

## **Hemangiosarcoma cutáneo y demodicosis en un perro: posibles vínculos inmunopatogénicos**

### **Cutaneous hemangiosarcoma and demodicosis in a dog: potential immunopathogenic links**

Natalia Cecilia Caggiano<sup>1</sup> , Pilar Ruberto<sup>1</sup> , Melissa Salas Castrillo<sup>1</sup> , Emiliano Carut<sup>1</sup> , Mariana Alejandra Machuca<sup>1</sup> 

1. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de ciencias Veterinarias. Laboratorio de Patología Especial Veterinaria.

Correspondencia: Natalia Cecilia. Email: na\_caggiano@fcv.unlp.uba.ar - na\_caggiano@hotmail.com

#### **Resumen**

El hemangiosarcoma (HSA) es una neoplasia endotelial maligna (2% de los tumores caninos). La demodicosis canina, causada por la proliferación de *Demodex spp.* se asocia, en su forma generalizada adulta, a estados de inmunosupresión. Este trabajo describe un caso de HSA cutáneo concurrente con demodicosis generalizada en un canino Dachshund, macho, de 11 años. Se recibió en el LAPEVET de la FCV-UNLP una biopsia escisional de una masa inguinal ulcerada con linfadenomegalia. Microscópicamente se observó una neoformación dérmica, circunscripta, no encapsulada, compuesta por células fusiformes que formaban canales vasculares irregulares, con anisocitosis, anisocariosis, macrocariosis y 33 figuras mitóticas en 10 campos de 2,37 mm<sup>2</sup>. La dermis adyacente presentó folículos pilosos dilatados, con ácaros *Demodex spp.*, queratosis e infiltrado piogranulomatoso en torno a estructuras parasitarias. El linfonódulo mostró hiperplasia linfoide reactiva. Diagnóstico anatomo-patológico: HSA cutáneo con dermatitis piogranulomatosa demodéctica crónica. Este reporte subraya una posible interacción sinérgica bidireccional. El HSA pudo inducir inmunosupresión, favoreciendo la demodicosis adulta. Recíprocamente, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la inmunomodulación inducida por los ácaros, podrían influir en el microambiente y la progresión tumoral. Este reporte subraya la importancia de investigar estas interacciones neoplásico-parasitarias para mejorar diagnósticos y terapéuticas en veterinaria.

**Palabras claves:** Hemangiosarcoma cutáneo, demodicosis adulta canina, inmunosupresión, interacción parásito-neoplasia, canino.

#### **Abstract**

Hemangiosarcoma (HSA) is a malignant endothelial neoplasm (2% of canine tumors). Canine demodicosis, caused by the proliferation of *Demodex spp.* is associated, in its generalized adult form, with immunosuppression. This paper describes a case of cutaneous HSA concurrent with generalized demodicosis in an 11-year-old male Dachshund dog. An excisional biopsy of an ulcerated inguinal mass with lymphadenomegaly was received at the LAPEVET of the FCV-UNLP. Microscopically, a circumscribed, non-encapsulated dermal neoplasm was observed, composed of spindle-shaped cells forming irregular vascular channels, with anisocytosis, anisokaryosis, macrokaryosis, and 33 mitotic

figures in 10 fields of 2.37 mm<sup>2</sup>. The adjacent dermis showed dilated hair follicles with *Demodex* spp. mites, keratosis, and pyogranulomatous infiltrate surrounding parasitic structures. The lymph node showed reactive lymphoid hyperplasia. Histopathological diagnosis: Cutaneous hemangiosarcoma with chronic demodectic pyogranulomatous dermatitis. This report highlights a possible bidirectional synergistic interaction. The hemangiosarcoma may have induced immunosuppression, favoring adult demodicosis. Conversely, chronic inflammation, oxidative stress, and mite-induced immunomodulation could influence the microenvironment and tumor progression. This report underscores the importance of investigating these neoplastic-parasitic interactions to improve diagnostics and treatments in veterinary medicine.

**Keywords:** Cutaneous hemangiosarcoma, adult canine demodicosis, immunosuppression, parasite-neoplasia interaction, canine.

## Introducción

El hemangiosarcoma (HSA) es una neoplasia maligna de origen endotelial que representa alrededor del 2% de los tumores en caninos. Se observa principalmente en animales de mediana edad a mayores<sup>1</sup>. Se presenta con frecuencia como una enfermedad multicéntrica, afectando principalmente el bazo, el hígado, los pulmones y la aurícula derecha. La forma cutánea puede ser solitaria o, en raras ocasiones, una manifestación de la enfermedad multicéntrica<sup>2</sup>. El HSA cutáneo en perros se desarrolla con mayor frecuencia en la piel del abdomen ventral e inglés, en razas de pelo corto y pigmentación clara<sup>1,3</sup>.

La demodicosis canina, por su parte, es una dermatopatía común causada por la proliferación excesiva de ácaros comensales del género *Demodex* en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas<sup>4</sup>. Existen dos formas de demodicosis generalizadas: la juvenil y la adulta. La forma juvenil se presenta en perros menores de 2 años, siendo resultado de un estado de inmunodepresión por defecto de maduración o incompetencia inmunitaria específica para los ácaros. La forma adulta es más severa y menos común y está vinculada a inmunosupresión secundaria a enfermedades sistémicas subyacentes como las endocrinopatías (ej., hiperglucocorticoidismo e hipotiroidismo), la leishmaniasis y las neoplasias o al uso de fármacos inmunosupresores<sup>5</sup>.

Las células tumorales y los parásitos comparten características biológicas clave como la evasión de la vigilancia inmunológica del hospedador, la resistencia a la apoptosis y el desarrollo de estrategias para su persistencia/proliferación. De este modo dificultan su eliminación y logran su diseminación dentro de los tejidos del organismo<sup>6,7</sup>.

Existe evidencia que subraya la interacción patogénica entre las enfermedades parasitarias y la carcinogénesis, tanto en medicina humana como veterinaria. Está bien demostrado que la

infección parasitaria constituye un factor ambiental significativo en la carcinogénesis de diversas neoplasias malignas<sup>8</sup>. Los parásitos alteran la respuesta inmune del huésped, favoreciendo un ambiente propicio para el cáncer a través de diversos mecanismos como la inhibición de la inmunidad mediada por linfocitos T helper 1 (Th1), que se ve perpetuada con el aumento en la producción de citoquinas Th2; la generación de estrés oxidativo y el desarrollo de inflamación crónica<sup>9</sup>. Por otra parte, el microambiente tumoral induce la inmunosupresión, con mediadores clave como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) que pueden inhibir la respuesta inmunitaria y contrarrestar la activación y el ataque inmunitario del hospedador<sup>10</sup>. Estas similitudes en la evasión inmunológica entre células tumorales y parásitos sugieren una posible interacción sinérgica para la supervivencia de ambas entidades patológicas.

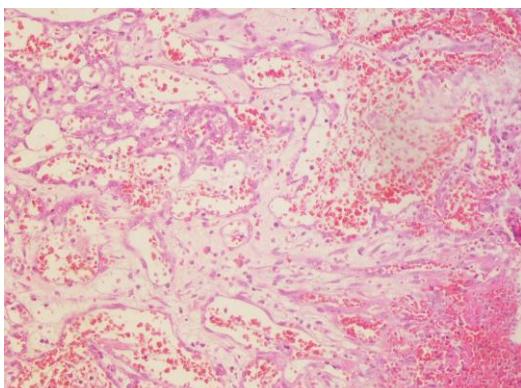
## Caso Clínico

El objetivo de este trabajo es describir y analizar un caso inusual de HSA cutáneo concurrente con demodicosis en un canino Dachshund, macho, de 11 años. Se remitió al Laboratorio de Patología Especial Veterinaria de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Nacional de La Plata (FCV-UNLP) una biopsia escisional para diagnóstico histopatológico de una masa cutánea ubicada en el canal inguinal derecho, ulcerada, firme y linfonódulo inguinal superficial ipsilateral con linfadenomegalia.

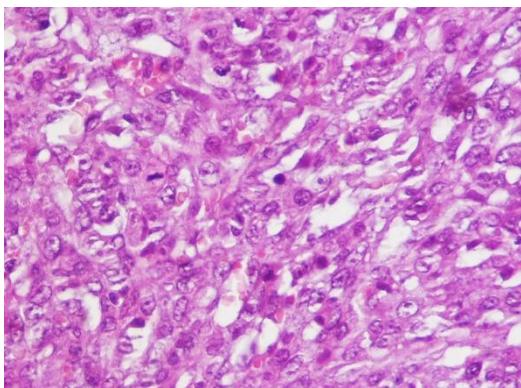
Macroscópicamente, la muestra recibida consistió en piel y tejido subcutáneo, de 10 cm de largo, por 5 cm de ancho, por 3,5 cm de espesor, que presentaba una neoformación central, nodular, de 3,5 cm, sobrelevada, de superficie irregular, ulcerada, de consistencia blanda a firme. Al corte, la masa mostraba áreas sólidas

pardo grisáceas alternadas con áreas quísticas color rojo oscuro.

Microscópicamente se observó una neoformación circunscripta, bien delimitada pero no encapsulada, que comprometía la dermis superficial, media y profunda. Estaba compuesta por células fusiformes a poligonales, que formaban hendiduras o canales vasculares irregulares, anfractuosos, con morfología cavernosa, con glóbulos rojos en su interior y, en algunas áreas, un crecimiento sólido (Figura 1). Las células presentaban citoplasma escaso a moderado, de bordes poco definidos, color rosado. El núcleo era grande, redondo, oval a pleomórfico, de cromatina laxa, con uno o varios nucléolos evidentes. Se evidenció anisocitosis, anisocariosis, macrocariosis y 33 figuras mitóticas en 10 campos de 2,37 mm<sup>2</sup> (Figura 2).

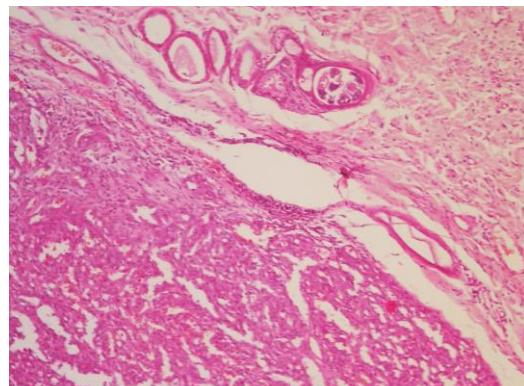


**Figura 1.** Neoformación compuesta por células fusiformes a poligonales, que forman hendiduras o canales vasculares irregulares, anfractuosos, con morfología cavernosa, con glóbulos rojos en su interior. H&E. Obj. 20x.

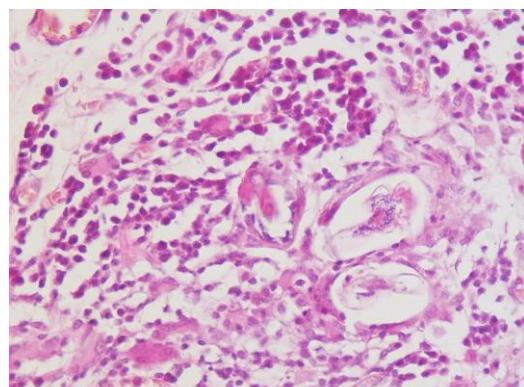


**Figura 2.** Células fusiformes a poligonales dispuestas en forma sólida. Presentan bordes poco definidos, citoplasma escaso a moderado, rosado, núcleo grande, redondo, oval a pleomórfico, de cromatina laxa, con uno o varios nucléolos evidentes. Se observa anisocitosis, anisocariosis, macrocariosis marcadas y figuras mitóticas. H&E. Obj. 40x.

Amplias áreas de necrosis con infiltrado neutrofílico. Los márgenes laterales y profundos se encontraban libres de células neoplásicas. La piel adyacente a la neoformación presentaba acantosis y amplias áreas de ulceración, alguna de ellas con colonias bacterianas e infiltrado neutrofílico. La dermis de las zonas marginales presentaba folículos pilosos dilatados, con numerosos ácaros *Demodex spp.*, ausencia de pelo y queratosis (Figura 3) y destacaban estructuras parasitarias rodeadas de un infiltrado piogranulomatoso (Figura 4). En la dermis superficial se evidenciaba hiperemia y escaso infiltrado mastocítico y, en algunas zonas, neutrofílico. El linfonódulo mostró senos subcapsulares con regular cantidad de macrófagos con hemosiderina, corteza con presencia de folículos secundarios, hiperplasia de paracorteza y senos medulares dilatados. Se arribó al diagnóstico de HSA cutáneo con dermatitis piogranulomatosa crónica con presencia de *Demodex spp.* intralesionales e hiperplasia linfoide reactiva.



**Figura 3.** Dermis adyacente a la neoformación (ubicada abajo a la izquierda) con folículos pilosos dilatados, con presencia de ácaros *Demodex spp.*, ausencia de pelo y queratosis folicular. H&E. Obj. 10x.



**Figura 4.** Dermis con infiltrado piogranulomatoso en torno a estructuras parasitarias. H&E. Obj. 40x.

## Discusión

El presente reporte describe un caso de coexistencia inusual de hemangiosarcoma cutáneo y demodicosis adulta generalizada en un canino, proporcionando una plataforma para discutir la compleja interrelación inmunológica de carácter sinérgico.

Las neoplasias pueden inducir inmunosupresión, que favorece la progresión tumoral y la metástasis mediada por una baja producción de citocinas estimulantes (IL-2 e IL-21) y altos niveles de citocinas supresoras (IL-10 y TGF- $\beta$ )<sup>10</sup>. El HSA, a través de estos mecanismos de inmunosupresión sistémica, pudo haber creado un microambiente que favoreció la proliferación de los ácaros *Demodex spp.* y la consecuente manifestación clínica de demodicosis en su forma adulta<sup>4,5</sup>.

Recíprocamente, la inflamación crónica provocada por los ácaros pudo haber contribuido a la patogénesis o progresión tumoral. El estrés oxidativo, provocando daño al ADN y la capacidad para modular la respuesta inmune del huésped generada por la parasitosis, particularmente mediante la inhibición de la respuesta Th1, el bajo número de linfocitos CD4+ circulantes, el predominio de una respuesta Th2, la secreción de citocinas inmunosupresoras por parte de células presentadoras de antígenos y células T reguladoras, promueven un ambiente de tolerancia inmunitaria<sup>9</sup>. Los niveles más altos de citocinas proinflamatorias mejoran la angiogénesis, la diseminación metastásica y la proliferación celular. Asimismo, el daño físico producido por el parásito y los procesos de cicatrización y reparación tisular conducen a una mayor transformación celular y proliferación de células cancerosas<sup>8</sup>.

Este caso destaca la posibilidad de una interacción bidireccional, en la que tanto la neoplasia como la parasitosis pueden actuar como desencadenantes o moduladores mutuos, considerando que los tumores y los parásitos utilizan ciertos mecanismos para su supervivencia, demostrando similitudes biológicas entre ambos<sup>7</sup>.

La asociación de demodicosis y procesos tumorales ha sido descripta en humanos y caninos. Aunque no fue posible establecer una relación causal directa, este hallazgo nos permite plantear dos hipótesis no excluyentes<sup>7</sup>: 1) que la inmunosupresión inducida por el HSA cutáneo haya favorecido la proliferación de *Demodex spp.* y la consecuente demodicosis adulta. O 2) de forma concurrente, que estos parásitos y la

inflamación crónica hayan influido en el microambiente tumoral, promoviendo la carcinogénesis o la progresión del HSA.

Si bien los avances en el campo de la carcinogénesis relacionada con parásitos se han centrado principalmente en los humanos, la coexistencia de una neoplasia y una parasitosis en un canino podría reflejar mecanismos patogénicos compartidos o sinérgicos entre ambos procesos. Este caso resalta la necesidad de profundizar en el estudio de las interacciones inmunológicas entre procesos neoplásicos e infecciosos/parasitarios en animales, ya que su comprensión podría aportar herramientas diagnósticas más precisas, así como estrategias terapéuticas y preventivas más eficaces en la práctica veterinaria<sup>8</sup>.

## Bibliografía

- 1.Christine Mullin, Craig A. Clifford. Miscellaneous tumors. In: Withrow SJ, Vail DM, editors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6a ed. St. Louis, Missouri (MO): Elsevier; 2020. p. 773–8.
- 2.Hendrick MJ. Mesenchymal Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: Meuten Donald J, editor. *Tumors in Domestic Animals*. 5a ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2017. p. 162–3.
- 3.Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In: Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, editors. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7a ed. Elsevier; 2013. p. 798–9.
- 4.Kelly PA, Browne J, Peters S, Bell F, McKay JS, Lara-Saez I, et al. Gene expression analysis of Canine Demodicosis; A milieu promoting immune tolerance. *Vet Parasitol*. 2023 Jul 1;319.
- 5.Pinsenschaum L, Heung D, Chan L, Vogelnest L, Weber K, Mueller RS. Is there a correlation between canine adult-onset demodicosis and other diseases? *Veterinary Record*. 2019; Jul; 185(3):80. Available from: <http://veterinaryrecord.bmjjournals.com/>
- 6.Çelik F, Şimşek S. Parasite and Cancer Relationship. Vol. 46, *Turkiye Parazitoloji Dergisi*. Galenos Publishing House; 2022. p. 150–62.
- 7.Oliveira FMS, Cruz RE, Pinheiro GRG, Caliari MV. Comorbidities involving parasitic diseases: A look at the benefits and complications. *Experimental Biology and Medicine* 2022; 247: 1819–1826.

8. Fonti N, Parisi F, Mancianti F, Freer G, Poli A. Cancerogenic parasites in veterinary medicine: a narrative literature review. Vol. 18, Infectious Agents and Cancer. BioMed Central Ltd; 2023, 18:45

9. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. Vet Dermatol. 2014; 25(5):427-e65.

10. Sönmez ÖU, Yalçın ZG, Karakeçə E, Çiftci IH, Erdem T. Associations between Demodex species infestation and various types of cancer. Acta Parasitol. 2013;58(4):551–5.

