

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA AGRARIA DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS

PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA



UNIAGRARIA
LA U VERDE DE COLOMBIA

DIPLOMADO EN DERMATOLOGÍA VETERINARIA

MONOGRAFÍA DE OPCIÓN DE GRADO

**LINFOMA CUTÁNEO EPITELIOTRÓPICO CANINO: ASPECTOS CLÍNICO-
PATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

PRESENTADO POR:

KAROL STEFANI GRANADOS BENEDETTI

CODIGO:21641

TUTORA:

DRA. WENDIE ROLDÁN VILLALOBOS

BOGOTA. D.C –2025

Introducción

El linfoma cutáneo epiteliotrópico (LCE) es una neoplasia agresiva la cual afecta la piel de los caninos y felinos, esta patología se evidencia principalmente en pacientes geriátricos, representando solo el 1% de tumores cutáneos, se caracteriza por presentar una infiltración de células linfoides malignas y anormales en las estructuras epidérmicas y sus anexos (Pye, 2023).

Se origina en la línea celular linfoide afectando los linfocitos T y B, el linfoma cutáneo (LC) su forma más común de presentación es el epiteliotrópico de células T, el cual es parecido a la micosis fungoide (MF) en los humanos con diferencias clínica y fenotípicas (Albertus et al., 2018).

Presenta principalmente una mayor incidencia en caninos en comparación con los felinos, y en caninos es posible diferenciar si es epiteliotrópico o no epiteliotrópico (Albertus et al., 2018). Los pacientes diagnosticados con esta patología pueden presentar eritema, úlceras, descamación, despigmentación, costras y erosiones, que afectan la piel con pelo, los pliegues mucocutáneos, y membranas mucosas. En etapas avanzadas se evidencian placas y nódulos, los cuales se extienden a ganglios linfáticos y órganos viscerales (Dettwiler et al., 2023).

En la actualidad se ha implementado un sistema de clasificación, el cual permite tener un mayor grado de claridad sobre las modificaciones sistémicas y así obtener un pronóstico más acertado. La clasificación se realiza mediante su distribución anatómicas, aspecto histológico e inmunofenotipificación, que se realiza en la práctica clínica principalmente en oncológica (Usuga, 2019).

Actualmente en esta patología, su etiología sigue siendo desconocida, aunque se menciona una posible hipótesis de que un factor de riesgo son los pacientes con dermatitis atópica o crónicas (Roldán, 2017). Según un estudio realizado en el hospital veterinario de la

universidad de Florida, menciona que los pacientes con historial de estas enfermedades tienen una probabilidad 12 veces mayor a desarrollar el linfoma cutáneo epiteliotrópico canino (LCEC).

La estimulación crónica y la proliferación de los linfocitos T pueden ser desencadenados por alérgenos ambientales y se menciona que el incremento clonal de estos linfocitos activados podría inducir al desarrollo del LCEC (Pye, 2023).

Los estudios demuestran que el pronóstico de los pacientes con LCEC es desfavorable, sin embargo, en algunos casos caninos diagnosticados con esta enfermedad han logrado sobrevivir con tratamiento varios años, esto dependiendo de su presentación clínica, estadio, ausencia o presencia de signos sistémicos e inmunofenotipos (Silva, et al., 2023).

Se realizó esta revisión la cual recolecta la última década de literatura actualizada sobre el LCEC, en donde se exponen aspectos claves de esta patología, en el cual se resaltan sus aspectos clínicos-patológicos, diagnósticos diferenciales, herramientas de diagnóstico, opciones terapéuticas y pronóstico.

Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión exhaustiva de la literatura sobre el LCEC, enfocándose en aspectos clínico-patológicos, diagnóstico y tratamientos, con un énfasis especial en los hallazgos más relevantes de los últimos 10 años.

Objetivos Específicos

- Describir de manera detallada las principales características clínicas y patológicas del LCEC para entender su comportamiento biológico.
- Analizar las opciones diagnósticas en casos de LCEC.
- Presentar las diferentes formas de tratamiento disponibles para el LCEC, abordando las opciones médicas y quirúrgicas.

Resumen

El Linfoma cutáneo epiteliotrópico canino es una neoplasia hematopoyética que afecta principalmente pacientes geriátricos y representa solo el 1% de tumores cutáneos en caninos, pero es uno de los más agresivos por su capacidad metastásica. Por sus manifestaciones similares a otras dermatopatías pasa desapercibido y así es subdiagnosticado. Se caracteriza por la infiltración de células linfoides T tumorales con tropismo por la epidermis y sus anexos. Al ser una patología poco común, del presente documento hace una revisión exhaustiva de la literatura, enfocándose en aspectos clínico-patológicos, diagnóstico y tratamientos, con un énfasis especial en los hallazgos más relevantes de los últimos 10 años. La información colectada de distintos autores permitió identificar concordancias y discrepancias sobre esta enfermedad. Se concluye que el linfoma cutáneo epiteliotrópico canino es una condición que al no ser diagnosticada de manera temprana compromete la salud de los pacientes, también se evidencia la importancia de

hacer un tratamiento individual y acorde al progreso de la enfermedad, mejorando la calidad de vida del paciente y su tutor.

Palabras Claves

Linfoma cutáneo epiteliotrópico, canino, tratamiento, diagnóstico, geriátrico, epidermis, células linfoides, neoplasia.

Abstract

Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma is a hematopoietic neoplasm that affects geriatric patients and represents only 1% of cutaneous tumors in dogs, but it is one of the most aggressive due to its metastatic potential. Due to its manifestations similar to other dermatopathies, it goes unnoticed and is therefore underdiagnosed. It is characterized by the infiltration of tumor T lymphoid cells with tropism for the epidermis and its appendages. As this is an uncommon pathology, this document makes an exhaustive review of the literature, focusing on clinical-pathological aspects, diagnosis and treatments, with special emphasis on the most relevant findings of the last 10 years. The information collected from various authors allowed to identify agreements and discrepancies regarding this disease. It was concluded that canine cutaneous epitheliotropic lymphoma is a condition that, if is not diagnosed early, compromises the health of patients. The importance of an individualized treatment based on the disease's progression, improving the quality of life for the patient and their caregiver.

Key Words

Epitheliotropic cutaneous lymphoma, canine, treatment, diagnosis, geriatric, epidermis, lymphoid cells, neoplasia.

Marco de Referencia

Linfoma

El linfoma o linfosarcoma son tumores altamente malignos de los tejidos linfoides (ganglios linfáticos, hígado, bazo y los agregados linfoides asociados a las mucosas), los cuales tienen origen en las células B, células T o células T N/K (Pérez et al., 2018).). Esta neoplasia se clasifica según su ubicación anatómica como multicéntrico, cutáneo, digestivo y extranodular, los signos clínicos suelen ser inciertos ya que dependerán de la zona afectada y la extensión que este tenga (Ribeiro et al., 2015).

Es la neoplasia hematopoyética más común en los perros (90%) aunque representa solamente el 5 a 7% de todos los tumores en caninos. Puede ser diagnosticada a cualquier edad, pero aparece mayormente en edades entre los 6 y 7 años. No se ha reportado una predisposición de sexo, pero si se evidencia una mayor incidencia racial en San bernardo, Golden retriever, Airedale terrier, Bullmastiff, Bulldog inglés, Labrador retriever, Bóxer, Cocker spaniel, Scottish terrier, Rottweiler, y Basset hound (Zandvliet, 2016).

Epidermis

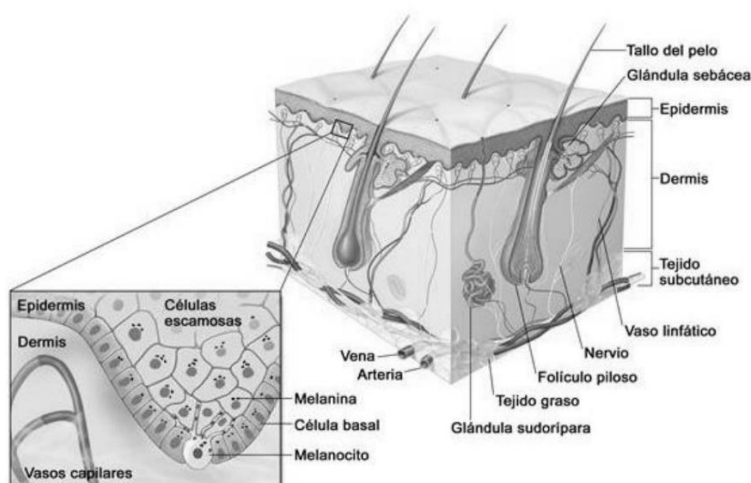
La piel está compuesta por 3 capas (Fig. 1), las cuales son epidermis, dermis e hipodermis también llamada tejido subcutáneo (Ceino et al., 2021).

La epidermis es la capa más externa de la piel (Fig. 1), la cual presenta 4 tipos celulares en ella que son: los queratinocitos organizados como un epitelio estratificado plano, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. El epitelio estratificado se divide en 5 estratos: basal, espinoso, granuloso, lúcido y corneo; se encuentra en constante renovación y

no posee vasos sanguíneos ni linfáticos, separada de la dermis por la membrana basal hecha de tejido conectivo (Salgado et al., 2021). La epidermis en el perro es fina y varía entre 0.1mm a 0.5mm de grosor y suele tener dos a tres capas nucleadas, Además, presenta una capa cornea formada por queratina (Ceino et al., 2021).

Figura 1.

Anatomía y capas de la piel. Distribución de las capas de la piel



Nota. Imagen recuperada de Ruiz & Ruiz., 2014.

Linfoma Cutáneo Epiteliotrópico Canino

Jean-Louis Alibert en 1806, fue el primero en describir en medicina humana el linfoma cutáneo periférico de células T no Hodgkin conocido como micosis fungoide (MF), su nombre se debe a las características de lesiones cutáneas observadas en los primeros estadios de la enfermedad, las cuales asemejan la apariencia de una infección por hongos, debido a la formación de placas eritematosas y escamosas en la piel. En 2005, un consenso de organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) y la organización mundial de la salud (WHO), establecieron por primera vez una clasificación para los linfomas cutáneos

primarios. Esta clasificación representó un avance significativo al proporcionar un orden necesario para este grupo heterogéneo de patologías (Karamanou et al., 2014; Willemze et al., 2019).

El LCE es una patología que aparece de manera repentina en piel y mucosas, afectando en su mayoría a pacientes de edad avanzada, sin evidenciar una predisposición por raza o género en caninos y felinos (Roldán, 2017). Es una neoplasia de células linfoides T malignas, que presenta un tropismo directo por las estructuras epidérmicas y anexos de perros y gatos (Azuma et al., 2022).

La expresión clínica del LCEC suele ser pleomórfica y tiende a imitar diferentes dermatopatías como la dermatitis atópica, dermatofitosis, piodermas y en la práctica clínica la que presenta un mayor pleomorfismo es la alergia alimenticia cutánea (Rondelli et al., 2015). Se ha reportado que algunas razas podrían estar predispuestas a desarrollar esta patología como por ejemplo los cocker spaniel y los boxer (Rook, 2019; Silva, 2023).

Aunque el LCEC representa el 1% de las neoplasias cutáneas en caninos (Gonçalves et al., 2018), el pronóstico de esta enfermedad es devastador dada su agresividad. El tiempo promedio de vida de estos pacientes oscila entre días, semanas y en el mejor de los casos hasta cinco años posteriores al diagnóstico. La respuesta a la quimioterapia suele ser escasa y la enfermedad progresa pese al tratamiento que se esté realizando (Dettwiler et al., 2023).

Esta patología en caninos y humanos tiende a ser muy parecida, pero son diferenciadas clínicas y fenotípicamente. En la medicina veterinaria se han utilizado criterios de la literatura humana para clasificarlo en 3 subformas como lo son: la micosis fungoide (MF), la reticulosis pagetoide (PR) y el síndrome sézary (SS); sin embargo, la PR y SS, han sido reportadas y documentadas en medicina veterinaria en muy pocas ocasiones (Pye, 2023). La clasificación es

importante al momento de establecer el comportamiento y pronóstico de la enfermedad que puede variar de indolente (PR localizada), a intermedio (MF) y agresivo (SS) (Roldán, 2017).

El análisis de los mecanismos patogénicos asociados al desarrollo del LCEC es esencial para comprender mejor los factores subyacentes que contribuyen a su aparición y progresión. Esto proporcionará una base para el diseño del protocolo diagnóstico, que incluye técnicas como citología, histopatología e inmunohistoquímica, lo cual permitirá identificar de forma temprana y precisa la enfermedad (Pye, 2023). Lo anterior, permitirá implementar tratamientos acertados, favorecerá el pronóstico y la calidad de vida de los caninos afectados y sus tutores, ya que de alguna forma se podría mitigar el dolor y el malestar asociados con la enfermedad (Rook, 2019).

Métodos y Técnicas de Trabajo

La búsqueda se realizó por medio de bases de datos como Scopus, Pubmed, Science Direct, Web of Science, Scielo y Google académico. Se incluyeron documentos en inglés, portugués y español, utilizando las siguientes palabras clave y operadores booleanos:

1. Canino - canine
2. Linfoma cutáneo epiteliotrópico– Epitheliotropic cutaneous lymphoma
3. Patogénesis - pathogenesis
4. Signos clínicos – clinical signs
5. Diagnóstico - diagnosis
6. Histopatología - Histopathology
7. Tratamiento – treatment
8. 1 and 2
9. 1 and 2 and 3
10. 1 and 2 and 4

11. 1 and 2 and 5 and

12.1 and 2 and 5 and 6 and/or

Se seleccionaron un mínimo de 25 artículos para la revisión de literatura, incluyendo investigaciones originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, relatos de caso y series de casos, en inglés, portugués o español, publicados en revistas con factor de impacto verificable en JCR y con fecha de publicación entre 2013 y 2025.

Se excluyeron artículos que no se ajustaron a los tipos de publicación establecidas en los criterios de inclusión (investigaciones originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, relatos de caso y series de casos), que no hayan sido publicados en revistas con factor de impacto verificable y/o que hayan sido publicados antes del año 2013.

La información obtenida de los artículos filtrados y seleccionados a través de estos criterios se analizó y organizó para generar la revisión de literatura, abarcando los aspectos propuestos de la enfermedad, para dar respuesta a los objetivos planteados.

Revisión Sistemática y Analítica

Características Clínico-patológicas del LCEC

Etiología y Patogénesis

El linfoma cutáneo canino se clasifica histológicamente en formas epitelitrópica y no epitelitrópica. El LCEC es una enfermedad poco común, siendo el 1% de tumores cutáneos en caninos, por lo cual su etiología y patogenia aún no están claras. Esta se caracteriza por la mutación e infiltración de linfocitos T de memoria en la epidermis y sus estructuras anexas (folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas apocrinas), siendo los fenotipos CD3+ y CD4-/CD8+ los más expresados (Pye, 2023). La proteína CD3 es un marcador de células T y en su mayoría se expresa en los linfomas de células T/NK maduras, a excepción al

linfoma anaplásico de células grandes, mientras que el CD20 es un marcador de células B que se expresa en la mayoría de los linfomas de células B (Cho, 2022). En el LCEC se evidencia una prevalencia mixta de CD3 y CD20+ (Ewing et al., 2019), las cuales podrían derivar del subconjunto de las células T periféricas normales. Así mismo, el LCEC puede originarse en las células T CD8 $\alpha\beta$ o en las células T CD8 y este también podría presentar coexpresión de CD20 (Brachelente et al., 2016).

Algunas hipótesis sobre el origen de la mutación incluyen virus como el de la leucemia en los felinos y en caninos una posible inflamación crónica como la dermatitis (Roldán, 2017; Torres et al., 2020). La excitación y cronicidad causada por antígenos ambientales persistentes o fallas en las funciones de las células de Langerhans podrían desencadenar una producción de poblaciones de células T neoplásicas en la piel. Por tal motivo, pacientes con historial de dermatitis atópica deben ser abordados de forma minuciosa, por presentar mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a futuro (Araújo et al., 2017; Gerber et al., 2021).

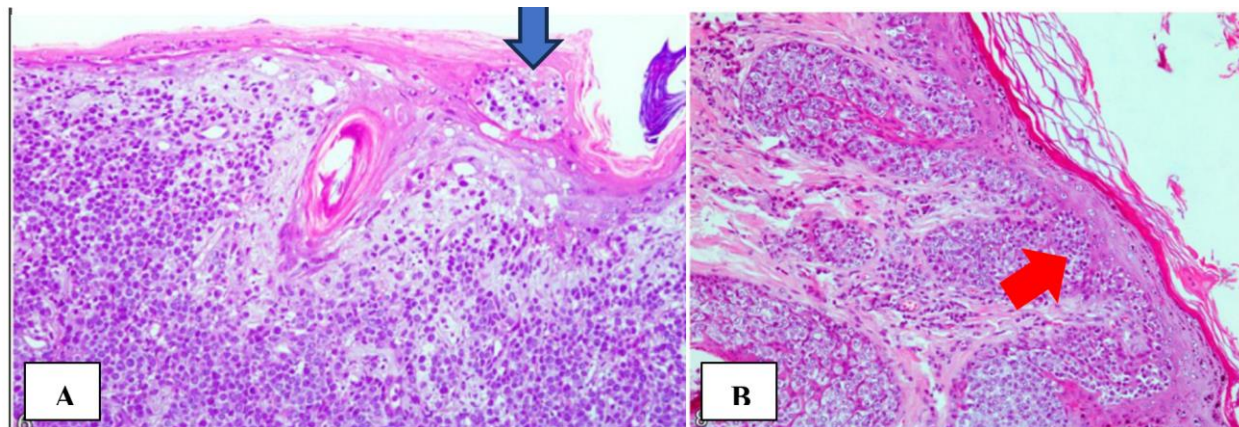
Al momento de presentarse una alteración en la división celular de los linfocitos, las células T atípicas expresan receptores cutáneos, las cuales son de vital importancia para la exocitosis de los linfocitos en la piel y estos se adhieren a los queratinocitos epidérmicos y a las células de Langerhans. En el LCEC los linfocitos T manifiestan altos niveles de β -integrina, por lo cual esta molécula podría ser de importancia en esta enfermedad, debido a que genera adhesión intracelular y por lo cual producir adhesión a los receptores de superficie, por esta razón tendría un rol en el epiteliotropismo identificado en esta patología (Roldán, 2017).

Morfológicamente el LCEC presenta epiteliotropismo primario de linfocitos atípicos con formación de microabscesos de Pautrier (Fig. 2A) (Kondo et al., 2019). Como consecuencia, se genera una dermatitis citotóxica inmunomediada generada por los linfocitos T, siendo esta una

reacción que se presenta cuando las células T tienen como diana los queratinocitos de la piel y los pliegues mucocutáneos (Fig. 2B) (Gerber et al., 2021).

Figura 2.

Corte histológico dermis. A) (Flecha azul) microabsceso de Pautrier. B) (Flecha roja) Linfocitos neoplásicos presentes de forma difusa en epidermis.



Nota. Adaptado de Mazaro et al., 2023.

Los factores predisponentes que pueden influir en la presentación de esta patología suelen ser genéticos, la raza, la edad (principalmente los pacientes geriátricos) y estado inmunológico (sistemas inmunológicos debilitados) (Azuma et al., 2022).

La respuesta inmune del paciente al LCE determina la gravedad del cuadro clínico. Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones para comprender mejor los mecanismos patogénicos involucrados, lo que podría conducir al desarrollo de nuevas estrategias para prevenir y tratar el LCEC (Bennett et al., 2023).

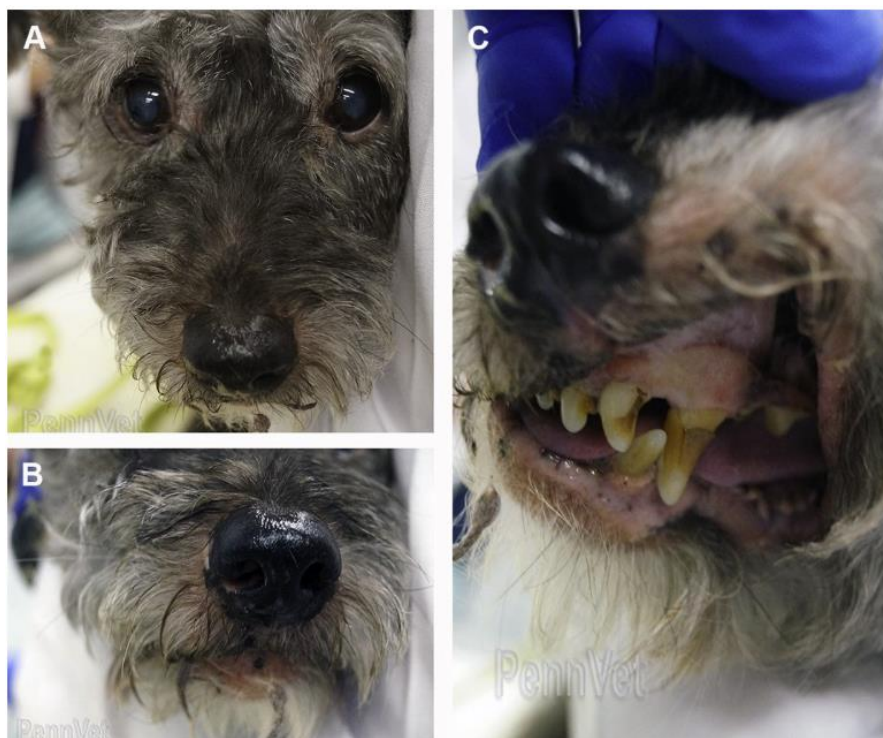
Tipo de Lesiones Cutáneas

El LCE en pequeños animales presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas que reflejan la heterogeneidad de este tipo de neoplasia. Estas manifestaciones pueden clasificarse en diferentes tipos de lesiones cutáneas que abarcan desde pápulas, placas, erosiones,

ulceras, costras, alopecia, descamación y despigmentación (Fig. 3), evidenciando la complejidad y diversidad de su presentación clínica (Pye, 2023).

Figura 3.

Paciente con lesiones cutáneas en mucosas. A) despigmentación de la mucosa periocular. B) Despigmentación del planum nasal y de los pliegues arales. C) Despigmentación de los márgenes labiales.



Nota. Imagen recuperada de Rook, 2019

En las formas iniciales del linfoma cutáneo podemos evidenciar pápulas, eritema, descamación, despigmentación, costras, erosiones y ulceras que afectan a la piel con el pelo, las membranas mucosas y los pliegues mucocutáneos. Las pápulas se manifiestan como elevaciones circunscritas en la piel que pueden variar en tamaño y coloración. Estas pueden ser eritematosas, hiperpigmentadas o incluso hipopigmentadas, lo cual puede dificultar su detección en etapas

tempranas. La presencia de pápulas puede estar asociada a un comportamiento inicialmente indolente de la enfermedad (Gerber et al., 2021).

A medida que la enfermedad progresa, es común observar la formación de placas, que se caracterizan por lesiones planas y bien delimitadas en la superficie cutánea. Estas placas pueden ser más extensas que las pápulas y tienden a afectar áreas más amplias de la piel del paciente (Fig. 4). La apariencia de estas placas puede variar desde áreas eritematosas hasta lesiones descamativas o liquenificadas, lo que refleja la diversidad en la presentación clínica del LCE (Dettwiler et al., 2023).

Figura 4.

Lesiones cutáneas. Placas en arco costal izquierdo



Nota. Imagen recuperada de Morges et al., 2014.

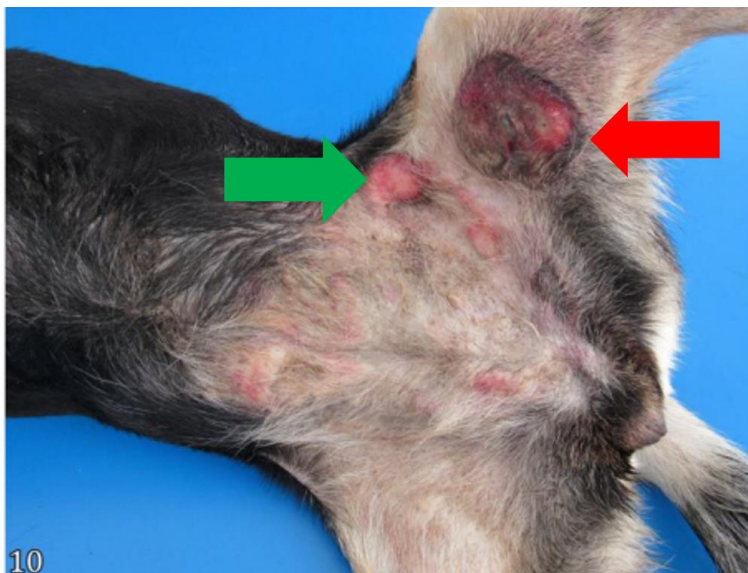
En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar nódulos subcutáneos que representan una forma más profunda de infiltración neoplásica. Estos nódulos, a diferencia de las lesiones superficiales, pueden ser palpables y estar asociados con un mayor grado de infiltración de los tejidos subyacentes. La presencia de nódulos indica una progresión

más agresiva de la enfermedad y puede tener implicaciones en el pronóstico del paciente (Rook, 2019).

Finalmente, en casos más avanzados o en lesiones de comportamiento especialmente agresivo, el LCE puede evolucionar hacia la formación de úlceras en la piel. Estas úlceras representan áreas de necrosis y destrucción tisular, lo que indica una invasión profunda y extensa del tejido por parte de las células neoplásicas (Figs. 5 y 6). Las úlceras suelen ser dolorosas y pueden estar asociadas con signos de infección secundaria, lo que puede complicar aún más el manejo clínico de estos casos (Lam, 2021).

Figura 5.

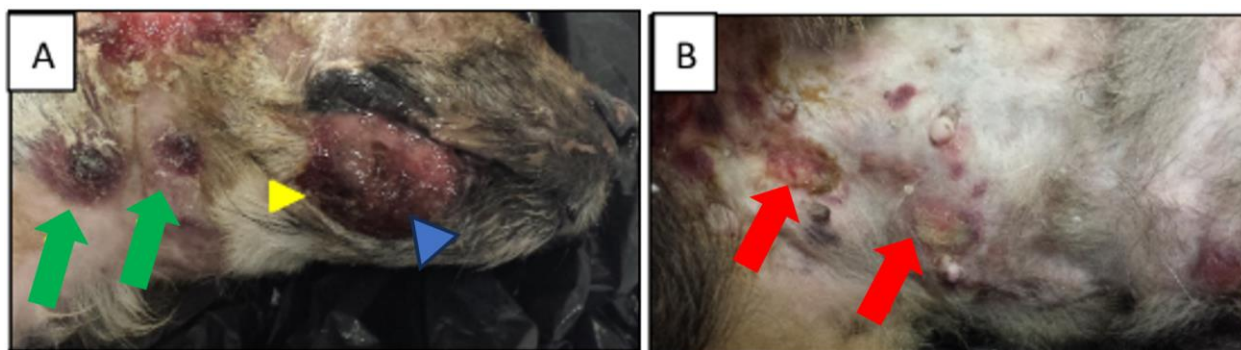
Lesiones cutáneas. (Flecha verde) Placa en región inguinal. (Flecha roja) Nódulo ulcerado en cara interna del miembro posterior izquierdo.



Nota. Imagen recuperada de Mazaro et al., 2023.

Figura 6.

Lesiones cutáneas. A). Lesiones nodulares en cara y cuello. (flechas verdes) costras en nódulos eritematosos; (punta de flecha azul) placa ulcerada. B). lesiones en abdomen. (flechas rojas) placas con exudado sero-sanguinolento.



Nota. Imagen recuperada de Araújo et al., 2017.

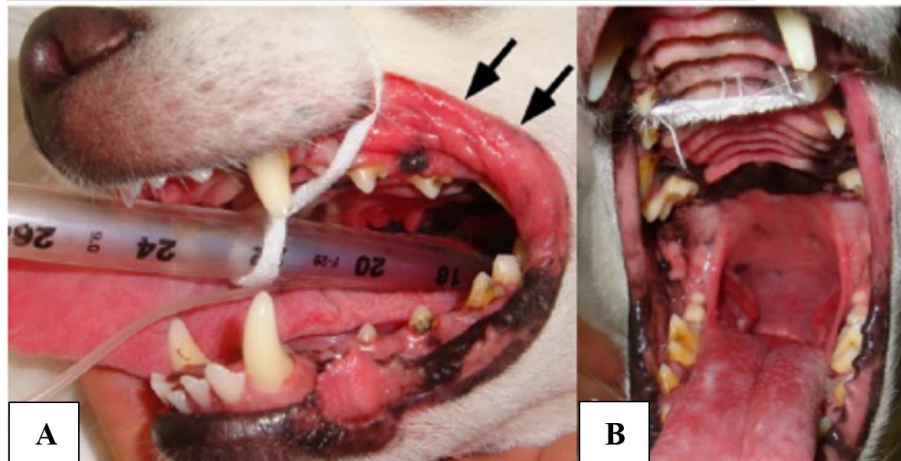
Ubicaciones Predilectas

El LCE en pequeños animales exhibe una predilección particular por ciertas áreas anatómicas, lo cual tiene implicaciones significativas en su diagnóstico y manejo clínico. A pesar de que puede surgir en cualquier parte del cuerpo, este tipo de neoplasia tiende a manifestarse con mayor frecuencia en regiones mucocutáneas (Fig. 7A), e internamente en la cavidad oral (Fig. 7B) donde se presenta un ambiente propicio para su desarrollo (Azuma et al., 2022).

Figura 7.

Lesiones en mucosa oral. A) (flechas negras) Inflamación y úlceras de la unión mucocutánea oral.

B) úlceras y eritema de la mucosa lingual y velar.



Nota. Imagen tomada de Mineshige et al., 2016.

El abdomen es una de las áreas más propensas para la aparición del LCE, debido a su mayor densidad de anexos cutáneos y pliegues, lo que proporciona un ambiente propicio para la proliferación de células neoplásicas. En esta región, es común encontrar lesiones de tipo pápula-placas o incluso nódulos subcutáneos (Fig. 8) (Gerber et al., 2021).

Figura 8.

Lesiones cutáneas en abdomen ventral y zona inguinal. Lesión alopécica eritematosa con presencia de costras y úlceras.



Nota. Imagen tomada de Bonnet et al., 2019.

Los miembros, tanto anteriores como posteriores, también se encuentran entre las ubicaciones preferenciales para el desarrollo del LCE. La exposición constante a factores ambientales y la actividad locomotora de los animales pueden influir en la mayor incidencia de lesiones cutáneas en estas áreas. Se pueden observar pápulas, placas o incluso nódulos a lo largo de las extremidades, lo que resalta la importancia de una evaluación detallada en esta región (Rook, 2019).

La cabeza, particularmente el área periocular, es otra ubicación que tiende a ser afectada por el LCE. La piel alrededor de los ojos y las orejas presenta características específicas que pueden predisponer al desarrollo de lesiones neoplásicas. La presencia de pápulas, placas o incluso úlceras en esta región debe ser evaluada minuciosamente, ya que puede ser indicativa de la presencia de LCE (Azuma et al., 2022).

La predilección del LCE por áreas mucocutáneas (Fig. 9) subraya la importancia de una evaluación clínica exhaustiva en estas regiones durante el examen dermatológico de los pacientes. Esta característica clínica, combinada con otros hallazgos como el tipo de lesiones y su distribución (Fig. 9), puede proporcionar pistas cruciales para el diagnóstico y posterior manejo terapéutico de esta enfermedad. Por lo tanto, es esencial que los profesionales veterinarios estén alerta a esta predilección anatómica al evaluar pacientes con sospecha de LCE (Morges et al., 2014).

Figura 9.

Lesiones pliegue mucocutáneo y cuello. Lesiones cutáneas ulceradas en el cuello y en el labio superior derecho.



Nota. Tomado de Silva, et al., 2023.

Comportamiento Clínico

El LCE en pequeños animales se caracteriza por un comportamiento clínico altamente heterogéneo, manifestándose en una amplia variedad de formas. Esta diversidad de presentaciones clínicas añade complejidad al proceso de diagnóstico y tratamiento del LCE en el ámbito veterinario (Pye, 2023).

En algunos casos, se observa una progresión gradual de la enfermedad. Estos pacientes pueden exhibir una fase inicial de indolencia, donde las lesiones cutáneas pueden aparecer de manera discreta y con un crecimiento lento. Este comportamiento clínico puede llevar a un diagnóstico más tardío, ya que la naturaleza insidiosa de la enfermedad puede pasar desapercibida en las etapas iniciales. Esta evolución gradual puede ser atribuida a la capacidad del LCE para infiltrarse y proliferar de manera progresiva en los tejidos cutáneos (Bennett et al., 2023).

En contraste, otros casos de LCE muestran un comportamiento más agresivo. Estos pacientes pueden experimentar una rápida diseminación de las lesiones cutáneas, lo que puede ser indicativo de una forma más severa de la enfermedad. La rápida expansión de las lesiones puede estar asociada con una mayor tasa de replicación celular y una mayor capacidad invasiva de las células neoplásicas. Esta agresividad puede resultar en una mayor afectación del estado general del paciente y en una mayor dificultad para el manejo terapéutico (Palumbo et al., 2015).

La variabilidad en el comportamiento clínico del LCE subraya la importancia de una evaluación individualizada de cada caso. Es fundamental que los profesionales veterinarios consideren la velocidad de progresión de las lesiones, así como la presencia de signos sistémicos, al planificar el enfoque diagnóstico y terapéutico. Además, la comprensión de esta variabilidad clínica puede ayudar a establecer expectativas realistas con respecto al pronóstico y a la respuesta al tratamiento en pacientes afectados por el LCE (Gonçalves et al., 2018).

Diagnóstico del LCEC

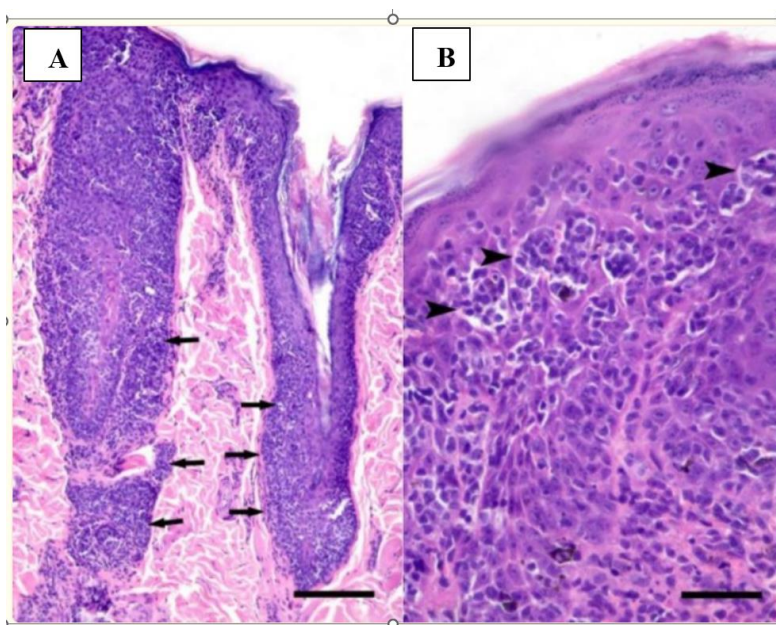
Para determinar la naturaleza agresiva del LCEC es de vital importancia que las muestras sean enviadas a patología, lo cual determina la forma, tamaño y la disposición celular de la neoplasia (Cho, 2022). El patólogo debe realizar un estudio histopatológico en donde se

confirma la presencia del LCEC, teniendo la capacidad de indicar su potencial metastásico y su agresividad (Palumbo et al., 2015). Otra técnica relevante para diagnóstico definitivo de esta enfermedad es la inmunohistoquímica para los marcadores linfoides específicos, la cual permite confirmar su origen linfocítico (Araújo et al., 2017).

La evaluación histopatológica juega un papel crucial en la confirmación diagnóstica del LCE en pequeños animales. Este procedimiento implica el examen microscópico de muestras de biopsia cutánea obtenidas de las lesiones en la piel de los pacientes afectados. Uno de los hallazgos característicos en la evaluación histopatológica del LCE es la presencia de una infiltración dérmica de células linfoides atípicas (Fig. 10) (Bonnet et al., 2019).

Figura 10.

Corte histológico de biopsia de dermis. Corte histológico de biopsia de piel con linfoma cutáneo epiteliotrópico. A) (flechas negras) infiltración de linfocitos tumorales con un patrón liquenoide y un notorio epiteliotropismo. B) (puntas de flecha) células neoplásicas redondas de aspecto linfoide las cuales forman nidos de queratinocitos en la epidermis.



Nota. Imagen tomada de Bonnet et al., 2019.

Estas células muestran características distintivas que las diferencian de las células normales presentes en la piel. Es común observar una mayor densidad de células linfoides en las capas profundas de la dermis, lo que indica una proliferación localizada (Gerber et al., 2021).

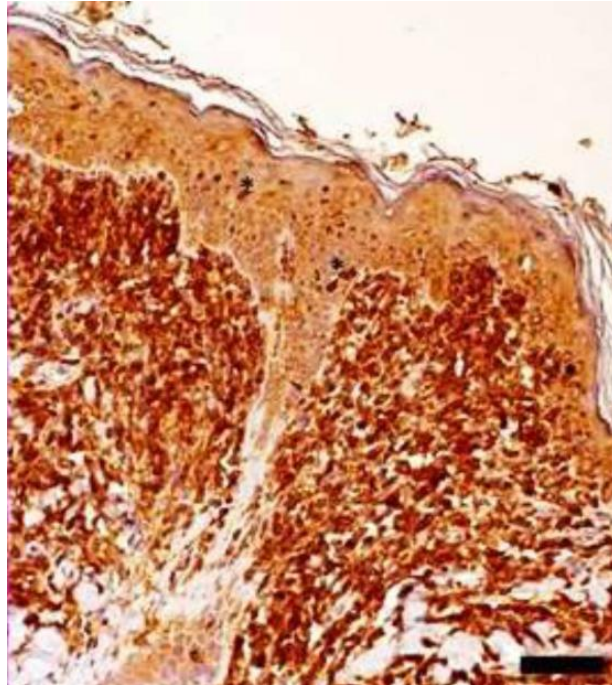
Además de la infiltración dérmica, las células linfoides atípicas pueden presentar alteraciones en su morfología y organización celular, lo que sugiere una proliferación neoplásica y es crucial para el diagnóstico preciso del LCE. El patólogo examina detenidamente la forma, tamaño y disposición de estas células, proporcionando información valiosa para determinar la naturaleza maligna de la lesión (Pye, 2023).

La evaluación histopatológica no solo confirma la presencia de LCE, sino que también puede proporcionar información sobre el grado de agresividad de la enfermedad y el potencial de metástasis. Por lo tanto, es un componente esencial en la planificación del enfoque terapéutico y en la formulación de un pronóstico preciso para el paciente (Palumbo et al., 2015).

La técnica de inmunohistoquímica para marcadores linfoides específicos, como CD3 (Fig. 11) y CD79a, desempeña un papel fundamental en el proceso diagnóstico del LCE en pequeños animales. Esta metodología avanzada permite confirmar el origen linfocítico de las células tumorales, lo cual es crucial para establecer un diagnóstico definitivo (Araújo et al., 2017).

Figura 11.

Corte histológico de dermis con inmunohistoquímica. Lesión en la epidermis y dermis con presencia de linfocitos, antígeno CD3 positivo.

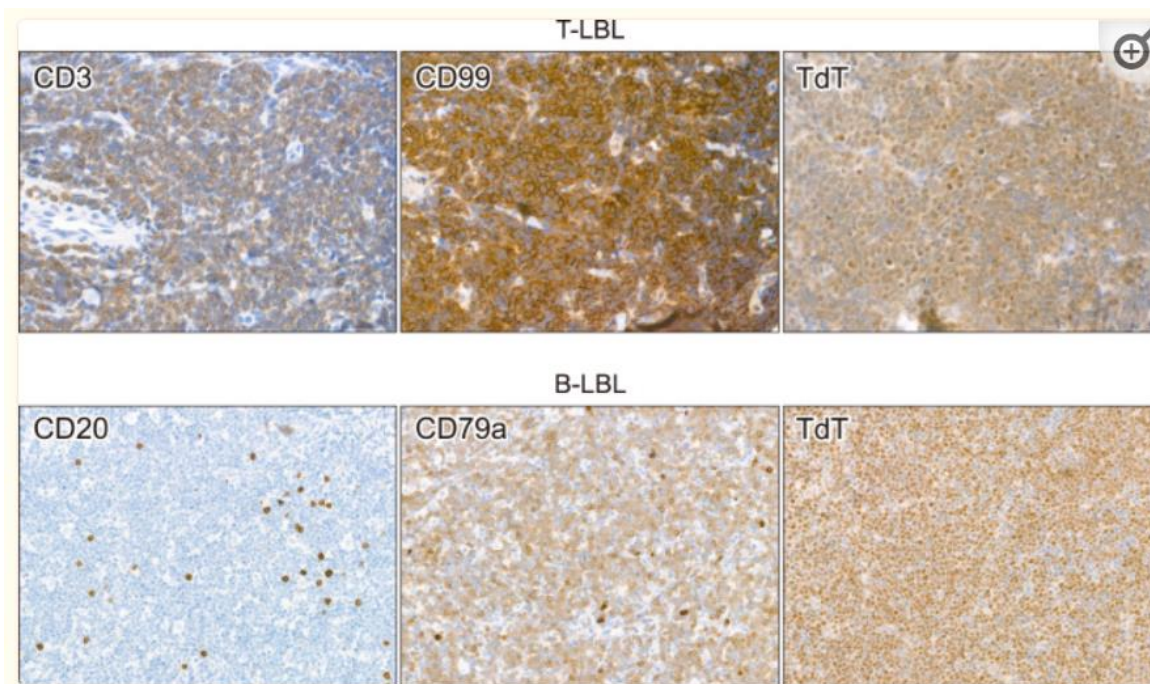


Nota. Imagen tomada de Palumbo et al., 2015.

El CD3 es un marcador presente en la superficie de los linfocitos T, mientras que CD79a es específico de los linfocitos B. La utilización de estos marcadores en la técnica de inmunohistoquímica permite identificar y distinguir con precisión las poblaciones de células linfoides presentes en las muestras de biopsia cutánea. Esto es de suma importancia, dado que el LCE puede presentar una variabilidad de características histológicas, y la distinción entre linfocitos T y B es esencial para determinar el subtipo del linfoma y guiar el enfoque terapéutico (Fig. 12) (Cho, 2022).

Figura 12.

Corte histológico de dermis con inmunohistoquímica. Tinción con inmunohistoquímica de una variedad de linfomas difusos de células B grandes.



Nota. Imagen tomada de Cho, 2022.

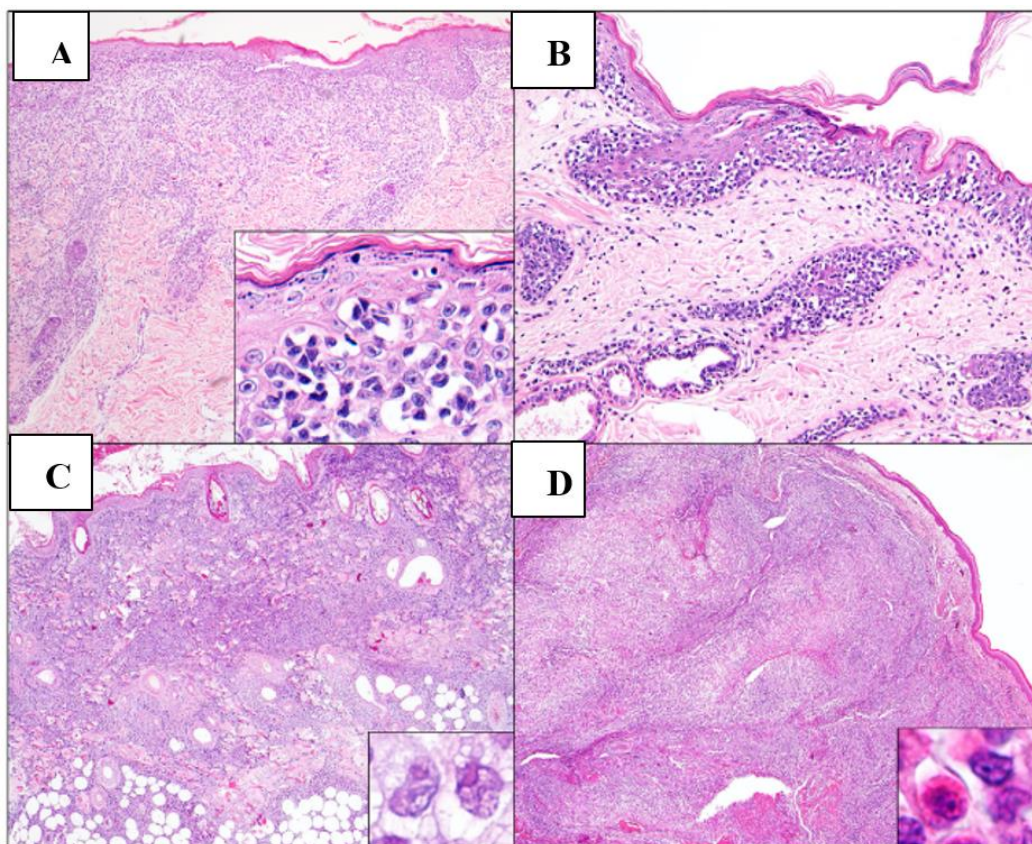
Clasificación y Grados del LCEC

Subtipos Histológicos

El LCE abarca variantes histológicas (Fig. 13), incluyendo la variante pagetoide y granulomatosa, cada una con características específicas. Los subtipos histológicos del LCE ofrecen una comprensión más detallada de esta enfermedad. La variante pagetoide se caracteriza por la presencia de células atípicas en la epidermis, con un aspecto similar a las células de Paget (Pye, 2023).

Figura 13.

Corte histopatológico. A) Micosis fungoide, se evidencian linfocitos tumorales con citoplasma claro y un núcleo de tamaño mediano con una infiltración en dermis y epidermis. En el recuadro se observan microabscesos Pautrier, caracterizado por infiltración de linfocitos neoplásicos en la epidermis. B) Reticulosis pagetoide, infiltración de linfocitos neoplásicos con poco citoplasma y un núcleo pequeño el cual se limita en la epidermis. C) Linfoma anaplásico de células T grandes en el cual se evidencia linfocitos tumorales el cual contiene un núcleo grande y se nota una marcada atipia y anisocitosis, en el recuadro se observa infiltración de células en la dermis. D) Linfoma periférico de células T, infiltración de linfocitos neoplásicos con un núcleo de tamaño pequeño a mediano, con una infiltración en la dermis junto con células inflamatorias como eosinófilos y macrófagos.



Nota. Imagen tomada de Azuma et al., 2022.

Por otro lado, la variante granulomatosa exhibe una marcada respuesta inflamatoria, con acumulación de histiocitos y células gigantes multinucleadas. Estas diferencias en la presentación histológica tienen implicaciones clínicas significativas, ya que pueden influir en la elección del tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad. Es esencial reconocer y diferenciar estos subtipos para un abordaje terapéutico adecuado y una mejor gestión de los casos clínicos de LCE en pequeños animales (Azuma et al., 2022).

Grados de Diferenciación

El grado de diferenciación celular puede variar, desde bien diferenciado hasta altamente anaplásico, lo que influye en el comportamiento biológico y la respuesta al tratamiento. LCE presenta una amplia gama de diferenciación celular, desde casos bien diferenciados con características celulares relativamente normales hasta formas altamente anaplásicas, donde las células muestran una notable anormalidad y pleomorfismo (Bennett et al., 2023).

Esta variabilidad en el grado de diferenciación celular no solo influye en la presentación clínica de la enfermedad, sino que también tiene repercusiones significativas en su comportamiento biológico y en la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, se ha observado que los casos altamente anaplásicos tienden a mostrar un comportamiento más agresivo y una mayor resistencia a las terapias convencionales, lo que puede complicar su manejo clínico (Dettwiler et al., 2023).

Por otro lado, los casos bien diferenciados pueden presentar un curso clínico menos agresivo y una mayor sensibilidad a ciertas modalidades terapéuticas. Por lo tanto, la evaluación del grado de diferenciación celular se convierte en un factor crucial para la estratificación de pacientes y la formulación de un plan terapéutico individualizado y efectivo para cada caso de LCE en pequeños animales (Pinello et al., 2017).

Tratamiento del LCEC

Enfoques Terapéuticos

El LCE en pequeños animales involucra una variedad de opciones que deben ser cuidadosamente consideradas en función de las características clínicas y el estadio de la enfermedad. En la terapia médica se emplean fármacos como el oclacitinib, lokivetmab, isotretinoína y lomustina, acompañada con corticoesteroides (Laprais et al., 2017; Aslan et al., 2021). También incluye la administración de quimioterapia y agentes inmunomoduladores, se utiliza comúnmente para tratar casos de LCE más avanzados o aquellos con diseminación sistémica. Estos agentes buscan inhibir la proliferación de las células neoplásicas y estimular la respuesta inmunológica del organismo contra el tumor (Roldán, 2017).

Por otro lado, el tratamiento local, que comprende la cirugía y la radioterapia, se centra en la eliminación o reducción del tumor a nivel localizado. La cirugía es especialmente efectiva en lesiones superficiales y bien delimitadas, mientras que la radioterapia se utiliza para el control local en casos de LCE más invasivos o cuando la cirugía no es factible. En algunos casos, se implementan terapias combinadas que integran tanto enfoques médicos como locales para maximizar la eficacia del tratamiento y mejorar el pronóstico del paciente (Pye, 2023).

Consideraciones Terapéuticas

La selección del tratamiento para el LCE en pequeños animales se fundamenta en una evaluación metódica de diversos factores clínicos que inciden en la progresión y manejo de la enfermedad. La extensión de la enfermedad, determinada por el tamaño y distribución de las lesiones cutáneas, así como la posible presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales u órganos distantes, juega un papel central en la determinación del enfoque terapéutico (Gerber et al., 2021).

En casos de LCE más avanzados con diseminación sistémica, la terapia médica, que incluye quimioterapia y agentes inmunomoduladores, puede ser la opción preferida para abordar la carga tumoral en todo el organismo. Además, el estado general del paciente, que involucra aspectos como el rendimiento físico, el apetito y la tolerancia al tratamiento, es crucial en la toma de decisiones terapéuticas. Pacientes con un buen estado general pueden beneficiarse de terapias más agresivas, mientras que aquellos con una condición comprometida pueden requerir ajustes en el plan de tratamiento y un monitoreo más cercano (Mineshige et al., 2016).

Es crucial destacar que la evaluación completa de los factores clínicos debe ser llevada a cabo por un equipo veterinario experimentado, teniendo en cuenta el contexto único de cada caso. La toma de decisiones terapéuticas precisas y personalizadas es fundamental para maximizar la eficacia del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente afectado. La monitorización clínica constante y la adaptación del plan terapéutico según la evolución del cuadro clínico son aspectos cruciales para garantizar el mejor pronóstico posible en cada situación (Azuma et al., 2022).

Análisis Bibliográfico

Según las últimas publicaciones sobre el LCEC, varios autores citados en el marco teórico como Pye (2023) y Bennett et al. (2023) concuerdan que esta patología suele presentarse en tan solo el 1% de los tumores cutáneos en perros y gatos, caracterizándose por la infiltración de linfocitos T neoplásicos, con tropismo por la epidermis y sus anexos como el folículo piloso, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas y pliegues mucocutáneos.

Los caninos que presentan esta patología son comúnmente pacientes geriátricos y sin predisposición de raza o género, aunque Rook (2019) y Silva (2023) mencionan una mayor predisposición en las razas Cocker Spaniel, Basset Hound, San Bernardo, Golden Retriever,

Scottish Terrier, Airedale Terrier, Bulldog y los Boxer. Palumbo et al. en 2015 hicieron un reporte de caso de LCE en una paciente de raza Boxer de 8 años y Gerber et al. en 2021 publicaron una investigación en la cual fueron analizados 20 pacientes de distintas razas, de las cuales 1 era Boxer y 3 eran Cocker Spaniel.

Por otro lado, como se menciona en el párrafo anterior, aunque no se evidencia una predisposición de género, algunos autores reportan una mayor concurrencia del LCEC en hembras que en machos (Chan et al., 2018; Dettwiler et al., 2023; Mazaro et al., 2023).

Las presentaciones clínicas del LCEC pueden variar según el lugar anatómico afectado, teniendo un origen primario o siendo parte de una manifestación multicéntrica de un linfoma (Dettwiler et al., 2023; Küster Pufal , 2023).

Diversos autores coinciden en que el LCEC es una patología heterogénea, con múltiples manifestaciones clínicas. Conforme la enfermedad avanza, los signos se intensifican, afectando de manera progresiva la salud y calidad de vida del paciente. Las lesiones cutáneas iniciales pueden ir desde pápulas, despigmentación, erosiones, costras, alopecia, descamación y eritema, y ya en fases muy avanzadas, placas, úlceras y nodulaciones, que se evidencian en los pliegues mucocutáneos, abdomen, extremidades, área periocular, orejas y/ o cabeza (Morges et al., 2014; Rondelli et al., 2015; Chan et al., 2018; Rook, 2019; Gerber et al., 2021; Azuma et al., 2022; Bennett et al., 2023; Mazaro et al., 2023).

Como citan Gerber et al. en su artículo de 2021, varios autores concuerdan en que aún no se encuentra bien descrita esta enfermedad, por lo cual su patogénesis y etiología son poco claras. Sin embargo, Araújo et al. (2017) reportaron que una posible causa o factor de riesgo podría ser la sobre estimulación persistente de los linfocitos T como ocurre en la dermatitis atópica.

Según Thankachan et al. (2023), la clasificación europea-americana revisada de neoplasias linfoides (REAL), subclasifica tres formas de LCEC: la reticulosis pagetoide (PR), caracterizada por linfocitos neoplásicos dentro de la epidermis y sus anexos; la micosis fungoide (MF), en la que los linfocitos neoplásicos infiltran la epidermis, dermis y anexos, y el síndrome de Sézary (SS), que combina la micosis fungoide con leucemia. Pye (2023) también menciona esta clasificación en su artículo, pero señala que los casos de SS y PR son raramente reportados en medicina veterinaria. Esta diferencia se debe a que la patología presenta variaciones inmunofenotípicas entre humanos y caninos: mientras que en los caninos predomina la presencia de células T citotóxicas CD8+ con expresión de los marcadores de superficie CD3 y CD8, en humanos se observan principalmente células con marcadores CD3 y CD4.

Por otro lado, para lograr un diagnóstico temprano efectivo que ayude a la detección precisa del LCEC es importante realizar citología, histopatología e inmunohistoquímica. La citología es un examen que indica la presencia de celularidad como por ejemplo células redondas, lo que sugeriría un tumor hemolinfopoyético, guiando a un posible diagnóstico. Esta técnica debe ser complementada con las otras pruebas mencionadas anteriormente para tener un diagnóstico definitivo (Roldán, 2017; Chan et al., 2018; Rook, 2019; Pye, 2023).

Para lograr un diagnóstico definitivo, la histopatología e inmunohistoquímica son las pruebas de elección. En la histología (Pye, 2023) se evidenciará infiltración de linfocitos T neoplásicos los cuales presentan un tropismo por el epitelio de la epidermis o mucosa, así como estructuras anexas como es la pared folicular. Gerber et al. (2021) refieren como un hallazgo patognomónico los microabscesos de Pautrier, y Pye (2023) indica que en el 70 % de casos de LCEC se evidencia una proliferación de linfocitos neoplásicos en las glándulas sudoríparas apocrinas.

En la prueba de inmunohistoquímica se expresarán los marcadores linfoides específicos como CD3+ y CD79a permitiendo confirmar el origen linfocítico de las células tumorales según Araújo et al. (2017), aunque Kondo et al., (2019) refiere que los fenotipos más comunes y expresados son CD3+, CD8+ y CD4-.

Con relación al tratamiento se reporta la importancia de clasificar el estadio del LCEC en el que se encuentra el paciente, la presentación clínica, el tiempo de evolución y las características. Por lo cual, cada tratamiento deberá ser personalizado, realizando desde un manejo clínico, farmacológico, quimioterapéutico, quirúrgico, radioterapéutico y hasta inmunomodulador. También se puede realizar una terapéutica mixta como, por ejemplo, quimioterapia acompañada con glucocorticoides, como reportan Mineshige et al. (2016).

El pronóstico que tiene esta patología generalmente es malo, pero como mencionan Dettwiler et al. (2023) y Chan et al. (2018), esto también dependerá de la zona de localización y la respuesta que tenga al tratamiento. Los tiempos de supervivencia reportados varían desde semanas hasta 5 años. Pacientes que presenten lesiones únicamente en la mucosa oral y en las uniones mucocutáneas tienen un pronóstico más positivo que aquellos que evidencian lesiones epiteliales. Los caninos con una sola lesión tuvieron una supervivencia media de 849 días en comparación con aquellos que presentaban múltiples lesiones, con solo 241 días. Azuma et al., (2022) sugieren que un criterio para establecer estadios avanzados de la enfermedad y por ende mal pronóstico, es evidenciar linfocitos atípicos en sangre periférica y trombocitopenia.

Conclusiones y Recomendaciones

El LCEC es una patología que sigue en investigación, ya que actualmente existen muchos vacíos frente a su etiología y patogénesis. A pesar de que se mencionan algunas posibles causas y factores predisponentes, se debe profundizar más en su investigación para así lograr prolongar

la calidad de vida de los pacientes que presenten esta enfermedad tan poco común, pero con un mal pronóstico.

Esta patología en ocasiones no es considerada como un diagnóstico diferencial en pacientes con lesiones cutáneas, debido a que solo se presenta en el 1% de tumores cutáneos en caninos y sus presentaciones clínicas son compatibles con otras dermatopatías, principalmente en estadios iniciales de la enfermedad. Esto lleva a un manejo incorrecto, permitiendo el avance de la enfermedad llevando incluso a una metástasis.

El clínico veterinario debe apoyarse en pruebas diagnósticas al momento de enfrentarse a cualquier tipo de dermatopatías, ya que puede ser subdiagnosticado el LCEC afectando directamente el pronóstico y la calidad de vida en los pacientes, por no ser diagnosticado de manera temprana.

En la clínica de pequeños animales se evidencia una alta casuística de pacientes con dermatitis atópica. Estos casos deben estar en chequeos constantes, ya que, en los últimos años, la literatura científica ha sugerido que podrían estar predispuestos al desarrollo de LCEC.

Se debe realizar un abordaje y manejo individual de cada paciente con LCEC, clasificando el estadio de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, las lesiones y la calidad de vida, para de esta manera elegir un tratamiento acorde a cada caso. En la clínica de pequeños animales, los médicos veterinarios tienen un flujo alto de pacientes de distintas edades y razas, y en ocasiones se pasan por alto lesiones cutáneas que quizás no generan un compromiso en la salud del paciente. Sin embargo, se debería hacer un seguimiento de esas lesiones y evaluar si responden a un tratamiento inicial, ya que, de no ser así, se debe ir más allá con pruebas diagnósticas como punciones con ajuga fina, improntas y biopsias, las cuales guiarán el manejo acorde a cada paciente, permitiendo detectar la enfermedad de una manera temprana.

Es indispensable saber hasta qué punto podemos manejar pacientes con dermatopatías y en caso de ser necesario, remitirlo con un colega especialista en dermatología, con el fin de evitar que enfermedades como el LCEC siga siendo subdiagnosticada, comprometiendo la calidad de vida del paciente y su propietario.

En el ámbito académico, se recomienda realizar un abordaje del linfoma cutáneo epiteliotrópico canino más riguroso, por su presentación clínica indolente y similitud con otras dermatopatías. Es de importancia fortalecer la formación de profesionales capaces de reconocer esta enfermedad en estadios tempranos, de esta manera lograr diagnósticos oportunos y mejores pronóstico. Además, incentivar a los estudiantes a realizar futuras investigaciones las cuales podrían enfocarse en desarrollar herramientas diagnosticas más precisas y estudiar más a profundidad posibles factores de predisposición.

Se sugiere a los médicos veterinarios llevar un registro detallado de sus pacientes con dermatitis atópica para realizar un seguimiento sistemático y concluir cuantos de ellos desarrollar linfoma cutáneo epiteliotrópico canino. Esto permitiendo generar estadísticas basadas en evidencia, determinando posibles factores de riesgo y contribuyendo a futuras investigaciones sobre esta patología. Por ende, se podrían realizar estudios comparativos en diferentes razas para así ampliar la información en medicina veterinaria.

Bibliografía

- Albertus, J. C., Duarte, A. R., Moise, A., & García, S. M. (2018). Linfoma cutáneo en el perro. *Argos: Informativo Veterinario* (198), 92-94.
- Araújo, C., Pacheco, B., Castro, J., Farias, M., & Engracia Filho, J. (2017). Epitheliotropic lymphoma with heart and kidney metastasis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* (69), 1461-1465. doi:10.1590/1678-4162-7575

- Aslan, J., Michael, S. A., & Sullivan, L. M. (2021). Treatment of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with oclacitinib: a case report. *Veterinary Dermatology*, 32(4), 398-e113. doi:10.1111/vde.12976
- Azuma, K., Ohmi, A., Koshino, Y., Tomiyasu, H., Ohno, K., Chambers, J. K., ... Tsujimoto, H. (2022). Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20(1), 118-126. doi:10.1111/vco.12752
- Bennett, P., Williamson, P., & Taylor, R. (2023). Review of Canine Lymphoma Treated with Chemotherapy—Outcomes and Prognostic Factors. *Veterinary Sciences*, 10(5), 342. doi:10.3390/vetsci10050342
- Bonnet, A. S., González, B. G., Ramírez, G., Verdú, C. P., & Jaber, J. (2019). Pemphigus erythematosus and cutaneous epitheliotropic lymphoma in a Labrador Retriever dog. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20(3), 221. doi: PMID: 31656530
- Brachelente, C., Affolter, V., Fondati, A., Porcellato, I., Sforza, M., Lepri, E., ... Bongiovanni, L. (2016). CD3 and CD20 Coexpression in a Case of Canine Cutaneous Epitheliotropic T-Cell Lymphoma (Mycosis Fungoides). *Veterinary Pathology*, 53(3), 563-566. doi:10.1177/030098581560472
- Ceino Gordillo, F., Ortiz Huaranga, X., Castro Moreno, D., Aguirre, M. J., & Reyes Rossi, A. (2021). Dermatitis infecciosas en caninos. *Biotempo*, 18(2), 253-260. doi:10.31381/biotempo. v18i2.4231
- Chan, C., Frimberger, A., & Moore, A. (2018). Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study

- of 148 cases (2003–2015). *Veterinary Dermatology*, 29(2), 154-e59.
doi:10.1111/vde.12504
- Cho, J. (2022). Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. *Blood Research*, 57(Suppl 1), 55. doi:10.5045/br.2022.2022037
- Dettwiler, M., Mauldin, E. A., & Durham, A. C. (2023). Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. *Veterinary Pathology*, 60(2), 162-171. doi:10.1177/03009858221140818
- Ewing, T., Pieper, J., & Stern, A. (2019). Prevalence of CD 20+ cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs: a retrospective analysis of 24 cases (2011–2018) in the USA. *Veterinary Dermatology*, 30(1), 51-e14. doi:10.1111/vde.12703
- Gerber, N., Brunner, M. A., Jagannathan, V., Leeb, T., Gerhards, N. M., Welle, M. M., & Dettwiler, M. (2021). Transcriptional Differences between Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Immune-Mediated Dermatoses. *Genes*, 12(2), 160. doi:10.3390/genes12020160
- Gonçalves, S. R., Torres, S. M., Alves, A. d., Gomes da Silva, M. B., Oliveira, A. d., Silva Júnior, V. A., ... Torres, M. B. (2018). Linfoma cutâneo não-epiteliotrópico em cão. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, 12(1), 22-27. doi:10.26605/medvet-v12n1-2155
- Karamanou M, Psaltopoulou T, Tsoucalas G, Androutsos G. Baron Jean-Louis Alibert (1768-1837) and the first description of mycosis fungoides. *J BUON*. 2014 Apr-Jun;19(2):585-8. PMID: 24965434
- Kondo, H., Kagawa, Y., Shirota, K., Moore, P. F., & Nagata, M. (2019). Canine non-epitheliotropic CD4-positive cutaneous T-cell lymphoma: A case report. *Veterinary Medicine and Science*, 5(2), 206-209. doi:10.1002/vms3.137

- Küster Pufal, H. P. (2023). Aspectos citológicos do linfoma cutâneo epiteliotrópico e não-epiteliotrópico canino: relato de três casos. Repositorio.ufmg.br.
- Lam, A. (2021). Cutaneous lymphoma in a Dachshund. *The Canadian Veterinary Journal*, 62(7), 771. doi:PMID: 34219791
- Laprais, a., & Olivry, t. (2017). Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. *BioMed Central Veterinary Research*, 61, p. 1–4. doi.org/10.1186/s12917-017-0978-7
- Mazaro, R. D., Lorenzetti, D. M., Leite, S. M., Masuda, K. E., Da Costa, L. D., Vasconcelos, R. O., ... Fighera, R. A. (2023). Epidemiological, anatomopathological, and immunophenotypical aspects of cutaneous lymphomas in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 43, e07124. doi:10.1590/1678-5150-PVB-7124
- Mineshige, T., Kawarai, S., Yauchi, T., Segawa, K., Neo, S., Sugahara, G., ... Shiota, K. (2016). Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with systemic dissemination in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 28(3), 327-331. doi:10.1177/1040638716637642
- Morges, M., Burton, J., Saba, C., Vail, D., Burgess, K., & Thamm, D. (2014). Phase II evaluation of VDC-1101 in canine cutaneous T-cell lymphoma. *Journal Of veterinary internal medicine*, 28(5), 1569-1574. doi:10.1111/jvim.12429
- Palumbo, M., Rossetto, V., Neto, T. R., Brandão, C., Amorim, R., Fabris, V., & Machado, L. (2015). Epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma associated with melanoma in a dog: case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* (67), 664-670. doi.org/10.1590/1678-4162-7575

- Pérez Zúñiga, J. M., Aguilar Andrade, C., Álvarez Vera, J. L., Augusto Pacheco, M., Báez Islas, P. E., Bates Martín, R. A., & Alvarado Ibarra, M. (2018). Generalidades sobre linfomas. *Revista de Hematología*, 19(4), 174-188.
- Pinello, K., Santos, M., Martins, L. L., Ribeiro, J. N., & Matos, A. d. (2017). Immunocytochemical study of canine lymphomas and its correlation with exposure to tobacco smoke. *Veterinary World*, 10(11), 1307. doi:10.14202/vetworld.2017.1307-1313
- Pye, C. (2023). Cutaneous T-cell epitheliotropic lymphoma. *The Canadian Veterinary Journal*, 64(3), 281. PMID: 36874549
- Ribeiro, R. S., Aleixo, G. S., & Andrade, L. S. (2015). Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária*, 9, 1-4,10-19.
- Roldán, W. (2017). Linfoma cutáneo epiteliotrópico canino. *Referencias para Consultorios MV*, 48, 24-27. Retrieved from *Referencias para Consultorios MV*: <https://www.researchgate.net/publication/322785794>
- Rondelli, M., Oliveira, M., Silva, F., Palacios, R., Peixoto, M., Carciofi, A., & Tinucci-Costa, M. (2015). A retrospective study of canine cutaneous food allergy at a Veterinary Teaching Hospital from Jaboticabal, São Paulo, Brazil. *Ciência Rural*, 10(1819-1825), 45. doi.org/10.1590/0103-8478cr20140440
- Rook, K. A. (2019). Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. *Clinics: Small Animal Practice*, 49(1), 67-81. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.007
- Ruiz Carrascosa, J. C., & Ruiz Villaverde, R. (2014). Sonographic features of normal skin. *Actualidad Médica*, 99(793), 9-68. doi:10.15568/am.2014.793.sp01.re02

- Salgado, M. C., & Torres, W. L. (2021). Reporte de caso: Síndrome de Ehlers-Danlos en un canino Pastor Alemán. repositorio institucional de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA).
- Silva, T. P., Filomeno, d. G., & Lenza, C. S. (2023). Linfoma cutâneo epiteliotrópico em cão da raça golden retriever (medicina veterinária). Repositório Institucional, 1 1.
- Thankachan, A., Nithin , C., Anju, S., & Harish , C. (2023). Lomustine chemotherapy of cutaneous epitheliotropic lymphoma in a beagle dog. *Journal of Indian Veterinary Association*, 21.2.
- Torres González, M., Pino Rodríguez, D., Zamora Montalvo, Y., & Matos Rodríguez, R. G. (2020). Consideraciones actuales sobre las neoplasias cutáneas en la especie canina. *Revista de Salud Animal*, 42(2), 1.
- Usuga García, A. (2019). Linfoma Canino. Revisión Literaria y Reporte de Caso Clínico. Doctoral dissertation, Corporación Universitaria Lasallista.
- Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., Berti, E., Facchetti, F., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. (2019). The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 133(16), 1703-1714. doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268
- Zandvliet, M. (2016). Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly*, 36(2), 76-104. doi:10.1080/01652176.2016.1152633