroetano (DDT) y policlorobifenidos (PCB) (Newman y Smith, 2006).

Un primer reporte de un tumor intersticial ovárico en un león marino suramericano, de 8 años de edad (*Otaria flavescens*) en confinamiento en un parque de Malta, consistió en una masa sólida, densa de cordones y nidos de células redondas a poliédricas, de forma irregular con abundante citoplasma vacuolado. El núcleo redondo a oval de forma uniforme. El estroma de soporte conteniendo células tecales. Por Inmunohistoquímica Las células tumorales fueron positivas para citoqueratina e inhibina (Biancani *et al.*, 2010).

Además del leiomioma en la foca gris, también se ha reportado el tumor de células de la granulosa en un león marino (*Arctocephalus pusibilus*) y los linfosarcomas en una foca común (*Phoca vitulina*) y en el oso marino del ártico (*Callorhinus ursinus*) (Stroud *et al.*, 1979). Existe un reporte de caso de un linfoma leucémico en dos focas comunes (*P. vitulina*), en el cual se sugiere una entidad viral involucrada (Newman y Smith, 2006).

En seis focas (*Phoca vitulina spp*) fue diagnosticado carcinoma de células escamosas mediante biopsia de la mucosa del esófago durante la endoscopia o al examen histopatológico de los tejidos afectados después de la necropsia. Los signos clínicos que presentaron las seis focas fueron disfagia intermitente, regurgitación, inapetencia, postura anormal, malestar gastrointestinal (Flower *et al.*, 2014).

Con relación a morsas (*Odobenus rosmarus*) existen pocos reportes de neoplasias, sólo han sido documentados el osteosarcoma de proceso glenoide y la leucemia mielógena (Newman y Smith, 2006).

Un evento de mortalidad en la parte norte del Golfo de California durante enero de 1995, con aves marinas y mamíferos marinos afectados, entre ellos 51 leones

marinos de California, fue asociado a causas biológicas y humano-inducidas. El Bifenil policlorado (PCB), compuestos organoclorados y residuos de metales pesados en el agua y en algunos de los tejidos analizados fueron reportados. Una hembra (*Zalophus californianus*), presentó a la necropsia congestión severa en hígado y bazo, múltiples nódulos de color amarillo entre 0,1 – 4cm de diámetro, umbilicados y de centro oscuro, firmes al corte y de una coloración blanca y en el centro ligeramente rojo, lo cual fue diagnosticado como Carcinoma hepático con metástasis a bazo (Acevedo-Whitehouse *et al.*, 1999).

Prociónidos

Las neoplasias en mapaches (*Procyon lotor*) han sido poco documentadas, entre las que han sido reportadas se incluyen los tumores de glándula tiroidea, siendo el adenoma tiroideo el más común y con mayor frecuencia. Las neoplasias de glándulas adrenales y los tumores aislados en otros órganos también han sido documentados (Hamir *et al.*, 2008; Yoshikawa *et al.*, 1999). Se han reportado como casos aislados en mapaches, el astrocitoma en cerebro, el adenoma pancreático, el fibroma cutáneo, adenoma, adenocarcinoma tiroideo y el adenocarcinoma nasal e intestinal. También han sido descritos el linfosarcoma, el adenoma de glándulas adrenales, el adenoma hepatocelular, el carcinoma de células transicionales en vejiga urinaria y crecimientos papilomatosos virales en la piel, siendo éstos casos aislados, mostrando una baja incidencia (Hamir *et al.*, 2008).

El coati (*Nasua nasua*) presenta tumores de origen hematopoyético como linfomas. Existen reportes de linfomas epiteliotrópicos en coatis. (Reppas *et al.*, 2001; Skorinsky *et al.*, 2008).

Úrsidos

Las enfermedades no infecciosas más frecuentes en osos son enfermedad dental, enfermedad degenerativa articular y neoplasias. Las neoplasias son encontradas en animales viejos, de cautiverio, pero no son la principal causa de muerte (Mete *et al.*, 2012). En osos polares (*Ursus maritimus*) se reportaron 4 casos de neoplasias, entre las cuales se encuentran 2 neoplasias hepáticas en dos osos de 15 y 19 años, una neoplasia pancreática en un oso de 25 años y un osteosarcoma en un oso de 7 años de edad; todos los cuatro casos con características de malignidad (Newman y Smith, 2006; Fortin y Benoit-Biancamano, 2014). Por histopatología se determinó que las neoplasias hepáticas correspondían a un carcinoma hepatocelular y un

colangiocarcinoma, ambos tipos ya habían sido reportados en osos. Aún no se conoce una etiología específica para la formación de neoplasias hepáticas en osos, se sugieren diferentes hipótesis, como parásitos hepáticos, agentes virales (Adenovirus canino) y exposición a agentes químicos; también se consideran algunos factores dietarios, como es la alimentación continua que reciben los animales en los zoológicos que lleva a una sobre producción de agentes colelíticos (Mete *et al.*, 2012).

En el caso del tumor pancreático, éste se presentó como múltiples nódulos firmes de 2 a 8 milímetros en el parénquima pancreático. A la observación histológica se evidenciaron células neoplásicas que formaban una población uniforme de células poligonales, con moderado citoplasma y núcleos vacuolados. Las células estaban organizadas en nidos pequeños, cordones o lóbulos con mínimo estroma fibrovascular. No hubo presencia de metástasis. Se especula que las dietas altas en carbohidratos predisponen a la presentación de este tipo de neoplasias (Newman; Smith, 2006; Fortin y Benoit-Biancamano, 2014).

Existe el reporte de un osteosarcoma, presente en la porción distal de la tibia derecha y la fíbula en un oso polar de 7 años. Consistía en una proliferación de osteoblastos neoplásicos, acompañados por necrosis ósea y hemorragia. Hubo presencia de metástasis a pulmón. (Mete *et al.*, 2012; Newman y Smith, 2006). Otro caso reportado es el de un condrosarcoma en un oso pardo Hokkaido (*Ursus arctos yesoensis*) de 18 años de edad; a la necropsia se evidenció que consistía en una gran masa firme bajo el músculo pectoral superficial izquierdo en la región axilar. La masa involucraba la articulación del hombro izquierdo y músculos periféricos y se conectaba a la cabeza del húmero, el cual presentaba osteolisis. Desde el punto de vista histopatológico, la masa estaba conformada por lóbulos tumorales cartilaginosos irregulares mixomatosos. La célula tumoral mostró moderada atipia nuclear con un relativamente alto índice mitótico, especialmente en los bordes de los lóbulos mixomatosos. Las células tumorales se inmunotñeron positivamente con vimentina y proteína S-100. Basado en estos hallazgos, los tumores fueron diagnosticados como condrosarcomas. Las metástasis fueron encontrados en el ganglio linfático axilar izquierdo, pulmones, hígado y riñón (Murakami *et al.*, 2012).

Un cistoadenocarcinoma de glándula mamaria con metástasis a tracto gastrointestinal fue reportado en una osa parda (*Ursus arctos*) del Himalaya, de 17 años de edad, multípara en cautiverio. Murió después de

una enfermedad progresiva de corta duración (2 semanas) (Vashist *et al.*, 2013).

Además de reportes en osos polares, existen en otros individuos de la familia *Ursidae*, pero siguen siendo pocos. Las neoplasias son poco comunes en osos cautivos, algunos estudios sugieren que son más frecuentes las malignas que las benignas. Especies como el oso malayo (*Helarctos malayanus*) y el oso bezudo (*Melursus ursinus*) parecen tener predisposición para la presentación de neoplasias malignas, principalmente las involucradas con el sistema hepatobiliar; sin embargo, los hallazgos se relacionan a osos cautivos que están destinados para la extracción de bilis (Newman y Smith, 2006).

Conclusion

La mayoría de neoplasias ya descritas en animales domésticos también pueden desarrollarse en individuos salvajes del orden *Carnívora*. Algunas familias dentro de esta orden tienen pocos reportes de neoplasias, lo cual puede explicarse por una posible resistencia o simplemente a falta de documentación de los casos. Algunos individuos, incluido prociénidos y cánidos, habitan en cierta cercanía con los seres humanos; por lo tanto, podrían servir como modelos centinela para monitorear la presencia de contaminantes ambientales con potencial carcinógeno; función similar podrían cumplir los pinnípedos en los hábitats marítimos. Además, como plan de conservación, es ideal conocer las enfermedades que afectan a estos animales, ya que patologías de este tipo pueden llegar a mermar el número de individuos y por lo tanto el tamaño de las poblaciones silvestres.

Referencias

- Acevedo-Whitehouse KA, Constantino-Casas F, Auriolos-Gamboa D, Rodríguez-Martínez HA, Godínez-Reyes CR. Hepatic Carcinoma with Spleen Metastasis in a California Sea Lion from the Gulf of California. *Journal of Wildlife Diseases*, 1999; 35(3): 565-568.
- Armstrong DL, Doster AR. Seminoma and parathyroid adenoma leopard (*Panthera unica*) in a Snow. *Journal of Comparative Pathology*, 1989;100(4):475-80.
- Bäcklin BM, Eriksson L, Olovsson M. 2003. Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*). *Veterinary Pathology Online*, 40(2), 175-180.
- Baqir S, Al Azri H, Al Rasbi K, Mastromonaco G, Gartley C. Skin lipoma in an Arabian leopard (*Panthera pardus nimr*). *Acta Scientiae Veterinariae*, 2014; 42(1): 54.

- Biancani B, Lacave G, Magi GE, Rossi G. Ovarian interstitial cell tumor in a South American sea lion (*Otaria flavescens*). *Journal of Wildlife Diseases*, 2010; 46(3): 1012–1016.
- Blois SL, Dickie DL, Kruth SA. Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2010;12(8): 637–42.
- Bock, P, Seehusen, F, Müller, H, Aupperle, H, Hewicker-Trautwein, M, Wohlsein, P. Subcutaneous leiomyosarcoma in a captive European wolf (*Canis lupus*). *Veterinary Record*, 2007; 161(12):429-430.
- Bossart, GD. Marine mammals as sentinel species for oceans and human health. *Veterinary Pathology*, 2011; 48(3): 676–690.
- Browning, HM, Gulland FM, Hammond JA, Colegrove KM, Hall AJ. Common cancer in a wild animal: the California sea lion (*Zalophus californianus*) as an emerging model for carcinogenesis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 2015; 370(1673): 1-7.
- Byers, PD. A study of histological features distinguishing chordoma from chondrosarcoma. *British Journal of Cancer*, 198; 43(2):229.
- Cagnini DQ, Grandi F, Linardi JL, Piero FD, Rocha RM, Rocha NS, Salgado BS, Sequeira JL, Teixeira CR. Ocular melanoma and mammary mucinous carcinoma in an african lion. *BMC Veterinary Research*, 2012; 8(1):176.
- Carpenter JW, Novilla MN, Kaiser HE. 1981. Neoplasia and other disease problems in black-footed ferrets: implications for an endangered species. En: *Neoplasms—Comparative Pathology of Growth in Animals, Plants, and Man*, Baltimore, USA, p. 739-746
- Chambers JK, Nakamori T, Kishimoto TE, Nakata M, Miwa Y, Nakayama H, Uchida K. Lachrymal Gland Basal Cell Adenocarcinoma in a Ferret (*Mustela putorius furo*). *Journal of Comparative Pathology*, 2016;155(2):259-262.
- Chesterman FC, Pomerance A. Spontaneous neoplasms in ferrets and polecats. *Journal of Pathology Bacteriology*, 1965;89(2):529–533
- De Castro MB, Werther K, Godoy GS, Borges VP, Alessi AC. Visceral mast cell tumor in a captive black jaguar (*Panthera onca*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2003; 34(1):100-102.
- Dillberger, JE, Citino JE. A malignant nephroblastoma (*Fennecus zerda*). *Journal of Comparative Pathology*, 1987; 97 (1):101-6.
- Dillberger JE, Altman NH. Neoplasia in ferrets: eleven cases with a review. *Journal of Comparative Pathology*, 1989; 100(2): 161–76.
- Dong-hyuk J, Jeong-jin Y, Joo-yeon K, Bae-keun L, Je-wook L, Se-jin P, Seung-yong L, Seong-hoon S, Il-hwa H, Hee-chun L, Seong-chan Y. A subcutaneous lipoma in a male red fox. *Journal of Veterinary Clinics*, 2015; 32(3): 278–281.
- Elvestad K, Henriques UV, Kroustrup J. Insulin-producing islet cell tumor in an ectopic pancreas of a red fox (*Vulpes vulpes*). *Journal of Wildlife Diseases*, 1984; 20(1):70–72.
- Erdman SE, Moore FM, Rose R, Fox JG. Malignant lymphoma in ferrets: clinical and pathological findings in 19 cases. *Journal of Comparative Pathology*, 1992; 106(1):37–47.
- Flower, JE, Gamble KC, Stone M, Lyons JA, Maganti RJ, Tuomi PA, Olds JE, Sims MA, Gauger P, Tuttle AD. Esophageal squamous cell carcinoma in six harbor seals (*Phoca vitulina* spp.). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2014; 45(3): 620–631.
- Fortin JS, Benoit-Biancamano MO. Characterization of a pancreatic islet cell tumor in a polar bear (*Ursus maritimus*). *Zoo Biology*, 2014; 33(5): 446–451.
- Fukui, D. Bando G, Ishikawa Y, Kadota K. Adenosquamous carcinoma with cilium formation, mucin production and keratinization in the nasal cavity of a red fox (*Vulpes vulpes schrencki*). *Journal of Comparative Pathology*, 2007;137(2-3):142–145.
- Gorbunova V, Seluanov A, Zhang Z, Gladyshev V N, Vijg J. Comparative genetics of longevity and cancer: insights from long-lived rodents. *Nature Reviews. Genetics*, 2014; 15(8): 531–540.
- Hadlow WJ. Vertebral chordoma in two ranch mink. *Veterinary Pathology*, 1984; 21(5): 533–536.
- Hamir AN, Picton R, Blythe LL, Heidel JR. Diagnostic exercise: astrocytoma with involvement of medulla oblongata, spinal cord, and spinal nerves in a raccoon (*Procyon lotor*). *Veterinary Pathology*, 2008; 45(6): 949–951.
- Hirayama K, Kagawa Y, Nihtani K, Taniyama H. Thyroid C-cell carcinoma with amyloid in a red fox (*Vulpes vulpes schrencki*). *Veterinary Pathology*, 1999; 36(4): 342–344.
- Janovsky, M; Steineck, T. Adenocarcinoma of the mammary gland in a red fox from Austria. *Journal of Wildlife Diseases*, 1999; 35(2):392–394.
- Lair S, Ian K, Barker IK, Kay G, Mehren KG, Williams ES. Epidemiology of neoplasia in captive black-footed ferrets (*Mustela nigripes*), 1986-1996. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2002; 33(3):204–213.
- Lipscomb TP, Scott DP, Schulman, F.Y. Primary site of sea lion carcinomas. *Veterinary Pathology Online*, 2010, 47(1): 185-185.
- MACY, D. W. Canine mast cell tumors. *Veterinary Clinical of North American - Small Animal Practice*, 1985; 15(4): 783-803.
- Majie AK, Mondal P, Ghosh S, Banerjee D. Cutaneous Adenocarcinoma of sebaceous gland in a captive male jaguar (*Panthera onca*): A case report. *Journal of the South African Veterinary Association*, 2014; 85(1): 8–10.
- Marker L, Munson L, Basson PA, Quackenbush S. Multicentric T-cell lymphoma associated with feline leukemia virus infection in a captive namibian cheetah (*Acinonyx jubatus*). *Journal of Wildlife Diseases*, 2003; 39(3):690–695.
- Martínez-Fernández B, García-Iglesias MJ, Borragán-Santos S, Espinosa-Alvarez J, Pérez-Martínez C. Undifferentiated High-Grade Pleomorphic Sarcoma in a California Sea Lion (*Zalophus californianus*). *Journal of Comparative Pathology*, 2011; 144(2-3):200–203.
- Mawdesley-Thomas L, Bonner W. Uterine tumours in a grey seal (*Halichoerus grypus*). *Journal of Pathology*, 1971; 103(3), p. 205–208.
- Mcaloose D, Newton A. Wildlife cancer: a conservation perspective. *Nature reviews*, 2009; 9(7):517–525.

- Mete A, Woods L, Famini D, Anderson M. Disseminated pleomorphic myofibrosarcoma in a grizzly bear (*Ursus arctos horribilis*). *Journal of Comparative Pathology*, 2012; 147(2-3):376-380.
- Meuten D. 2002. Tumors in Domestic Animals. 4th ed. Iowa, USA. p. 30.
- Munson L, Moresco A. Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals. *Breast disease*, 2007; 28(1):7-21.
- Murakami T, Kobayashi Y, Chiba S, Kurauchi Y, Sakamoto H, Sasaki M, Matsui T. Humeral chondrosarcoma in a Hokkaido brown bear (*Ursus arctos yesoensis*). *Journal of Veterinary Medical Science*, 2012; 74(9):1195-1197.
- Mwase M, Mumba C, Square D, Kawarai S, Madarambe H. Cutaneous squamous cell carcinoma presenting as a wound with discharging sinus tracts in a wild African lion (*Panthera leo*). *Journal of Comparative Pathology*, 2013; 149(4):520-523.
- Nakamura K, Tanimura H, Katsuragi K, Shibahara T, Kadota K. Differentiated Basal Cell Carcinoma in a Cape Clawless Otter (*Aonyx capensis*). *Journal of Comparative Pathology*, 2002; 127(2-3):223-227.
- Newman SJ, Smith SA. Marine mammal neoplasia: a review. *Veterinary Pathology*, 2006; 43(6):865-880.
- Owston MA, Ramsay EC, Rotstein DS. Neoplasia in felids at the Knoxville Zoological Gardens, 1979-2003. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2008; 39(4): 608-613.
- Pearson RC, Gorham JR. 1987. Mink virus enteritis. En: Virus infections of carnivores. Amsterdam, Netherlands. p. 349-360
- Ramos Vara JA, Miller MA, Preziosi D. Glucagonoma in a jaguar (*Panthera onca*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2000; 31(4): 563-565.
- Ratcliffe HL. Incidence and Nature of Tumors in Captive Wild Mammals and Birds. *The American Journal of Cancer*, 1933; 17(1): 116-135.
- Reppas GP, Bodley KB, Watson GF, Wills EJ. Phaeochromocytoma in two coatimundi (*Nasua nasua*). *Veterinary Record*, 2001;148(26): 806-809.
- Rodriguez-Ramos Fernandez J, Thomas NJ, Dubielzig RR, Drees R. Osteosarcoma of the maxilla with concurrent osteoma in a southern sea otter (*Enhydra lutris nereis*). *Journal of Comparative Pathology*, 2012; 147(2-3):391-6.
- Sadler RA, Craig LE, Ramsay EC, Helmick K, Collins D, Garner MM. Clinicopathologic features of mammary masses in captive lions (*Panthera leo*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2016; 47(1):127-131.
- Skorinsky I, Papadogiannakis E, Horowitz I, Anug AM. Epitheliotropic cutaneous lymphoma (mycosis fungoides) in a coati. *The Journal of Small Animal Practice*, 2008; 49(4):204-7.
- Souza Fde A, de Carvalho CJ, de Almeida HM, Pires LV, Silva Ldos S, Costa FA, Silva SM. Peritoneal mesothelioma in a jaguar (*Panthera onca*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2013; 44(3):737-739.
- Stannard AA, Pulley T. 1978. Tumors of the skin and soft tissues. En: Tumors in Domestic Animals. 2nd ed. Moulton, Berkeley. p. 16-74
- Stedman NL, Mills ZV. Splenic Marginal Zone Lymphoma in an Asian Small-Clawed Otter (*Aonyx cinerea*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2014; 45(3):719-722.
- Stroud RK, Roffe TJ. Causes of death in marine mammals stranded along the Oregon coast. *Journal of Wildlife Disease*, 1979; 15(1):91-97.
- Swenson ES, Xanthopoulos J, Nottoli T, McGrath J, Theise ND, Krause DS. Chimeric mice reveal clonal development of pancreatic acini, but not islets. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009; 379(2):526-531.
- Thongtharb A, Uchida K, Chambers JK, Miwa Y, Murata Y, Nakayama H. Histological and immunohistochemical features of histiocytic sarcoma in four domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2016; 28(2):165-170.
- Tordiffe AS, Cassel N, Lane EP, Reyers F. Multiple myeloma in a captive lion (*Panthera leo*). *Journal of the South African Veterinary Association*, 2013; 84(1):1-5.
- Vail DM, Withrow SJ. 2009. Tumores de la Piel y Tejidos Subcutáneos. En: Oncología Clínica de Pequeños Animales. 4th ed. Barcelona-España p. 371-8.
- Vashist VS, Rattan SK, Gupta BB. Papillary cystadenocarcinoma of the mammary gland with metastases to the gastrointestinal tract in a Himalayan brown bear (*Ursus arctos*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2013; 44(2):453-6.
- Yoshikawa K, Matsuura S, Tsuchiya T, Kadota K. Pancreatic endocrine carcinoma with multiple hormone production in a raccoon (*Procyon lotor*). *Journal of Comparative Pathology*, 1999; 120(3):301-306.