



Sarcoma histiocítico multifocal en piel en un Shar Pei: desafío diagnóstico

Multifocal histiocytic sarcoma of the skin in a Shar Pei: a diagnostic challenge

Autores:

Vet. Esp. E. Magali, Zeni Coronel. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales). Cátedra de Bioestadística, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires

Vet. Candelaria, Alvarez. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

Vet. Paula, Jansen. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

Vet. Jessica, Bortoli. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

Vet. Natalia, Unchalo. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

Vet. Paula, Kumabe. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

Vet., DLACVD Miguel Angel, Scarpa. DIVEPA (dermatología integral veterinaria de pequeños animales)

PALABRAS CLAVE: Sarcoma histiocítico, Shar Pei, trastornos proliferativos histiocíticos.

Resumen

Las enfermedades histiocíticas en perros abarcan una variedad de manifestaciones clínicas y pronósticos, clasificándose en tres categorías principales: el complejo histiocitoma cutáneo, las histiocitosis reactivas y el sarcoma histiocítico (SH). Estas condiciones surgen de células histiocíticas, derivadas de precursores en la médula ósea, y pueden variar desde trastornos no malignos hasta neoplasias agresivas con alta mortalidad. El SH se presenta en formas localizada (SHL) y diseminada (SHD). La forma localizada suele afectar articulaciones o tejidos periarticulares, mientras que la diseminada involucra múltiples órganos, presentando síntomas como letargia y pérdida de peso. Las lesiones cutáneas asociadas son a menudo difíciles de diferenciar de otras neoplasias y síndromes inflamatorios. Este trabajo presenta el caso de un perro Shar Pei con SH multifocal en la piel, inicialmente diagnosticado con dermatofitosis por *Microsporum canis*. Tras tratamiento con itraconazol, el paciente mostró mejoría, pero seis meses después regresó con nuevas lesiones ulceradas. La citología reveló neoplasia maligna, compatible con SH, confirmada por histopatología. A pesar del tratamiento con lomustina, la evolución fue desfavorable, llevando a la eutanasia del animal. Este caso resalta la complejidad del diagnóstico diferencial en patologías cutáneas y las dificultades en el manejo del SH, que a menudo presenta un pronóstico reservado y respuesta limitada a los tratamientos. Se subraya la importancia de un enfoque integral que considere la historia clínica y los recursos diagnósticos disponibles, especialmente en contextos clínicos donde los costos pueden influir en las decisiones terapéuticas.

Abstract

Histiocytic diseases in dogs include a variety of clinical manifestations and prognoses, falling into three main categories: cutaneous histiocytoma complex, reactive histiocytosis, and histiocytic sarcoma (HS). These conditions arise from histiocytic cells, derived from precursors in the bone marrow, and can range from non-malignant disorders to aggressive neoplasms with high mortality rates. HS occurs in localized (LHS) and disseminated (DHS) forms. The localized form usually affects joints or periarticular tissues, while the disseminated form involves multiple organs, presenting with symptoms such as lethargy and weight loss. The associated skin lesions are often difficult to differentiate from other neoplasms and inflammatory syndromes. This paper presents the case of a Shar Pei dog with multifocal SH on the skin, initially diagnosed with *Microsporum canis* dermatophytosis. After treatment with itraconazole, the patient showed improvement, but three months later he returned with new ulcerated lesions. Cytology revealed malignant neoplasia, compatible with SH and confirmed by histopathology. Despite treatment with lomustine, the evolution was unfavorable, leading to euthanasia of the animal. This case highlights the complexity of differential diagnosis in cutaneous pathologies and the difficulties in the management of HS, which often has a poor prognosis and limited response to treatment. It underlines the importance of a comprehensive approach that considers the clinical history and available diagnostic resources, especially in clinical settings where costs may influence therapeutic decisions.

Key words: histiocytic sarcoma, Shar Pei, histiocytic proliferative disorders

Introducción

Las enfermedades histiocíticas abarcan una amplia gama de manifestaciones clínicas y pronósticos muy variables. Los trastornos histiocíticos que afectan a los perros se describieron por primera vez a finales de la década de 1970 (1). Desde los primeros estudios que documentaron las enfermedades histiocíticas en animales, se han llevado a cabo numerosas investigaciones para definir mejor las características de cada una de estas afecciones, lo que ha

dado lugar a su identificación y clasificación. Al igual que en humanos, algunos de los trastornos no son considerados malignos, mientras que otros son neoplasias muy agresivas con una elevada mortalidad.

Los trastornos histiocíticos caninos se han dividido en 3 categorías principales: el complejo histiocitoma cutáneo (CHC); las histiocitosis reactivas (que incluyen tanto cutáneas como sistémicas); y el complejo sarcoma histiocítico (CSH) (2).

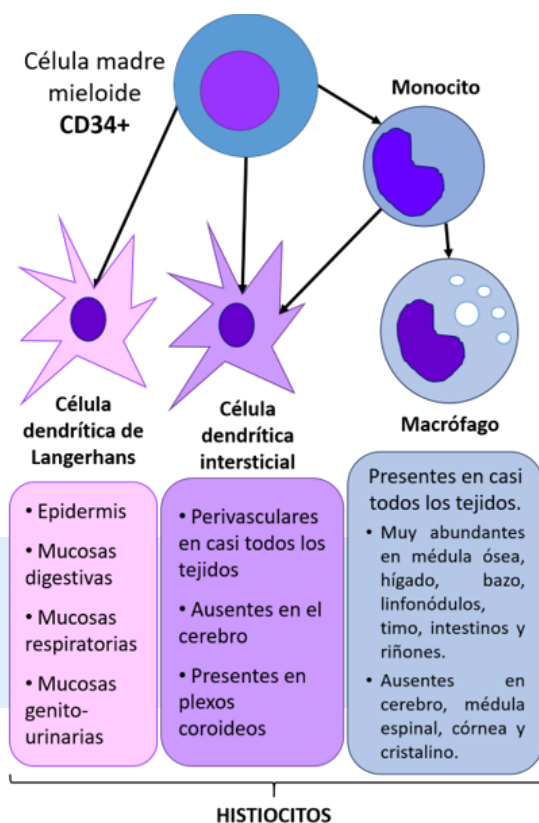


Figura 1: Origen y distribución de las células histiocíticas. Adaptado de Meuten, et al., 2017. Pág. 323

Todas estas patologías se originan a partir de las células histiocíticas o histiocitos, las cuales derivan de precursores CD34+ en la médula ósea. Estas células madre tienen la capacidad de diferenciarse en diversos linajes de células dendríticas o en monocitos.

Los monocitos pueden diferenciarse en macrófagos o en células dendríticas intersticiales, desempeñando funciones esenciales en la inmunidad innata y adaptativa (Figura 1)

Las células dendríticas reciben su nombre por las prolongaciones membranosas que poseen, las cuales les permiten explorar continuamente su entorno. Cuando detectan agentes extraños, los fagocitan y migran hacia los tejidos linfoides, donde presentan los antígenos procesados en sus moléculas de MHC clase II a los linfocitos T, desencadenando una respuesta inmune específica. Por este motivo, se consideran células presentadoras de antígenos (CPA) (3)

Complejo Sarcoma Histiocítico (CSH)

El CSH se puede presentar de dos maneras: localizado o diseminado. La forma localizada (SHL) se diagnostica cuando la afectación se limita a un único órgano o tejido, ya sea mediante una única lesión o múltiples lesiones dentro de la misma estructura. En cambio, se considera diseminado (SHD) cuando la enfermedad se extiende más allá del linfonódulo de drenaje asociado. Es relevante señalar que la progresión de la forma localizada a la diseminada no es una regla, pudiendo presentarse directamente en su forma diseminada, sin manifestaciones previas localizadas, lo que complica el diagnóstico y manejo clínico de esta patología (2).

El SHL suele comprometer una articulación o los tejidos periarticulares, presentándose con claudicación como signo clínico principal. También es común que se presente en el bazo, médula ósea o pulmones, aunque el diagnóstico en estos casos es más complejo debido a la falta de signos externos evidentes (2). Existe solo un caso reportado de sarcoma histiocítico multifocal en piel (4). Si el órgano o tejido afectado se extirpa por completo antes de que la enfermedad se disemine, es posible alcanzar la curación. Sin embargo, si la progresión no se detiene a tiempo, la neoplasia tiende a diseminarse, dificultando el tratamiento y empeorando el pronóstico.

El SHD cursa con letargia, anorexia y pérdida de peso, pudiendo variar los signos dependiendo de los órganos afectados. Estos suelen ser el bazo, hígado, pulmones, linfonódulos, sistema nervioso central, piel y subcutáneo, pero puede verse afectado casi cualquier órgano y tejido. La Lomustina es el fármaco utilizado para tratar esta enfermedad, pero la respuesta terapéutica suele ser limitada (2) y no se conocen tratamientos efectivos hasta la fecha.

Las lesiones cutáneas asociadas con estas enfermedades pueden presentar similitudes notables, pudiendo ser difícil su distinción, así como también pueden parecerse a las lesiones producidas por otros tumores de células redondas. Además, estas lesiones pueden simular a las observadas en síndromes de granulomas o piogranulomas, lo que plantea un significativo desafío diagnóstico.

La mayoría de las enfermedades histiocíticas en perros muestran una predilección racial, lo que sugiere una posible base genética en su desarrollo. Entre las razas más afectadas se encuentran los Boyeros de Berna, donde la histiocitosis reactiva fue descrita por primera vez. En esta raza, son frecuentes tanto las histiocitosis reactivas como el SHD (5). Les siguen en frecuencia los Golden Retrievers, Flat-Coated Retrievers y Rottweilers, que presentan una mayor predisposición a la forma localizada (SHL) (6). Por otro lado, los Shar Pei tienen una incidencia notablemente mayor de histiocitosis cutánea localizada. A pesar de estas predisposiciones raciales, es importante señalar que todas estas enfermedades pueden presentarse de manera esporádica en diversas razas, así como en perros mestizos (2).

Este trabajo presenta el caso de un perro de raza Shar Pei diagnosticado con sarcoma histiocítico multifocal solo con afección cutánea que se manifestó 6 meses luego de haber padecido una dermatofitosis. El objetivo de este estudio es resaltar la complejidad del diagnóstico diferencial en casos de afecciones cutáneas multifocales que implican proliferaciones de células redondas, así como fomentar la investigación sobre enfermedades previas que puedan estar relacionadas con la presentación actual.

Relato de caso

Se presenta a consulta dermatológica un canino macho de raza Shar Pei, castrado, de 5 años de edad, con un historial de lesiones alopecicas de dos meses de evolución. Durante el examen físico inicial, se observaron lesiones alopecicas multifocales de diferentes tamaños y otra regional facial con eritrodermia y descamación, cursando el cuadro clínico con prurito moderado; llama la atención observar en cara interna de miembro posterior derecho con marcado eritema, congestión y lesiones placo nodulares (MPD). No observándose otros síntomas clínicos relevantes en ese momento (Figura 2A y B).

Ante la sospecha de linfoma cutáneo epiteliotrópico, con diferencial de presentación atípica de dermatofitosis (por las características cutáneas particulares y la forma de reaccionar a veces atípica la piel en la raza), y no habiendo podido determinar diagnóstico en los métodos complementarios de primera elección (raspaje, tricograma, lámpara de Wood, citología) se obtuvieron biopsias con punch de 0,8 mm de múltiples áreas enviando muestras de tejido para examen histopatológico y también pelos para cultivo micológico.



Figura 2: Primera consulta dermatológica. A: Cabeza y dorso con marcada eritrodermia exfoliativa. B: Cuerpo entero con alopecia multifocal. C: lesión aberrante en cara interior de miembro posterior

Los resultados histopatológicos mostraron la presencia de dos tipos de lesiones distintas. La primera reveló hiperqueratosis ortoqueratósica leve con una epidermis formada por una o dos capas de células, además de una lesión inflamatoria piogranulomatosa peri-anexial con dilatación infundibular y microorganismos fúngicos en la luz folicular (Figura 3). La segunda biopsia mostró una hiperplasia epitelial severa acompañada de una dermatitis liquenoide mononuclear linfoplasmocítica, sin exocitosis intraepitelial. La unión dermo-epidérmica se encontraba bien definida. A pesar de que el examen PAS fue negativo para hongos, el diagnóstico final fue dermatofitosis. El cultivo micológico produjo un crecimiento de *Microsporum canis*. Se inició tratamiento con itraconazol 10mg/kg PO cada 24hs durante 60 días y baños bisemanales con shampoo de clorhexidina 2%/ miconazol 2%, respondiendo favorablemente, con una mejora significativa en las lesiones hasta remisión completa.

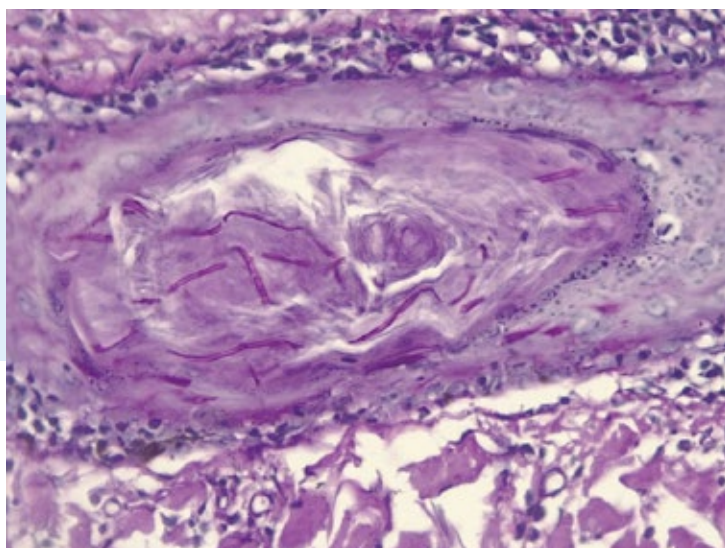


Figura 3: Lesión inflamatoria piogranulomatosa peri-anexial con dilatación infundibular y microorganismos fúngicos en la luz. 40X

Seis meses después, el paciente regresó a consulta debido a la aparición de múltiples masas eritematosas, alopecías inclusive algunas ulceradas y con tejido necrótico. Ante la recurrencia de las lesiones, se tomaron nuevas muestras para citología y biopsia (Figura 4). Los extendidos para citología fueron teñidos con Color Fast y Azul de Toluidina. Su análisis reveló una alta celularidad, con gran cantidad de material basófilo amorfo y gotas lipídicas. A mayor aumento se observaron células redondas y algunas levemente alargadas, con pleomorfismo moderado, anisocitosis severa y citomegalia. Sus citoplasmas eran basófilos de tono claro, con límites bien definidos,

pocas presentaban escasas vacuolas claras pequeñas. Se detectaron severas atipias nucleares incluyendo cariomegalia y marcado pleomorfismo nuclear con formas bizarras, núcleos dentados y multinucleaciones, algunas de ellas con anisocariosis individual y/o amoldamiento nuclear. El patrón de cromatina era grueso en la mayoría de los núcleos y destacaba la presencia de nucléolos prominentes, a veces múltiples y con formas angulares. No se observó ningún tipo de granulación citoplasmática, tampoco luego de la tinción con Azul de Toluidina. El resultado de la citología fue neoplasia maligna de células redondas, compatible con sarcoma histiocítico (Figura 4)

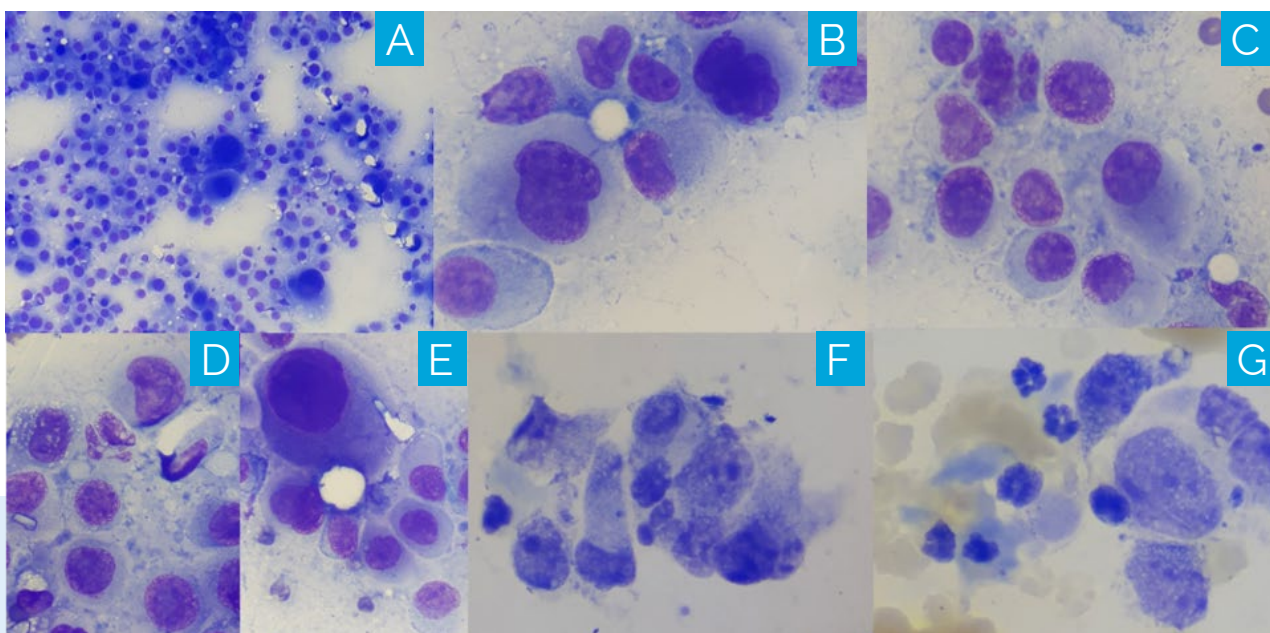


Figura 4: Aspirado con aguja fina de una masa cutánea. Las células nucleadas varían en forma, desde irregulares hasta fusiformes, y se observan con pleomorfismo marcado, anisocitosis severa, y núcleos grandes e irregulares. Tinción color fast (A) 10X; (B-E) $\times 100$. La tinción Azul de Toluidina no revela la presencia de gránulos (F-G) $\times 100$.

El examen histopatológico de las biopsias apoyó el diagnóstico citológico, describiendo una lesión pleomórfica de células redondas de alto grado, con un patrón sólido sobre el estroma conjuntivo dérmico, con extensión al tejido subcutáneo y al plano muscular (Figura 5). Se observaron anisocariosis severa, citoplasma basófilo claro, núcleos de gran tamaño con nucléolos prominentes, e invasión vascular linfática. No se detectaron granulaciones citoplasmáticas.

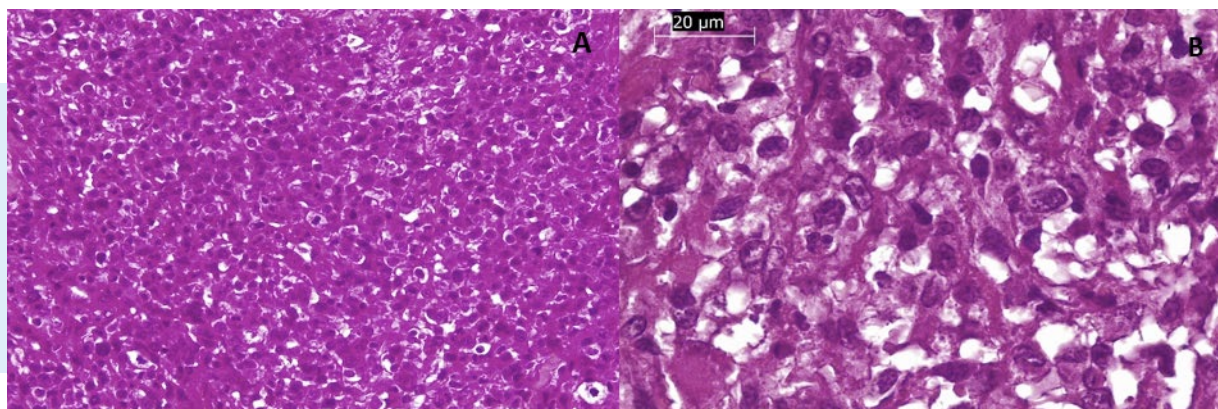


Figura 5: Células redondas pleomórficas con patrón sólido sobre estroma conjuntivo dérmico con extensión a subcutáneo e invasión en plano muscular. Núcleos redondos con anisocariosis severa. Nucléolos eosinófilos centrales. Citoplasma basófilo claro. Macrocariosis. Macrocitosis. Invasión vascular linfática. A: 40X B: 100X

Se realizaron radiografías de tórax y ecografía abdominal sin detectar anomalías. A pesar de ello el paciente declinaba progresivamente en su estado clínico general.

Con el diagnóstico presuntivo de sarcoma histiocítico multifocal en piel, se inició tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico 22mg/kg PO cada 12 hs para prevenir infecciones secundarias, y se realiza la derivación a consulta oncológica, instancia en la cual se decide hacer biopsia excisional de los nódulos cutáneos para histopatología. Una vez obtenido el resultado que se describe en la discusión se indicó un régimen de quimioterapia con Lomustina 60mg/m² PO. A pesar del tratamiento, la evolución clínica del paciente fue desfavorable, con una rápida progresión de las lesiones y un deterioro general en su condición, acompañado de pérdida de peso y letargia (Figura 6). Finalmente, debido al mal pronóstico y la disminución de la calidad de vida del paciente, se tomó la decisión de realizar una eutanasia humanitaria. Por decisión de los tutores del animal no se realizó necropsia.

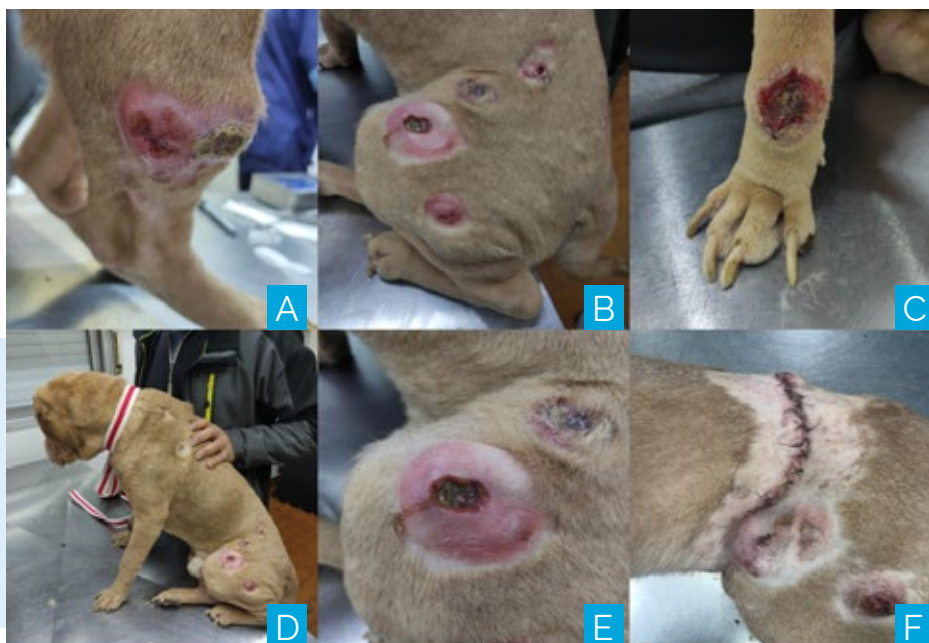


Figura 6: Imágenes de la evolución desfavorable del paciente. Se observan múltiples nódulos de centro necrótico (A-E). F: cicatriz de extracción de nódulos para biopsia

Discusión

En este caso clínico, se diagnosticó un sarcoma histiocítico (SH) multifocal en la piel de un perro de raza Shar Pei. El diagnóstico se basó en la evaluación integral de varios aspectos, incluyendo la evolución clínica, el comportamiento biológico y fisiopatológico de la neoplasia, así como los hallazgos obtenidos mediante estudios histopatológicos. El curso de la enfermedad fue crónico: inicialmente, el paciente presentó una dermatofitosis causada por *Microsporum canis*, el cual fue tratado con Itraconazol tras confirmar la presencia de lesiones cutáneas asociadas a dermatofitosis y color dermatitis liquenoide (patrón histopatológico inespecífico no asociable en primera instancia a patología oncológica de base) mediante histopatología. Sin embargo, tras un periodo de seis meses desde el diagnóstico inicial, el paciente regresó a consulta, momento en el que se identificó la progresión hacia CSH al reaparecer nuevas lesiones alopecicas, ulceradas y con tejido necrótico. Los resultados citológicos revelaron una neoplasia maligna de células redondas compatible con SH, hallazgo que fue confirmado mediante biopsia, describiendo una lesión pleomórfica de alto grado con extensión al tejido subcutáneo y al plano muscular. A pesar del tratamiento con lomustina, el pronóstico fue desfavorable, llevando a la eutanasia del paciente.

En el análisis histopatológico, el SH suele presentar atipia celular significativa. En algunos casos menos frecuentes, el tumor se caracteriza por una proliferación densa de células fusiformes con procesos citoplasmáticos largos, organizadas en haces laxos, y por un número reducido de células redondas con núcleos vesiculares y nucléolos visibles. Cuando las células neoplásicas muestran características poco agresivas, es esencial distinguir el SH de otros tumores mediante tinciones especiales e inmunohistoquímica (7,8). Esta dificultad fue evidente en este caso, ya que las lesiones iniciales, vinculadas con dermatofitosis y dermatitis liquenoide, evolucionaron hacia una neoplasia maligna, retrasando el diagnóstico definitivo.

La amplia gama de características morfológicas observadas en estos tumores requiere una evaluación inmunofenotípica para confirmar la estirpe celular. Dada la complejidad en la diferenciación de las células dendríticas, se requieren estudios adicionales para identificar el origen preciso de la población de células dendríticas mieloides neoplásicas (8). En el caso mencionado, la citología e histopatología fueron herramientas claves para el diagnóstico del origen histiocítico del tumor. La morfología celular redonda con marcada presencia de núcleos dentados, macrocitosis, macrocariosis y multinucleaciones,

con citoplasmas claros, frecuentemente vacuolados y completamente agranulados resulta muy sugerente de este origen. Por otra parte, la arquitectura de las lesiones permitió descartar una histiocitosis reactiva debido a la ausencia de infiltrados perivasculares profundos de histiocitos, que suelen estar acompañados por linfocitos y otras células inflamatorias. La histiocitosis de células de Langerhans (LCH) si bien es poco común, fue considerada, especialmente siendo que el paciente es de raza Shar-Pei. Sin embargo, pudo descartarse dado que los histiocitomas solitarios y las lesiones por LCH tienen una apariencia citológica e histopatológica similar, caracterizada por proliferación de células dendríticas redondas que afectan tanto la dermis superficial como profunda, con invasión frecuente de la epidermis (4). No presentan numerosos y severos criterios de malignidad como los observados en nuestro paciente, que incluyen severo pleomorfismo nuclear, multinucleaciones con anisocariosis individual, severa anisocitosis, severa anisocariosis, macrocitosis y macrocariosis.

La superposición de lesiones inflamatorias y neoplásicas en enfermedades histiocíticas sugiere que procesos inmunológicos disfuncionales podrían jugar un papel en su desarrollo (8). Es posible que una respuesta inmune alterada o excesiva frente a infecciones anteriores, como la dermatofitosis que padeció este paciente, haya facilitado la transformación neoplásica de las células histiocíticas en un paciente genéticamente predispuesto o simplemente que la dermatofitosis generalizada haya sido el anuncio de un déficit severo en la respuesta de la inmunidad celular por un proceso oncológico solapado y no demostrable aun en las muestras histológicas de la primera consulta.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo se complica en entornos clínicos donde los recursos son limitados. La inmunohistoquímica es una herramienta crucial para diferenciar entre varios tipos de tumores, pero no siempre está disponible en todas las clínicas veterinarias, especialmente en zonas con menor infraestructura diagnóstica. Además, los costos asociados a estos análisis pueden ser una barrera para muchos tutores, dificultando el acceso a un diagnóstico preciso y oportuno (9).

El manejo del tratamiento del SH presenta un desafío significativo, especialmente en contextos clínicos avanzados. A pesar de que las tasas de metástasis en SH oscilan entre el 70% y el 91%, algunos estudios han documentado que el tratamiento con lomustina puede ofrecer mejoras en la supervivencia de los pacientes (9). Por ejemplo,

Skorupski et al. (10) informaron que los perros tratados con lomustina para SH diseminado alcanzaron una mediana de supervivencia de 5,5 meses. En otro estudio, la combinación de lomustina con doxorubicina resultó en un tiempo medio de supervivencia de 185 días para perros con enfermedad metastásica (11).

A pesar de que el tratamiento con lomustina no fue exitoso en este caso, estos resultados alentadores sugieren que las opciones de quimioterapia pueden proporcionar una extensión de la vida en pacientes con SH, lo que destaca la importancia de lograr diagnósticos tempranos, considerar tratamientos combinados y la evaluación del pronóstico en cada situación clínica.

En estos contextos, la citología e histopatología

ofrecen información valiosa para orientar la toma de decisiones, pero pueden no ser suficientes para caracterizar completamente el tumor sin inmunohistoquímica. La identificación precisa del tumor puede facilitar la elección de protocolos específicos, como quimioterapia dirigida, pero en ausencia de estos recursos, los veterinarios deben optimizar los diagnósticos con los métodos disponibles y brindar opciones realistas para el tratamiento (12,13). Esto subraya la importancia de un enfoque clínico integral que combine diagnóstico y tratamiento en función de las circunstancias del tutor y los recursos disponibles, promoviendo una toma de decisiones informada y ética (9). Esta limitación resalta la necesidad de un enfoque clínico colaborativo entre veterinarios generalistas y patólogos.

Conclusión

Este caso ilustra la complejidad del diagnóstico diferencial en patologías cutáneas que involucran proliferaciones de células redondas y destaca la importancia de considerar la evolución clínica del paciente y los antecedentes de infecciones previas. Además, subraya la dificultad en el manejo del sarcoma histiocítico, dada la limitada respuesta al tratamiento y el pronóstico reservado en muchos casos. La rápida progresión de las lesiones y la falta de tratamientos efectivos resaltan la necesidad de continuar investigando sobre su diagnóstico y nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

El diagnóstico preciso de SH mediante técnicas como la inmunohistoquímica puede ser una limitante en la práctica veterinaria debido a los costos que representa o a la dificultad en la obtención de los mismos en ciertos ámbitos. En muchos casos, los tutores se enfrentan a decisiones económicas difíciles, prefiriendo destinar sus recursos a tratamientos paliativos o quimioterapéuticos, en lugar de invertir en estudios diagnósticos avanzados que definan con exactitud el subtipo tumoral. Esta situación refleja una realidad clínica: el costo-beneficio se convierte en un factor determinante para las decisiones terapéuticas, especialmente cuando el pronóstico sigue siendo reservado, incluso con un diagnóstico definitivo.

Agradecimientos

Queremos agradecer al Dr Pablo Mallardi, Med. Vet. Óscar pagoto y Med. Vet. Adriana Duchene por sus contribuciones a este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Howard EB. Eruptive histiocytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;156(2):140
2. Moore PF. Histiocytic Diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023;53(1):121-40. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.07.010>
3. Abbas, A. K. (2010). Células y tejidos del sistema inmunitario. En *Inmunología Celular y Molecular*. Elsevier.
4. Mastrorilli C, Spangler EA, Christopherson PW, Aubry OA, Newton JC, Smith AN, Kennis RA, Weismann JL, Moore PF. Multifocal cutaneous histiocytic sarcoma in a young dog and review of histiocytic cell immunophenotyping. *Vet Clin Pathol.* 2012;41(3):412–418. doi:10.1111/j.1939-165X.2012.00449.x.
5. Abadie J, Hedan B, Cadieu E, De Brito C, Devauchelle P, Bourgain C, Parker HG, Vaysse A, Margaritte-Jeannin P, Galibert F, Ostrander EA, Andre C. Epidemiology, pathology, and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese Mountain dog breed. *J Hered.* 2009;100(Suppl 1)–S27.
6. Constantino-Casas F, Mayhew D, Hoather TM, Dobson JM. The clinical presentation and histopathologic-immunohistochemical classification of histiocytic sarcomas in the Flat Coated Retriever. *Vet Pathol.* 2011;48(3):764–771. doi:10.1177/0300985810385153
7. Erich SA, Dobson J, Teske E. Comparison of the clinical characteristics of histiocytic sarcoma in Bernese Mountain Dogs and Flat-Coated Retrievers. *Veterinary Sciences.* 2022;9(9):498. doi:10.3390/vetsci9090498
8. Affolter VK, Moore PF. Localized and Disseminated Histiocytic Sarcoma of Dendritic Cell Origin in Dogs. *Veterinary Pathology.* 2002;39(1):74–83. doi:10.1354/vp.39-1-74
9. Dervisis NG, Kiupel M, Qin Q, Cesario L. Factores pronósticos clínicos en el sarcoma histiocítico canino. *Vet Comp Oncol.* 2016;15(4):1171–1180. doi:10.1111/vco.12252.
10. Skorupski KA, Clifford CA, Paoloni MC, Lara-García A, Barber L, Kent MS, LeBlanc AK, Sabhlok A, Mauldin EA, et al. CCNU para el tratamiento de perros con sarcoma histiocítico. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):377–383. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb02937.x.
11. Cannon C, Borgatti A, Henson M, Husbands B. Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma. *The Journal of Small Animal Practice.* 2015;56:425–429. doi:10.1111/jsap.1235425828786.
12. Albanese F. Canine and feline skin cytology: a comprehensive and illustrated guide to the interpretation of skin lesions via cytological examination. Cham (Switzerland): Springer Nature; 2017. 524 p. ISBN 978-3-319-41239-9.
13. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis.* 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2008. 944 p. ISBN 978-0-470-75247-0.