



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**“IDENTIFICACIÓN DE MELANOMA AMELÁNICO DEL
BELFO DE TIGRE BLANCO (*Panthera tigris tigris*)
MEDIANTE HISTOPATOLOGÍA Y MATLAB”**

TESIS

Presentada para obtener el título de:
Médico Veterinario Y Zootecnista

PRESENTA

Elissa Ramírez López

DIRECTOR DE TESIS

César Feliciano Pastelín Rojas

CODIRECTORES

Arnulfo Villanueva Castillo

José Antonio Díaz Reyna

ASESOR

Raymundo Ávila Benítez

Agosto 2025



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**“IDENTIFICACIÓN DE MELANOMA AMELÁNICO
DEL BELFO DE TIGRE BLANCO (*Panthera tigris
tigris*) MEDIANTE HISTOPATOLOGÍA Y MATLAB”**

TESIS

Presentada para obtener el título de:
Médico Veterinario Y Zootecnista

PRESENTA

Elissa Ramírez López

DIRECTOR DE TESIS

César Feliciano Pastelín Rojas

CODIRECTORES

Arnulfo Villanueva Castillo

José Antonio Díaz Reyna

ASESOR

Raymundo Ávila Benítez

Agosto 2025



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme vida y salud, y por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino. A mis padres y a mi familia, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido fundamentales para alcanzar este logro. Al Zoológico “El Club de los Animalitos” de Tehuacán, Puebla, por su generosa colaboración de la biopsia del tigre blanco. Al laboratorio de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la BUAP, por facilitarme el acceso a sus equipos y recursos necesarios para el desarrollo de mi tesis. Agradezco también el valioso respaldo de la VIEP (Proyecto VIEP-00435), PRODEP (BUAP-PTC-476) y CONAHCYT (CFPR 172023), cuyas herramientas y recursos fueron esenciales para la culminación de este proyecto académico. Mi sincera gratitud al Doctor César F. Pastelín, por su orientación, paciencia y apoyo a lo largo del proceso, y al Doctor Arnulfo Villanueva, por enriquecer este trabajo con sus conocimientos y experiencia.

DEDICATORIAS

A mis padres, Roberto y Yolanda, por su amor incondicional, por enseñarme el valor del esfuerzo. Este logro es tan suyo como mío. A mi abuela, Olivia, por su amor constante y su presencia que trasciende cualquier distancia.

A mis profesores, quienes con su paciencia y sabiduría me guiaron a lo largo de este camino. Su pasión por enseñar es una inspiración.

A todos los animales, que con su dolor silencioso comparten con los humanos las penurias del cáncer. Ellos, como nosotros, merecen la oportunidad de un diagnóstico temprano y una vida digna.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
Boca.....	1
Cavidad oral.....	1
Vestíbulo oral.....	1
Cavidad oral propiamente	1
Paladar duro	2
Piso de la cavidad bucal	2
Mucosa oral.....	2
Labios	3
Lengua	4
Músculos.....	5
Inervación.....	5
Suministro sanguíneo y drenaje linfático	6
Glándulas salivales	6
Tejidos	7
Tejido epitelial.....	7
Funciones de los epitelios	8
Clasificación del epitelio.....	9
Renovación de células epiteliales.....	13
Histología de la piel.....	13
Epidermis	13
Estratos de la epidermis formados por queratinocitos.....	14
Tipos celulares de la epidermis diferentes a queratinocitos.....	15
Células de merkel	15
Melanocitos.....	16
Células de langerhans.....	19
Dermis.....	20
Capa papilar de la dermis.....	20
Capa reticular de la dermis	20
Melanoma	21
ANTECEDENTES	21

Melanomas en grandes felinos.....	22
Melanomas en felinos domésticos.....	25
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
DISEÑO EXPERIMENTAL	31
MATERIAL Y MÉTODOS	31
Estudio de imágenes en MATLAB.....	34
RESULTADOS	35
Estudio patológico.....	38
Estudio con software MATLAB.....	39
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	42
Histológicas	42
Los hallazgos son compatibles con un melanoma amelanótico maligno, con evidencia de.....	42
Patológicas.....	42
MATLAB	42
CONCLUSIÓN GENERAL.....	43
REFERENCIAS	44

RESUMEN

Los melanocitos son células clave en la producción de melanina, el pigmento que otorga color a la piel y actúa como barrera protectora frente a la radiación ultravioleta. Localizados en el estrato basal de la epidermis, los melanocitos generan melanina en orgánulos denominados melanosomas, transfiriendo este pigmento a los queratinocitos para proteger su núcleo. Existen dos tipos principales de melanina: la eumelanina, de color pardo negruzco y eficaz atrapando radicales libres, y la feomelanina, de tono rojo amarillento, menos eficiente en esta tarea. Estas características varían genéticamente y tienen implicaciones tanto para la pigmentación como para la salud. En el ámbito veterinario, se ha observado un incremento en las neoplasias en felinos, incluyendo variantes como el melanoma amelanótico, que plantea desafíos diagnósticos debido a su falta de pigmentación y similitud con lesiones benignas. Este estudio analizó el caso de un tigre blanco (*Panthera tigris tigris*) en cautiverio, implementando un enfoque tradicional e innovador basado en técnicas de histopatología combinadas con análisis de imágenes mediante histogramas en MATLAB. Los resultados histológicos se observaron, atipia celular severa, alta tasa mitótica, invasión del epitelio y tejido conectivo, además, pigmento melánico residual basófilo. El análisis patológico permitió observar características microscópicas en las células tumorales, como actividad mitótica elevada y alteraciones epidérmicas. Por su parte, MATLAB ratifica lo observado en las anteriores técnicas convencionales: presencia de células polimórficas, atipia celular severa y alta actividad mitótica. La combinación de estas tres técnicas ofrece un diagnóstico innovador, más temprano y preciso, optimizando así el tratamiento y aumentando las probabilidades de supervivencia en animales en cautiverio. Este enfoque robusto y detallado demuestra ser una herramienta valiosa para abordar casos complejos de melanomas en especies exóticas.

INTRODUCCIÓN

Los tigres son felinos carnívoros que pertenecen al género *Panthera* y son miembros de la familia *Félida* (Mazak, 1981). La anatomía bucal del tigre comparte muchas características con la de otros felinos y está adaptada perfectamente para la caza y la alimentación carnívora, con dientes afilados, una mandíbula poderosa y una lengua áspera que le permite alimentarse eficientemente de sus presas (Bellows, 2010). A continuación, se describen las partes de la cavidad bucal:

Boca

La boca (*cavum oris*) es la primera parte del sistema digestivo. Está limitada lateralmente por los carrillos (*buccae*), dorsalmente por el paladar (*palatum*), ventralmente por el cuerpo de la mandíbula y el milohioideo y caudalmente por el paladar blando (*palatum molle*: *vellum palatinum*); la entrada de la boca (*rima oris*) está protegida por los labios (figura. 1A-F) (Sisson y Grossman, 2005).

Cavidad oral

La cavidad oral se extiende desde los labios hasta la faringe, y limitada lateralmente por las mejillas, dorsalmente por el paladar y ventralmente por la lengua y los tejidos intermandibulares. La cavidad oral se divide en cavidad oral propiamente dicha y el vestíbulo oral (Figura 1B) (Bellows, 2010).

Vestíbulo oral

El vestíbulo bucal (*vestibulum oris*) es el espacio delimitado lateralmente por los carrillos y los labios, y medialmente por los dientes y encías. En estado de reposo, las paredes de esta cavidad están en contacto y el espacio prácticamente obliterado (Figura 1F) (Sisson y Grossman, 2005).

Cavidad oral propiamente

El espacio existente entre los dientes y los procesos o apófisis alveolares se denomina cavidad bucal propiamente dicha (*cavum oris proprium*). La cavidad bucal propiamente dicha se encuentran el paladar duro, el paladar blando, la lengua y el piso de la boca (Figura 1A-F). Está limitada dorsalmente por el paladar duro y una pequeña parte del paladar blando rostral, y ventralmente por la mucosa reflejada desde la lengua, lateral y rostralmente por los dientes y encías, y caudalmente por los arcos palatoglosos (Figura 1B). Los límites rostral y lateral son los arcos dentales y los

dientes, mientras que la lengua y la mucosa ventral y lateral forman el suelo de la cavidad. El paladar separa la cavidad bucal de la cavidad nasal y la nasofaringe (Sisson y Grossman, 2005; Faustich, et al., 2020).

Paladar duro

El paladar duro (óseo) está formado por los huesos nasal, palatino y maxilar. A lo largo del paladar duro se encuentran varios pares de aberturas importantes que permiten el paso de vasos y nervios (Figura 1A). La arteria principal que irriga la boca es la arteria maxilar y la inervación principal proviene del trigémino (quinto nervio craneal) (Eubanks, 2007).

Piso de la cavidad bucal

La lengua y su mucosa asociada forman el suelo de la cavidad bucal. Los conductos sublinguales mayores mandibular y compacto (monostomático) se abren en la carúncula sublingual. La porción polistomática (puede estar ausente en algunos Felinos) de la glándula salival sublingual, es un grupo de seis a doce pequeños lóbulos de tejido que se abren hacia el área rebajada entre la lengua y la mandíbula. Hay dos glándulas salivales molares. Las glándulas salivales se originan en el ectodermo oral y crecen hacia el mesodermo subyacente como grandes agregados de glándulas compuestas. Por otra parte, las glándulas salivales principales incluyen las glándulas parótidas, mandibulares y sublinguales. Las glándulas menores son labiales, linguales, bucales, palatinas, molares. Las amígdalas palatinas, son estructuras linfoides faríngeas recubiertas por epitelio escamoso estratificado (Faustich et al., 2020). La glándula salival molar bucal, desemboca en la cavidad bucal a través de varios conductos pequeños. Recientemente se descubrió, que la almohadilla molar membranosa justo lingual, con respecto al primer molar mandibular, tiene numerosas pequeñas aberturas para glándulas salivales dirigidas hacia la lengua (Figura 1B y E) (Eubanks, 2007).

Mucosa oral

La membrana mucosa oral (*tunica mucosa oris*) se continúa en el borde de los labios con el tegmento cutáneo y caudalmente con la mucosa que tapiza la faringe. Durante la vida es de un color rosado, pero puede estar más o menos pigmentada. La capa externa está compuesta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado y paraqueratinizado de pigmentación variable. La submucosa está compuesta de tejido conectivo laxo, glándulas salivales, vasos sanguíneos, fibras musculares, vasos linfáticos y conductos salivales. La submucosa del paladar está compuesta de colágeno denso (Figura 1A-F) (Sisson y Grossman, 2005).

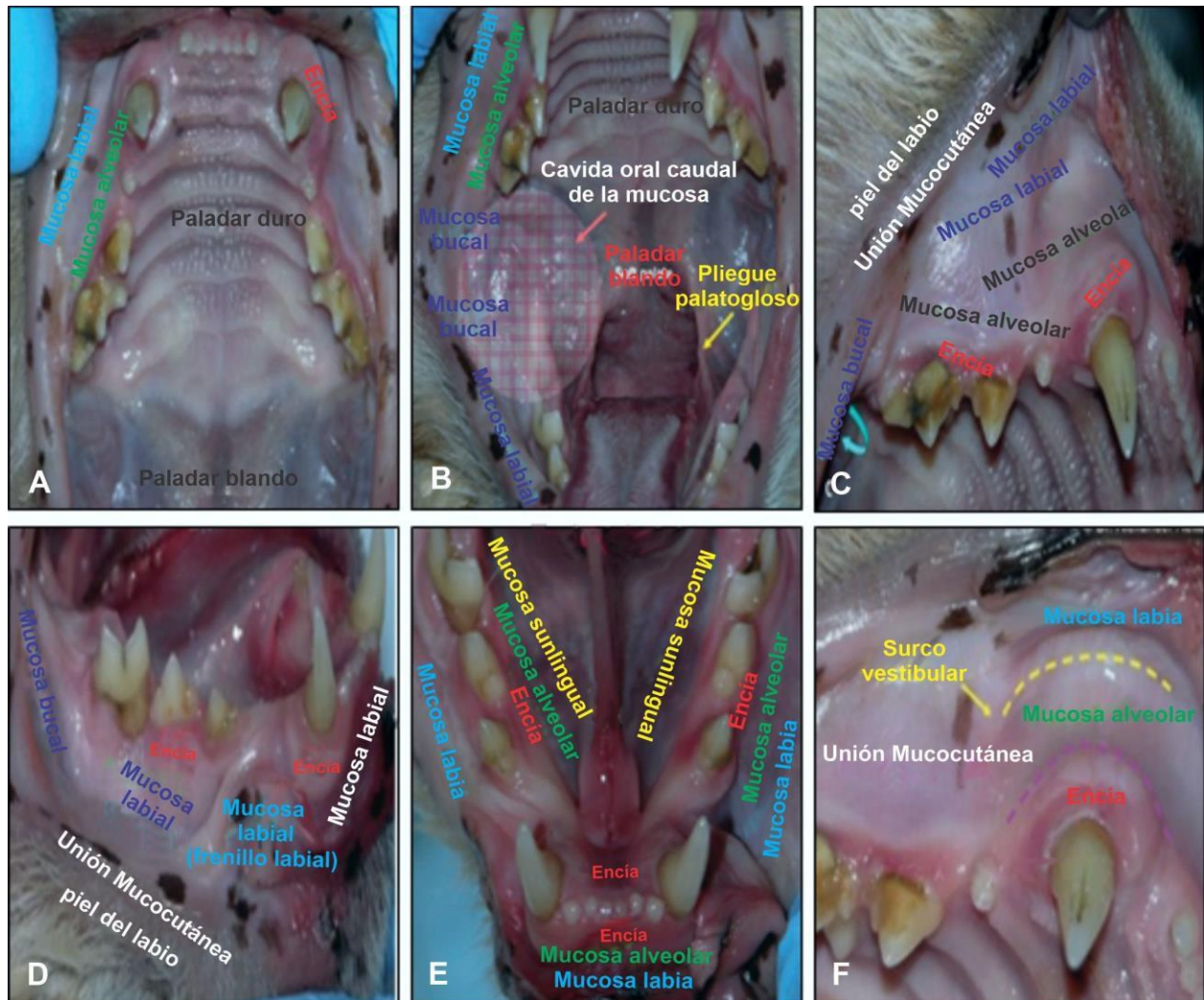


Figura 1. Superficies de las mucosas de la cavidad bucal en Felino (Reiter A, 2009).

Labios

Los labios (*labia oris*) son dos pliegues musculomembranosos que circundan el orificio de la boca. Sus ángulos de unión (*angulioris s. commissurae*) están situados cerca del primer molar y son redondeados. Cada lado presenta dos caras y dos bordes. La superficie externa, recubierta por la piel, presenta un número variable de pelos táctiles, además del pelo fino habitual que se encuentra en las diferentes especies (Figura 1C y D). El labio superior presenta un surco medio (philtrum) y el inferior una prominencia redondeada que es la barba (*mentum*). La superficie interna está recubierta por una membrana mucosa que ordinariamente se encuentra más o menos pigmentada (Figura 1C y D). Las pequeñas papilas de la superficie muestran en sus vértices las aberturas de los conductos de las glándulas labiales. Los pequeños pliegues de la membrana mucosa, que pasan

desde el labio a la encía (*gingiva*), forman la *frenula labii maxillaris* y *mandibularis*. El borde libre del labio es denso y presenta pelos cortos y bastante tiesos. El borde de inserción se continúa con las formaciones circundantes. (Sisson y Grossman, 2005). Los labios están cubiertos externamente por la piel y tapizados por dentro por la membrana mucosa; entre estas dos capas encontramos tejido muscular (Figura 1C y D). Glándulas, vasos y nervios. La piel se halla situada directamente sobre los músculos; en ellas se insertan muchas de sus fibras. Las glándulas labiales forman una masa compacta superior y se encuentran en menor número en el inferior. La membrana mucosa está a menudo pigmentada y se refleja sobre los huesos maxilares y mandibulares para formar encías. (Sisson y Grossman, 2005).

Lengua

La lengua (*lingua*) está situada en el suelo de la boca, entre las ramas de la mandíbula y soportada principalmente en una especie de cabestrillo formado por los músculos milohioideos. La lengua está compuesta por músculos estriados intrínsecos y extrínsecos. El cuerpo de la lengua comprende los dos tercios rostrales. La raíz comprende el tercio caudal y está unida al aparato hioides.

La superficie dorsal de la lengua está revestida por epitelio escamoso estratificado queratinizado que forma papilas. La lengua de un gato está poblada por papilas filiformes, fungiformes, valladas, foliares y cónicas. Las papilas filiformes y fungiformes ocupan la superficie dorsal del cuerpo de la lengua. Las papilas valladas separan el cuerpo de la lengua y la raíz dorsalmente (Figura. 2A, B). Los pilares de mucosa y los pliegues palatoglosos se extienden hasta el paladar blando en la base de la lengua (Figura. 2C-E). La superficie ventral de la lengua contiene menos mucosa cornificada. El frenillo lingual conecta la lengua con el piso de la boca dentro del espacio intermandibular. (Bellows, 2010; Sisson y Grossman, 2005). La lengua tiene funciones múltiples: captación de alimentos sólidos y líquidos (lamido y succión), como un importante órgano táctil; como soporte de los órganos del gusto, para tomar, seleccionar y paladear el alimento. La lengua también toma parte activa en el acto de la masticación y deglución y puede ser utilizada para la limpieza de la piel y pelo de recubrimiento (Sisson y Grossman, 2005).

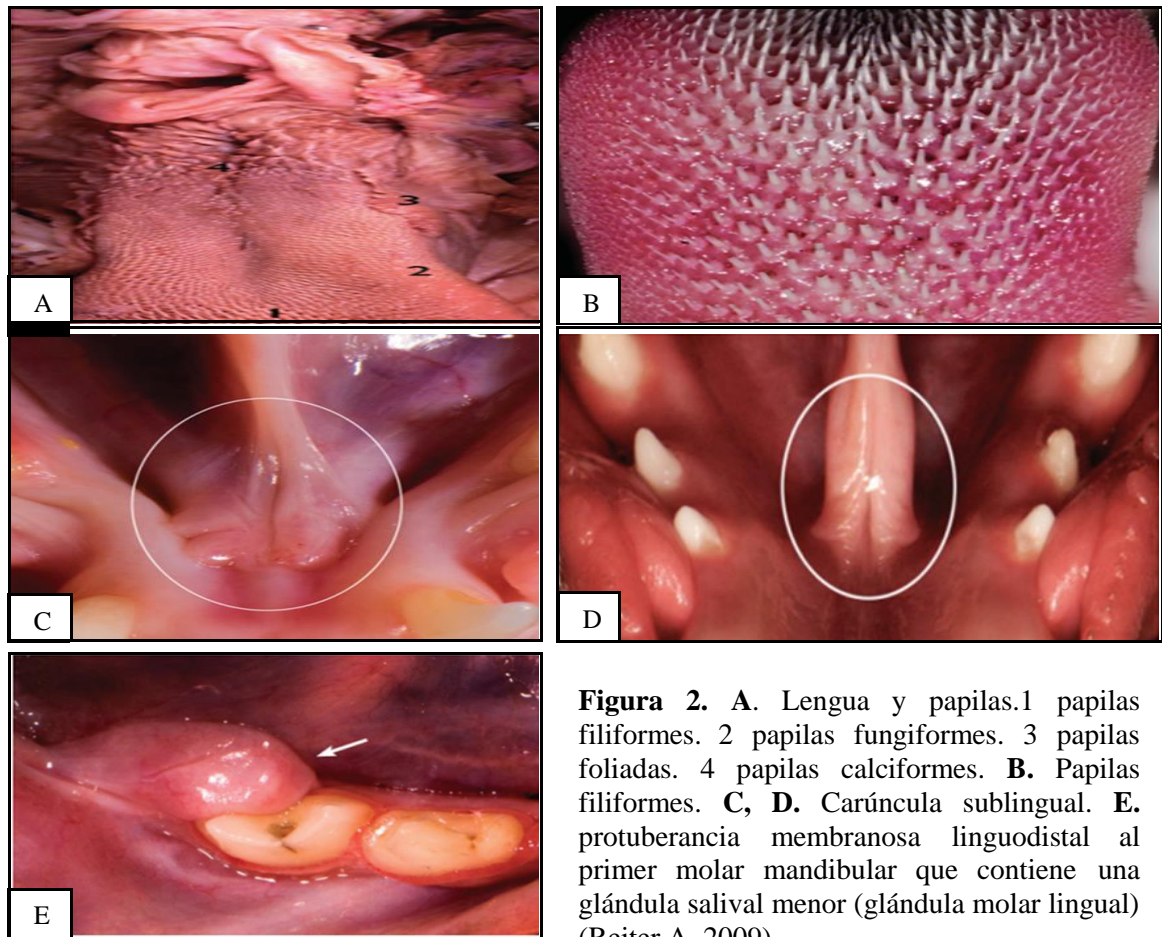


Figura 2. A. Lengua y papilas. 1 papilas filiformes. 2 papilas fungiformes. 3 papilas foliadas. 4 papilas calciformes. B. Papilas filiformes. C, D. Carúncula sublingual. E. protuberancia membranosa linguodistal al primer molar mandibular que contiene una glándula salival menor (glándula molar lingual) (Reiter A, 2009).

Músculos

Los músculos de la masticación que cierran las mandíbulas son el temporal, masetero y los músculos pterigoideos medial y lateral, todos los cuales están inervados por el nervio mandibular (la única rama motora del nervio trigémino). El músculo digástrico abre la boca. Su vientre rostral está inervado por la rama mandibular del nervio trigémino, mientras que su vientre caudal está inervado por el nervio facial. El cuerpo (los dos tercios rostrales) de la lengua está unido ventralmente a la línea media del suelo de la boca por el frenillo lingual (Bellows, 2010).

Inervación

Los nervios involucrados en la entrada sensorial de la cavidad oral son principalmente las divisiones maxilar y mandibular del nervio trigémino. La rama maxilar del nervio trigémino pasa por una serie de estructuras óseas y tejidos blandos antes de ramificarse para inervar el paladar

duro y blando, la nasofaringe, los dientes maxilares, la encía bucal y la mucosa asociada. Por otro lado, la rama mandibular del nervio trigémino se distribuye a través del cráneo y se divide en múltiples ramas que inervan la musculatura facial, la piel y la mucosa de la mejilla, la lengua, los dientes mandibulares y las áreas cutáneas del mentón y el labio. Esta compleja red nerviosa asegura una adecuada recepción sensorial y permite la coordinación de diversas funciones orales. Bloqueos específicos del nervio maxilar, infraorbitario y mandibular se utilizan para desensibilizar áreas específicas, lo que es crucial en procedimientos dentales y quirúrgicos. (Bellows, 2010).

Suministro sanguíneo y drenaje linfático

Las arterias carótidas externas se ramifican en las arterias maxilares. Estas, a su vez, suministran las arterias mandibulares (alveolares inferiores), que ingresan a los forámenes mandibulares en los lados mediales de las mandíbulas y luego recorren rostralmente en los canales mandibulares, donde salen a través de los forámenes mentonianos. Las arterias maxilares también dan origen a las arterias palatinas mayores, que anastomosan con las arterias infraorbitarias. Las arterias infraorbitarias salen por los forámenes infraorbitarios para suministrar el hocico rostral. La linfa de la cavidad oral drena en los ganglios linfáticos parotídeos, mandibulares, retrofaríngeos laterales y mediales, superficiales y cervicales profundos. (Bellows, 2010).

Glándulas salivales

Este término normalmente está restringido a los tres pares de glándulas situadas en los lados de las fauces y adyacentes a la parte del cuello -parótida, mandibular y sublingual. Sus conductos se abren dentro de la boca. Las principales glándulas salivales en el gato incluyen la glándula parótida, cigomática, mandibular y sublingual. La saliva de la glándula parótida sale por una papila en la mucosa alveolar, justo caudal al cuarto premolar maxilar. La saliva de la glándula cigomática sale por una papila en la mucosa alveolar cerca del primer molar maxilar. La saliva de las glándulas mandibular y sublingual entra en la cavidad oral a través de los carúnculos sublinguales ubicados ventral y rostral a la base de la lengua (Figura. 1A y B). Los gatos tienen cuatro glándulas salivales molares. Las glándulas molares bucales vacían en la cavidad oral a través de varios conductos pequeños. Las glándulas molares linguales se encuentran en la almohadilla molar membranosa linguodistal a los dientes molares mandibulares (Figura. 2E) (Sisson y Grossman, 2005; Bellows, 2010).

Tejidos

Las diversas células que componen el cuerpo animal realizan funciones esenciales para la vida, tales como crecer, nutrirse, reproducirse y morir. Estas células, además, suelen agruparse en estructuras funcionales y organizacionales conocidas como tejidos, caracterizadas por su origen común, morfología similar, estructura análoga y composición fisicoquímica idéntica (Gartner y Hiatt, 2002). Se considera que existen cuatro tejidos básicos tomando como antecedentes los patrones de organización, su origen embriológico y su fisiología:

- Tejido epitelial (epitelio): reviste las superficies del cuerpo, tapiza cavidades corporales y forma glándulas.
- Tejido conjuntivo: da sustento a los otros tres tejidos tanto en su estructura, como para realizar las funciones especiales de los otros tejidos.
- Tejido Muscular: está formado por células contráctiles que participan en el movimiento y traslado de organismos completos, o de estructuras como las vísceras y los vasos sanguíneos.
- Tejido nervioso: recibe, transmite e integra información del ambiente exterior e interior para controlar las actividades del organismo (Ross y Pawlina, 2007; Fortoul y Castell, 2010).

Cada tejido reúne una serie de características morfológicas y funcionales que permiten su identificación. Es de interés para esta investigación el mencionar el tejido epitelial y conjuntivo.

Tejido epitelial

El tejido epitelial es una de las formas más comunes de tejidos en el cuerpo animal. Existen dos tipos principales de epitelio: A) el tejido epitelial que forma hojas de células contiguas que cubren el cuerpo en su superficie externa y lo revisten en su superficie interna. B) el tejido epitelial que forma glándulas (Gartner y Hiatt, 2002). Este tejido, caracterizado por su falta de vasos sanguíneos, crece sobre un tejido conectivo subyacente rico en vasos, al cual se une mediante una capa de sostén extracelular denominada membrana basal (Sepúlveda, 2012). El tejido epitelial deriva de las tres capas germinativas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo. El ectodermo da lugar a las mucosas bucal y nasal, córnea, epidermis de la piel, glándulas de la piel y glándulas mamarias. El hígado, el páncreas y el recubrimiento de los aparatos respiratorio y digestivo tienen su origen en el endodermo. Los túbulos uriníferos de los riñones, el recubrimiento de los sistemas

reproductores de la hembra y el macho, el recubrimiento endotelial del sistema circulatorio y el mesotelio de las cavidades corporales se desarrollan a partir de la capa germinal mesodérmica (Gartner y Hiatt, 2002).

Las células epiteliales poseen tres características principales: a) se adhieren entre sí por medio de uniones intercelulares especializadas; estas estructuras relacionadas con la membrana plasmática contribuyen a la adherencia y comunicación entre células; b) la región basal posee una superficie de contacto entre las células epiteliales y el tejido conectivo subyacente denominada membrana basal) tienen una región apical, una región lateral y una región basal, cada una de ellas con funciones diferentes (Ross y Pawlina, 2007; Sepúlveda, 2012).

Funciones de los epitelios

Los epitelios se adaptan estructuralmente para cumplir alguna o varias de las siguientes funciones:

Barrera de protección. Esta función se lleva a cabo por medio de epitelios que se disponen espacialmente en varios estratos, asentando el estrato más profundo sobre la membrana basal. Por ejemplo, la piel y capa de pelo protegen el cuerpo de influencias exteriores como el calor, frío, golpes, sustancias químicas y gérmenes patógenos. La piel ejerce función aislante, impidiendo las pérdidas de calor interior. Los felinos carecen a diferencia del hombre de glándulas sudoríparas para la regulación térmica. Cuando la temperatura exterior es alta, jadean para evaporar agua, y cuyo efecto respiran por la boca a un ritmo rápido. Mientras que en el perro constituye el jadeo un medio muy eficaz para restablecer el equilibrio térmico, en el gato no es suficiente, por lo que éste debe además ceder calor eliminando agua con un flujo salivar mayor (Gartner y Hiatt, 2002).

Transporte transcelular de moléculas a través de las capas epiteliales. Los epitelios especializados para el transporte de material, a lo largo de su superficie libre, se encuentran bañados por líquido y desarrollan muchos cilios en su polo apical, proyecciones móviles que actúan en el arrastre de esos líquidos y partículas, limpiando de esa manera la superficie epitelial. Los cilios también se encuentran capacitados para arrastrar células, como ocurre con el óvulo y el espermatozoide dentro de la trompa uterina (Ross y Pawlina, 2007; Gartner y Hiatt, 2002).

Absorción. Los epitelios pueden especializarse para absorber agua, iones o moléculas desde el fluido luminal. Por ejemplo, el epitelio columnar simple o epitelio cilíndrico simple, que se encuentra en la mucosa de la vesícula biliar, que se encarga de la concentración de bilis. Y aquéllos

que desarrollan microvellosidades apicales (epitelios micro vellosos) que incrementan la superficie de absorción, como ocurre en el intestino delgado (Ross y Pawlina, 2007; Gartner y Hiatt, 2002).

Síntesis y secreción. Epiteliales secretores pueden sintetizar y secretar sustancias del tipo de las glucoproteínas, constituyendo glándulas unicelulares, como sucede con los epitelios caliciformes del epitelio traqueal o intestinal, los que se intercalan entre los epitelios de revestimiento o constituir verdaderos epitelios glandulares, como ocurre con los acinos de las glándulas salivales, o de las glándulas submucosas del duodeno (Ross y Pawlina, 2007; Gartner y Hiatt, 2002).

Recepción de estímulos. Esta función depende de los denominados epitelios sensoriales o neuroepitelios, que se especializan en la captación del gusto, olores, etc. Las yemas gustativas de la lengua se observan en las papilas caliciformes y fungiformes incluidas dentro del epitelio de revestimiento como acúmulos celulares más pálidos, con forma ovalada (Gartner y Hiatt, 2002).

Clasificación del epitelio

La forma que los epitelios adoptan depende de las funciones para la cual están diseñadas las células. La clasificación habitual es descriptiva y tiene su fundamento en dos factores. Primer factor, la forma de las células más superficiales (Tabla 1) y la cantidad de estratos celulares (capas; Tabla 2) (Sepúlveda, 2012). Por lo tanto, la terminología es un reflejo de la estructura y no de la función.

En cuanto al número de estratos celulares el epitelio se describe como:

- **Simple**, cuando tiene una sola capa celular de espesor.
- **Estratificado**, cuando posee dos o más capas celulares.
- La especialización de la región celular apical: **ciliado**, cuando la región células apical presenta **cilios** y **queratinizado** o **no queratinizado**, si tiene o no queratina, o con **microvellosidades** (Sepúlveda, 2012; Ross y Pawlina, 2007; Tabla 2).

Segundo factor, las células individuales que componen un epitelio se describen con base en sus dimensiones; altura, el ancho y profundidad. De esta forma, al tener en cuenta la cantidad de los estratos celulares (epitelio simple o stratificado) y el aspecto morfológico de las células más superficiales (plano, cubico o cilindro) resulta sencillo clasificar las diversas configuraciones del tejido epitelial (Ross y Pawlina, 2007).

Los epitelios se clasifican de acuerdo con el número de capas celulares entre la lámina basal y la superficie libre y la morfología de las células epiteliales (Tabla 2). Si la membrana está constituida por una capa de células se denomina epitelio simple; cuando se compone de más de una capa

celular, se conoce como epitelio estratificado. Los epitelios estratificados se clasifican en relación con la morfología de las células y su capa superficial únicamente. Además, estas dos clases de epitelios, que se identifican adicionalmente por la morfología celular, existen otros dos tipos distintas: pseudoestratificado y transicional (Gartner y Hiatt, 2002).

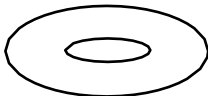
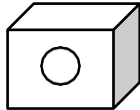
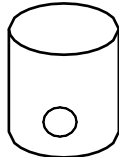





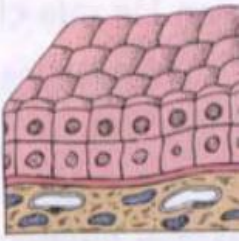


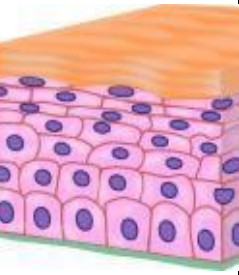
Tabla 1. Clasificación de acuerdo con la forma de las células (Gartner y Hiatt 2002).			
Planas	Escamosas	Cuando el ancho y la profundidad de la célula son mucho mayores que su altura.	
Cúbicas	Cuboides	Cuando el ancho, la altura y la profundidad son más o menos iguales.	
Cilíndricas	Columnares	Cuando la altura de las células es apreciablemente mayor que las otras dimensiones.	

Tabla 2. Clasificación de epitelios de revestimiento (Ross y Pawlina, 2007).

Epitelios de revestimiento	Clasificación	Algunas ubicaciones típicas	Función principal
	Simple plano	Vasos (Endotelio) Cavidades corporales (Mesotelio) Capsula de Bowman (Riñón) Alveolos respiratorios (Pulmón)	Intercambio, Barrera en el Sistema nervioso central, Intercambio y lubricación, Barrera e Intercambio.
	Simple cubico	Conductos pequeños de glándulas exocrinas Superficie del ovario (Epitelio germinativo) Túbulos renales	Absorción, Conducción, Barrera Absorción y Secreción.
	Simple cilíndrico	Intestino delgado y colon Estomago (Superficie y glándulas de la mucosa) Vesícula biliar	Absorción y Secreción, Secreción y Absorción.
	Seudoestratificado	Tráquea y árbol bronquial Conducto deferente Conductillos eferentes del epidídimo	Secreción, conducción Absorción y conducción.

	Estratificado plano	Epidermis Cavidad oral Esófago Vagina	Barrera, protección.
	Estratificado cubico	Conductos de glándulas sudoríparas Conductos grandes de glándulas exocrinas Unión ano rectal	Barrera, conducción
	Estratificado cilíndrico	Los conductos más grandes de las glándulas exocrinas Unión ano rectal	Lubricación y protección
	De transición (Urotelial)	Calices renales Uréteres Vejiga Uretra	Barrera, Distensibilidad
	Epitelio estratificado Escamoso Queratinizado	Epidermis de la piel	Barrera y protección

Renovación de células epiteliales

Las células que caracterizan los tejidos epiteliales suelen mostrar un alto índice de recambio, relacionado con su localización y función. El tiempo para la renovación celular siempre es constante para un epitelio particular. Por ejemplo, las células de la epidermis se renuevan de manera constante en la capa basal o germinativa por división celular (mitosis). Desde este sitio las células comienzan a migrar de la capa germinal a la superficie y en su trayecto se queratinizan hasta que llegan a la superficie, mueren y se descaman (Figura 3) (Gartner & Hiatt 2002).



Figura 3. Renovación de las células de la epidermis.

Histología de la piel

La piel y sus derivados (anexos o faneras) constituyen el tegumento. La piel forma la cubierta más externa del cuerpo y es su órgano más grande dado que representa del 15 al 20% de su masa total. La piel se compone de dos capas principales: la epidermis, derivado del ectodermo; compuesta por un epitelio estratificado plano queratinizado que crece constantemente, pero mantiene su espesor normal por el proceso de descamación y la dermis, compuesta por un tejido conectivo denso derivado del mesodermo que contiene fibras de colágena y elásticas, así como diversos tipos de células inmunitarias y especializadas. Provee sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel. Los derivados epidérmicos de la piel (anexos cutáneos) comprenden estructuras y los productos siguientes: folículos pilosos y pelo, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, uñas y glándulas mamarias (Tabla 3) (Ross y Pawlina, 2007).

Epidermis

Las principales células de la epidermis son los queratinocitos, que forman la mayor población de células, las células de Langerhans, los melanocitos y las células de Merkel. La principal función de la piel es la protección, puesto que evita la pérdida de agua y protege contra las fricciones y rayos UV (Ross y Pawlina; Sepúlveda, 2012).

Estratos de la epidermis formados por queratinocitos

Los queratinocitos se descaman en forma continua en la superficie de la piel, por lo tanto, esta población celular debe renovarse continuamente, ello se logra mediante la actividad mitótica de los queratinocitos en las capas basales; se dividen por mitosis durante la noche y conforme las nuevas células se forman, las que se sitúan arriba se empujan hacia la superficie, donde finalmente se descaman. La citomorfosis de los queratinocitos durante la migración de la capa basal de la epidermis a su superficie permite identificar zonas de epidermis con morfologías distintas. Desde la profundidad hasta la superficie los estratos son: 1) estrato basal (germinativo), 2) estrato espinoso, 3) estrato granuloso, 4) estrato lucido y 5) estrato córneo. De acuerdo con el grosor de la epidermis la piel se clasifica en gruesa o delgada. La piel gruesa se caracteriza por la presencia de las cinco capas. La piel delgada tiene un estrato corneo delgado y carece de estrato lucido y estrato granuloso definidos, aunque se encuentran células individuales de esas capas en sus situaciones apropiadas. Todas las capas suelen ser más delgadas en la piel delgada. (Ross y Pawlina; Gartner y Hiatt 2002).

Tabla 3. Estratos y características histológicas de la piel (Gartner y Hiatt 2002; Ross y Pawlina). *Sólo se encuentra en la piel gruesa.	
Capa	Características histológicas
Epidermis	Deriva del ectodermo; se compone de epitelio escamoso estratificado queratinizado (queratinocitos).
Estrato córneo	Múltiples capas de células queratinizadas aplanadas muertas, queratinocitos, sin núcleo ni organelos (células escamosas-córneas) que se descamarán.
Estrato lúcido*	Capa delgada de tinción clara de queratinocitos sin núcleo ni organelos; las células contienen filamentos de queratina y eleidina agrupados en forma densa.
Estrato granuloso*	La mayor parte de la capa superficial (tres a cinco capas celulares gruesas), en la que los queratinocitos aún conservan sus núcleos; las células contienen tanto gránulos de queratohialina grandes y gruesos como gránulos de recubrimiento de la membrana.
Estrato espinoso	La capa más gruesa de la epidermis, cuyos queratinocitos, que se conocen como células espinosas, se interdigitan entre sí y forman puentes intercelulares y un gran número de desmosomas; las células espinosas poseen múltiples tonos filamentos y gránulos de recubrimiento de la membrana y tienen actividad mitótica; esta capa también contiene células de Langerhans.
Estrato basal (germinativo)	Esta capa aislada de células cúbicas a cilíndricas bajas, con actividad mitótica está separada de la capa papilar de la dermis por una membrana basal bien desarrollada; en esta capa también se encuentran células de Merkel y melanocitos.
Dermis	Deriva del mesodermo; se compone sobre todo de fibras de colágena tipo 1 y elásticas; la dermis se subdivide en dos regiones: capa papilar y capa reticular, una capa densa de tejido conectivo colagenoso, irregular.
Capa papilar	Se interdigita con la epidermis y forma el componente de papilas dérmicas del aparato reticular; fibras de colágena tipo III y elásticas en una disposición laxa y que fijan fibrillas (colágena tipo VII); en esta capa se localizan lechos capilares en abundancia, células de tejido conectivo y mecanoreceptores; en ocasiones también se encuentran melanocitos.
Capa reticular	La capa más profunda de la piel; colágena tipo 1, fibras elásticas gruesas y células de tejido conectivo; contiene glándulas sudoríparas y sus conductos, folículos pilosos y músculos erectores del pelo, y glándulas sebáceas, así como mecanoreceptores (como corpúsculos de Pacini).

Tipos celulares de la epidermis diferentes a queratinocitos

Células de merkel

Las células de Merkel son componentes esenciales del sistema sensorial de la piel. Localizadas principalmente en el estrato basal de la epidermis, estas células se esparcen entre los queratinocitos y desempeñan un papel crucial como mecanoreceptores, detectando estímulos táctiles. Se encuentran en altas concentraciones en áreas de alta sensibilidad, como las yemas de los dedos, la

mucosa bucal y la base de los folículos pilosos. Con las técnicas de tinción habituales, las células de Merkel se observan como células redondeadas con un citoplasma claro. Tienen un núcleo redondeado de abundante acromatina y un citoplasma claro debido a la poca cantidad de filamentos intermedios de queratina que poseen (Fortoul y Castell, 2010). Los estudios han demostrado que las células de Merkel se diferencian de células epiteliales durante la etapa fetal temprana. Aunque suelen estar dispuestas individualmente y paralelas a la lámina basal, también pueden extender sus prolongaciones entre los queratinocitos, uniéndose a ellos mediante desmosomas. (Ross y Pawlina, 2007). Una característica distintiva de las células de Merkel es la presencia de gránulos de contenido denso en la zona perinuclear y en sus prolongaciones. A pesar de que la función exacta de estos gránulos aún no está clara, su inmunoreactividad sugiere una capacidad para liberar sustancias tipo neurocrino. Las células de Merkel se asocian con nervios sensoriales amielínicos que forman complejos capaces de detectar estímulos mecánicos, contribuyendo así a la percepción táctil (Sepúlveda, 2012).

Melanocitos

Los melanocitos son células especializadas y vitales para la producción de melanina, el pigmento que otorga color a la piel y la protege contra los efectos dañinos de la radiación ultravioleta. Derivados de las células de la cresta neural, los melanocitos se sitúan principalmente en el estrato basal de la epidermis, aunque también pueden encontrarse en las capas superficiales de la dermis (Sepúlveda, 2012). Estas células presentan características únicas, con extensas prolongaciones ondulantes que penetran en los espacios intercelulares del estrato espinoso (Figura 4A). La melanina se produce en los melanosomas, orgánulos especializados donde la enzima tirosinasa convierte la tirosina en melanina a través de una serie de reacciones químicas que progresan por la 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa, metildopa) y la dopa quinona (Figura 4B y C). Este proceso es significativamente regulado por la luz ultravioleta, lo que activa la tirosinasa y, a su vez, la producción de melanina. Una vez producida, la melanina se transfiere desde los melanocitos a los queratinocitos adyacentes a través de un proceso conocido como secreción citocrina. Esta transferencia permite que la melanina se posicione sobre el núcleo de los queratinocitos, formando una barrera protectora contra los daños causados por los rayos ultravioleta. El número y la distribución de melanocitos pueden variar en diferentes regiones de la piel y entre diferentes individuos, aunque la variación en la pigmentación de la piel está más relacionada con la localización y actividad de la melanina, que con el número total de melanocitos. La actividad de

estos melanocitos pueden incrementarse con la exposición continua a la radiación ultravioleta, lo que también puede llevar a un aumento en su población en la piel. La diversidad en el tamaño, número y disposición de los melanosomas, los orgánulos que contienen melanina, explica las diferencias en la pigmentación entre distintas razas (Gartner y Hiatt 2002). El pigmento melánico comprende dos formas distintas. Una forma, la eumelanina, es un pigmento pardo negruzco presente en los melanosomas ovoides. La otra forma, llamada feomelanina, es un pigmento rojo amarillento, rica en cisteína y presente en los melanosomas esféricos, en humanos se halla en la piel y cabello de personas pelirrojas, así como en algunos tumores de melanoma (Figura 4B). Cada uno de estos pigmentos está determinado genéticamente. La coloración es visible en pelo y piel a causa de la concentración de los gránulos del pigmento melánico. Ambas melaninas difieren no solo en el color, sino también en la capacidad de atrapar radicales libres, así, la eumelanina es eficaz en capturar radicales libres; mientras que la feomelanina no lo es (Fortoul y Castell, 2010; Ross y Pawlina, 2007).

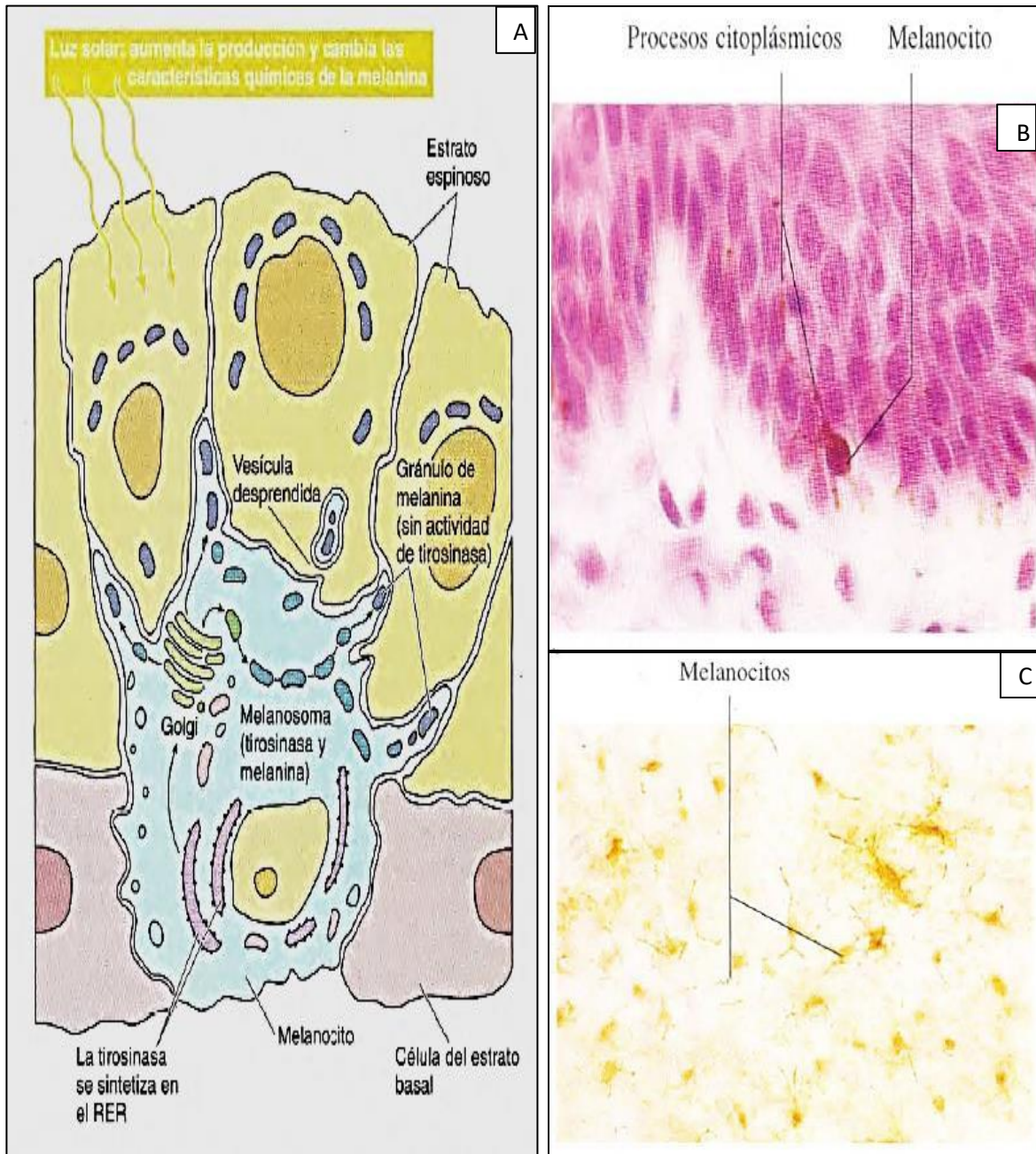


Figura 4. A. Esquema de la síntesis y secreción de melanina (Gartner y Hiatt, 2002). B. Vista de gran aumento de la porción basal de la epidermis intensamente pigmentada de un mono mostrando un melanocito conteniendo melanina. Este se puede identificar por el citoplasma claro alrededor del núcleo y la presencia de largos procesos citoplasmáticos a modo de dendritas. H-E. X660. C. Epidermis de la cara expuesta a reacción DOPA para la demostración histoquímica de los melanocitos. De esta forma se ponen de manifiesto los procesos citoplasmáticos ramificados, que forman una red casi continua en la parte basal de la epidermis (Geneser, 1998).

Células de langerhans

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico, desempeñan un papel crucial en el sistema inmunitario de la piel. Las células de Langerhans no pueden distinguirse con la técnica de tinción Hematoxilina-Eosina (H-E). Pero si, con técnicas especiales como: cloruro de sodio, inmunotinciones CD1a, las células Langerhans son bien visibles en el estrato espinoso. Estas células se caracterizan por sus múltiples prolongaciones largas que se irradian entre los queratinocitos. Aunque representan solo el 2-4% de la población celular epidérmica, su función es esencial en la respuesta inmunitaria. Las células de Langerhans migran a la epidermis, donde actúan como células presentadoras de antígeno. Tienen receptores de superficie celular F (anticuerpo) y C3 (complemento). Su estructura única, incluyendo un núcleo polimorfo y citoplasma translúcido, y la presencia de gránulos de Birbeck, les permite fagocitar y procesar antígenos extraños, que luego presentan a los linfocitos T en los ganglios linfáticos cercanos (Ross y Pawlina, 2007). Estas células no solo están presentes en la epidermis, sino que también pueden encontrarse en la dermis y en epitelios escamosos estratificados de otras áreas del cuerpo, como la cavidad bucal, el esófago y la vagina. (Gartner y Hiatt, 2002). En la microscopia de luz las células de Langerhans muestran un núcleo denso, citoplasma pálido y prolongaciones delgadas largas que se irradian desde el cuerpo celular a los espacios intercelulares entre queratinocitos. La característica más singular de las células de Langerhans son los gránulos de Birbeck (gránulos vermiformes) unidos a la membrana. La función de estos gránulos no se conoce. Las células de Langerhans se originan de precursoras en la médula ósea. Aunque son capaces de someterse a mitosis, esta actividad es restringida; por consiguiente, se reemplazan de manera continua por células precursoras que salen del torrente sanguíneo para migrar dentro de la epidermis y diferenciarse en células de Langerhans. (Gartner y Hiatt 2002; Ross y Pawlina, 2007). Algunas correlaciones clínicas; a diferencia de los melanocitos, que se multiplican después de la exposición repetida a la luz UV, las células Langerhans disminuyen de número como consecuencia de esta agresión; es posible que esta característica sea un factor que contribuye a la carcinogénesis (Gartner y Hiatt, 2002).

Dermis

La dermis es una capa fundamental de la piel situada justo debajo de la epidermis, derivada del mesodermo. Esta región se divide en dos capas principales: la capa papilar, superficial y entretejida de manera laxa, y la capa reticular, más profunda y densa. Compuesta de tejido conectivo colagenoso denso e irregular, la dermis está formada predominantemente por fibras de colágena tipo I y redes de fibras elásticas, lo que le permite proporcionar el apoyo necesario a la epidermis y conectar la piel con la hipodermis subyacente (fascia superficial) (Gartner y Hiatt, 2002).

Capa papilar de la dermis

La capa papilar de la dermis, que se interdigita directamente con la epidermis, está compuesta de tejido conectivo laxo. Contiene capilares, fibras delgadas de colágena y elásticas, y varias células, incluidas fibroblastos, macrófagos y células plasmáticas. Los capilares de esta capa desempeñan un papel crucial en la regulación de la temperatura corporal y la nutrición de la epidermis avascular. Además, la capa papilar alberga mecano receptor como los corpúsculos de Meissner, que responden a la estimulación táctil leve, encontrándose comúnmente en áreas de piel muy sensibles (Sepúlveda, 2012).

Capa reticular de la dermis

La capa reticular es la capa más profunda de la dermis y se compone de tejido conectivo colagenoso denso, irregular. Esta región contiene fibras de colágena tipo I gruesas, que están densamente agrupadas en haces grandes, entremezcladas con redes de fibras elásticas gruesas. Los intersticios de la capa reticular están llenos de proteoglicanos, con abundancia de sulfato de dermatán, y contienen menos células que la capa papilar. Además, la capa reticular alberga diversas estructuras derivadas de la epidermis, como glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y folículos pilosos, que invaden la dermis durante la embriogénesis. La dermis también contiene mecanos receptores encapsulados, como los corpúsculos de Pacini y los corpúsculos de Ruffini, que responden a la presión, vibraciones y fuerzas de tensión, especialmente en la dermis de las plantas de los pies. Este intrincado entramado convierte a la dermis en una capa dinámica y esencial para la protección y funcionalidad de la piel, contribuyendo significativamente a la homeostasis y la interacción sensorial del organismo (Sepúlveda, 2012).

Melanoma

Los melanomas no es posible clasificarlos dentro de ningún tipo celular, ya que pueden presentarse como epiteliales, conjuntivos o de células redondas, incluso dentro de un mismo tumor. La presencia de gránulos de melanina en forma de granulaciones finas homogéneas, marrón-negruzcas permite establecer el diagnóstico. Pueden ser tan abundantes que impidan la observación del núcleo. La ausencia o presencia de criterios nucleares de malignidad permite clasificarlos como benignos o malignos. El melanoma melánico debe formar parte de los diagnósticos diferenciales si se observa una población de células anaplásicas e indiferenciadas que presentan características de todas las estirpes celulares (Figura 5A). Los melanomas más indiferenciados presentan sólo pequeñas cantidades de melanina en algunas células (Figura 5B). Los melanomas completamente amelánicos son poco frecuentes y muy difíciles de diagnosticar, ya que pierden su característica distintiva (Figura 7B). Suelen ser tumores muy pleomórficos con múltiples criterios de malignidad (Martínez, 2008).

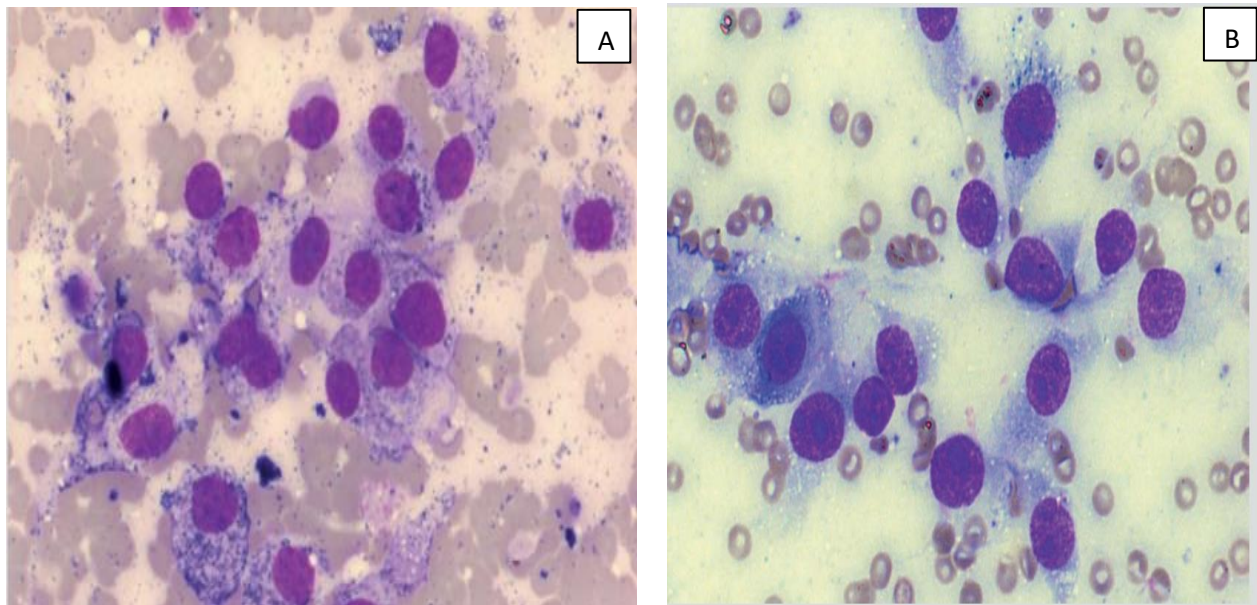


Figura 5. A. Melanoma melánico. Las células presentan abundante cantidad de pigmento melánico. **B.** Melanoma escasamente melánico. Se observa una población de células de estirpe conjuntiva con criterios citológicos de malignidad; sólo una de ellas presenta pigmento melánico (Martínez, 2008).

ANTECEDENTES

Melanomas en grandes felinos

Eckstein, et al., 2020, reportan en un Tigre Siberiano macho adulto (*Panthera Tigris altaica*) de cautiverio, con hipermetría de los miembros pélvicos en los últimos 10 años. Durante la exploración macroscópica se observó un nódulo negro y ulcerado caudalmente a la oreja derecha. El animal fue sometido a cirugía para la remoción del nódulo y murió durante la recuperación anestésica. En la necropsia, se detectó otro nódulo infiltrante caudal a la oreja derecha, además se observó metástasis en el cerebro, médula espinal, estómago, bazo, riñón, linfonodos, hígado, corazón, pulmón. Histológicamente el nódulo extirpado quirúrgicamente era sólido, invasivo, no encapsulado, mal delimitado y compuesto por una densa población celular. Además, presentaba numerosas células con pigmento intracitoplasmático granular marrón en cantidades variables, desde muy pigmentado hasta amelanótico, con una morfología consistente con los melanocitos (Figura 6). Las células neoplásicas eran predominantemente poligonales, con marcada anisocitosis y anisocariosis, sostenidas por una cantidad moderada de tejido conjuntivo (Figura 6). También, se observaron hasta tres figuras mitóticas por campo de aumento. Así como, numerosas células neoplásicas con cariorexis y cariomegalia, mitosis atípica e invasión vascular. Los hallazgos macroscópicos e histológicos confirman el diagnóstico de melanoma cutáneo metastásico en el Tigre Siberiano adulto de cautiverio.

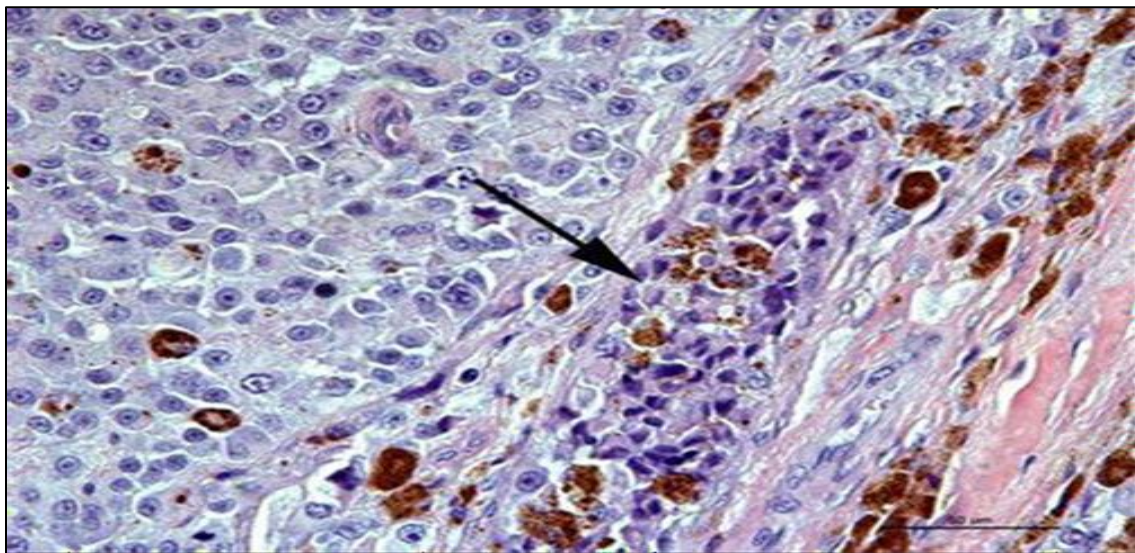


Figura 6. Melanoma en un Tigre Siberiano (*Panthera Tigris altaica*): Tumor sólidamente celular con estroma conectivo moderado, células neoplásicas con pigmento variable, alto índice mitótico, anisocitosis y anisocariosis marcadas, e invasión vascular (flecha). H-E, Bar=50µm. (Eckstein, et al., 2020).

González y Centeno, 2021, reportan un caso de una Tigresa blanca de Bengala (*Panthera Tigris Tigris*) de 6 años, no castrada. Debido a la presencia de una masa cerca del ojo izquierdo (Figura 7A) fue inmovilizada con xilacina y ketamina para realizar un examen físico, que reveló una masa firme, redonda, lisa, no ulcerada y oscura, de 10 cm de diámetro (Figura 7A, B y C). Se tomó una biopsia de la masa y se enviaron muestras para análisis hematológico y bioquímico, que resultaron normales. Por su parte, el análisis histopatológico de la biopsia mostró la presencia de melanocitos con características anaplásicas (pleomorfismo, citomegalia, cariomegalia, binucleación), área hemorrágica y foco inflamatorio fibrinoso (el diagnóstico histopatológico fue melanoma maligno). Dos meses después, la salud de la Tigresa empeoró notablemente: perdió peso, desarrolló una gran masa ulcerada en el cuello (Figura 7F) y el melanoma cerca del ojo izquierdo creció considerablemente, obstruyéndolo por completo, además, presento un color negro (Figura 7A, B y C). En la necropsia, se encontraron metástasis en los pulmones, el tejido subcutáneo torácico, la pleura y los riñones (Figura 7E y F).

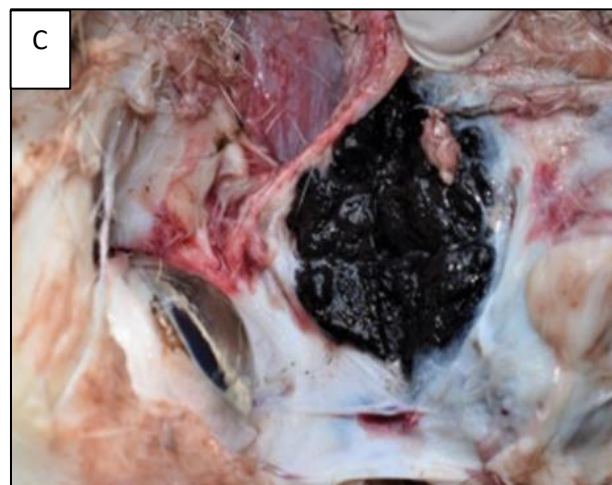


Figura 7. A. Masa observada en la evaluación inicial. B. Crecimiento de melanoma obstruyendo el ojo cercano. C. Corte interno de melanoma inicial sin afectar el ojo. D. ulceración en la piel con masa de gran tamaño. E. Metástasis en pulmones. F. Corte de masa en cuello, producto de metástasis. La masa se encontraba a nivel subcutáneo (González y Centeno, 2021).

Melanomas en felinos domésticos

Hirz y Herden, 2016, reportaron el caso de un gato de 2 años con un melanoma maligno localizado en la piel abdominal. El tumor, de crecimiento infiltrativo, mostraba una arquitectura densa, moderadamente delimitada, sin cápsula y con compromiso del epitelio superficial, estructuras foliculares y nervios dérmicos. Desde el punto de vista histopatológico, las células neoplásicas presentaban pleomorfismo acentuado, anisocitosis, anisocariosis, núcleos excéntricos y actividad mitótica evidente, con presencia de células multinucleadas y áreas de necrosis (Figura 8C). La falta de pigmentación fue confirmada mediante tinciones especiales (PAS, Fontana y Sudan Black B), lo que dificultó inicialmente su identificación como melanoma. Sin embargo, el diagnóstico se confirmó mediante inmunohistoquímica donde se observó células en anillo de sello (Figura 8A) y células fusiformes organizadas en corrientes irregulares (Figura 8B). Las células en anillo de sello expresaron vimentina y S100 (proteínas ácidas diméricas de bajo peso molecular), mientras que las fusiformes fueron positivas para actina de músculo liso, Melan-A (Proteína que se encuentra en los melanocitos) y PNL2 (marcador de melanoma). Los autores concluyen que el melanoma descrito en el gato es un subtipo excepcionalmente raro de melanoma cutáneo amelanótico, caracterizado por una morfología inusual con células en anillo de sello, no reportadas antes.

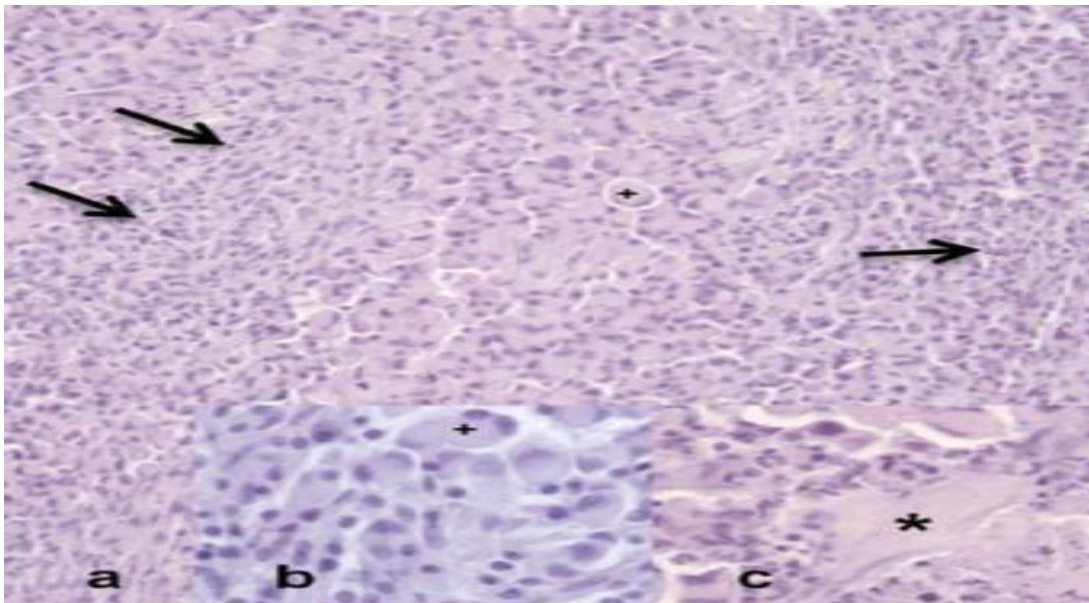


Figura 8. Melanoma maligno de células en anillo de sello en la piel abdominal de un gato. **a.** Anillo de sello (+) y celdas de huso entrelazadas irregularmente (flechas). H-E. 100×. **b.** Recuadro: mayor aumento de células fusiformes anisocióticas entrelazadas irregularmente entre células en anillo de sello a veces multinucleadas (+). 200×. **c.** Recuadro: necrosis focal (asterisco) dentro del tumor. 200×. (Hirz y Herden, 2016).

Un caso documentado por Awanui Veterinary y Fujita, 2023, mencionan a una gata doméstica esterilizada de 15 años una masa ulcerada, no pigmentada y de aspecto granulomatoso en el labio superior derecho. Este tejido fue remitido para un examen citológico y patológico. Los estudios citológicos teñidos con Diff-Quik (tinción de Romanowsky), se observaron células redondas a espinosas organizadas en grupos, con núcleos redondeados u ocasionalmente dentados, cromatina finamente punteada, nucleolos prominentes y relaciones núcleo/citoplasma moderado. Se evidenció anisocitosis y anisocariosis, así como presencia de células binucleadas y figuras mitóticas atípicas. Aunque raras, algunas células contenían pigmento intracitoplasmático disperso de tonalidad marrón oscuro a negra, compatible con melanina (Figura 9A). Por su parte, el estudio histopatológico confirmó una neoplasia densamente celular compuesta por haces y nidos de células redondas a espinoides con citoplasma eosinófilo pálido, núcleos grandes con cromatina dispersa y nucleolos prominentes. Se observó atípica nuclear moderada, hiper cromasia, anisocariosis y una tasa mitótica alta (44 mitosis por 10 campos de gran aumento), incluyendo figuras mitóticas atípicas. La escasa pigmentación intracitoplasmática evidenciada solo en células dispersas reforzó el diagnóstico de melanoma amelanótico oral (Figura 9B). Finalmente, se concluyó que la gata presentaba una neoplasia maligna de estirpe melanocítica.

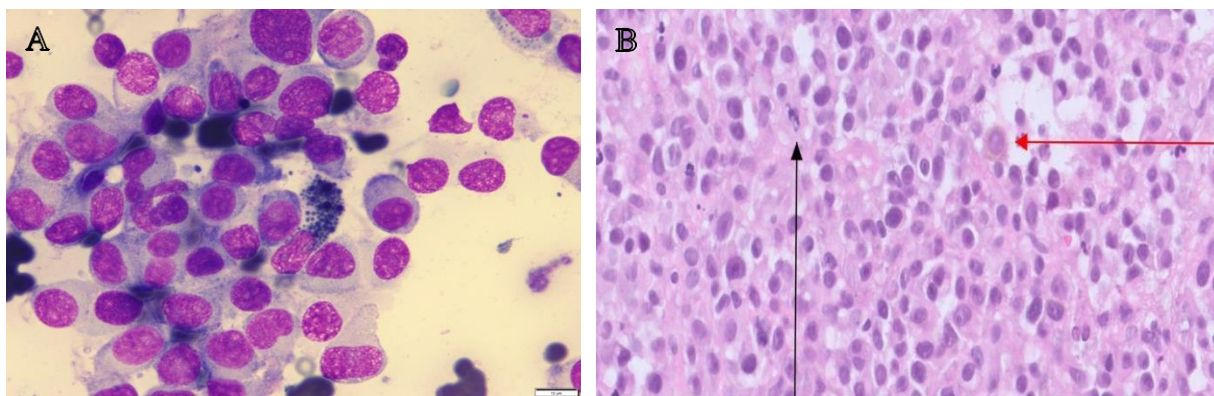


Figura 9. A. Citología de la lesión labial. La célula fusiforme (centro de la foto) contiene pigmento intracitoplasmático de color verde oscuro a negro, más consistente con la melanina. **B.** Histopatología de la lesión labial. Flecha roja: una célula ligeramente pigmentada; flecha negra: una extraña figura mitótica (Fujita, 2023).

Patnaik y Mooney, 1989, documentaron un estudio retrospectivo en 29 gatos con melanoma, de los cuales cinco presentaban tumores en la cavidad oral. Clínicamente, estos melanomas orales se asociaron con signos como masas bucales, infección secundaria, sialorrea y crecimiento rápido. El comportamiento agresivo de estas lesiones quedó demostrado por la presencia de metástasis en todos los gatos evaluados tras el diagnóstico, con una media de supervivencia de apenas 61 días. Histológicamente, cuatro de estos casos mostraron una escasa pigmentación celular, evidenciando que incluso los melanomas sin melanina pueden conservar un fenotipo maligno agresivo. Las células neoplásicas se disponían en láminas o grupos, con morfología ovoidea a fusiforme, núcleos vesiculados, nucléolos prominentes y escasa presencia de mitosis (Figura 10A). Se observaron además cambios de unión epitelial (“junctional changes”) en todos los casos, un hallazgo clave para confirmar su origen melanocítico pese a la baja pigmentación. Además, los autores destacaron que el diagnóstico histológico de los melanomas oculares y orales no presentó dificultades significativas cuando se identificaban patrones claros de agrupamiento celular y pigmentación. La mayoría de los melanomas intraoculares fueron pleomórficos y, en los casos de compromiso extenso, se observaron necrosis, hemorragias y numerosas figuras mitóticas. En contraste, los melanomas palpebrales eran intensamente pigmentados, pero tanto estos como los intraoculares compartían un grado notable de anaplasia, distinguiéndose claramente de los melanomas cutáneos (Figura 10A y B). Estos últimos resultaron más difíciles de caracterizar, ya que su escasa pigmentación y morfología podían confundirse con tumores pigmentados de anexos cutáneos, frecuentes en la especie (Figura 10C). Sin embargo, la presencia de anaplasia, mitosis y la ausencia de cambios de unión permitieron diferenciarlos y establecer su potencial maligno y metastásico.

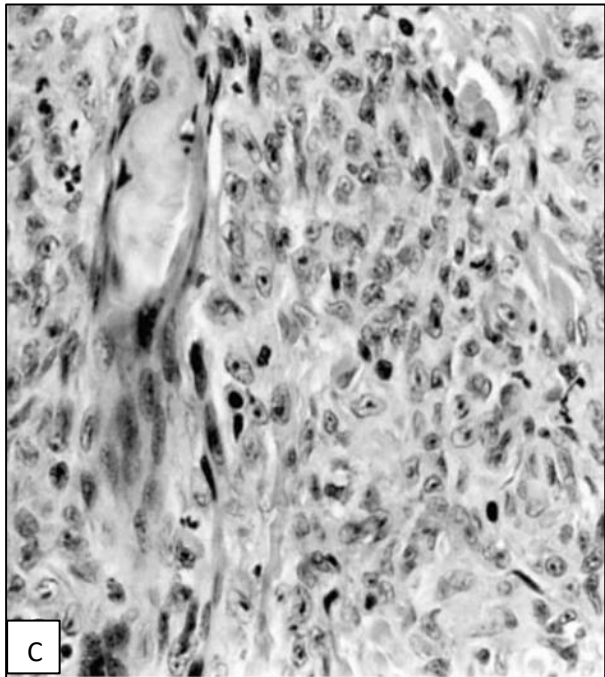
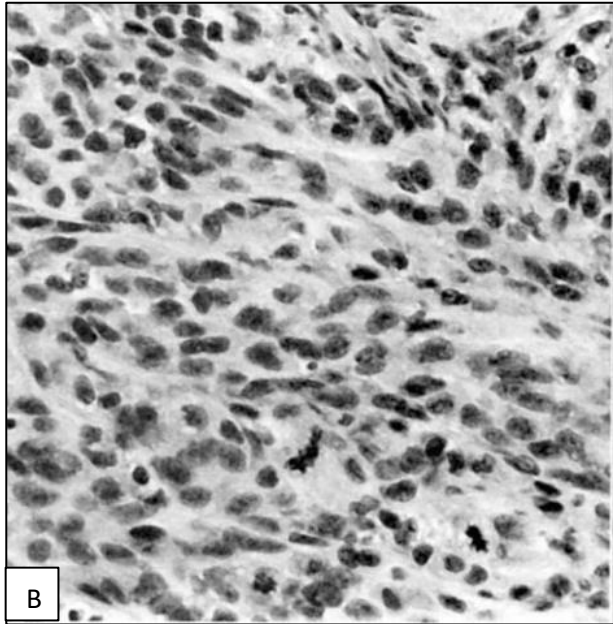
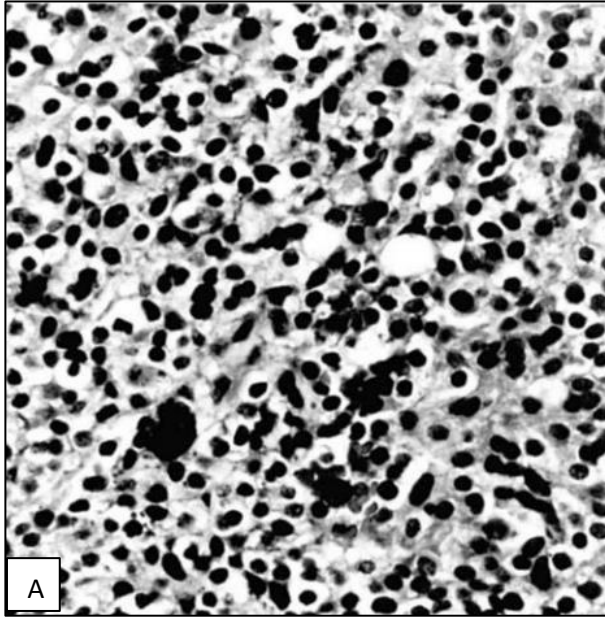


Figura 10. A. Melanoma oral, células redondas y ovoides en grupos. B. Melanoma oral; células fusiformes en laminas con estroma mínimo, muchas células mitóticas. C. Melanoma cutáneo; grupos y láminas de células redondas a fusiformes con células pigmentadas raras. HE. (Patnaik y Mooney, 1989).

JUSTIFICACIÓN

Aunque el melanoma es una neoplasia infrecuente en felinos, su comportamiento biológico varía ampliamente según la localización y el grado de diferenciación celular. Además, dada la incidencia del melanoma en otras especies, incluyendo los humanos, se sugiere un origen compartido que abre la puerta a estudios comparativos enriquecedores que nos permitan diagnósticos temprano crítico específico y en común para el pronóstico y tratamiento oportuno. Este amplio conocimiento del melanoma mejorará y proporcionará información valiosa que beneficie a múltiples especies, particularmente cuando se sospechan formas amelanóticas. Esta patología es aún mayor en especies no domésticas como *Panthera tigris*, donde la pigmentación cutánea y mucosa varía. De ahí que, resulte un reto el diagnóstico que representan los melanomas amelanóticos con fenotipos celulares atípicos. Dicha complejidad de diagnóstico es especialmente relevante en especies exóticas con pigmentación variable, como *Panthera tigris*, donde la morfología tumoral y la ausencia de melanina pueden conducir a errores de diagnósticos, si no se aplican criterios histopatológicos e inmunológicos rigurosos. De ahí que, este estudio tiene como propósito implementar una nueva herramienta tecnológica como el lenguaje de programación y cálculo numérico (MATLAB) para el diagnóstico y confirmación del origen melanocítico de los Tigres tanto en zoológicos, como en poblaciones silvestres. A través de la implementación de un diagnóstico innovador utilizando inteligencia artificial con MATLAB, esta investigación no solo posee relevancia científica, sino que también tiene un impacto potencial significativo en la conservación y el bienestar de estas majestuosas criaturas. Este enfoque cuantitativo, mejorará la precisión del diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, ofreciendo una herramienta robusta que revolucionará el diagnóstico del melanoma amelanótico en la medicina veterinaria.

OBJETIVO GENERAL

- Identificar el melanoma amelanico en un tigre blanco en cautiverio, mediante el análisis histológico, patológico y el procesamiento de imágenes, para mejorar el diagnóstico y diferenciación entre lesiones cutáneas benignas y malignas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar el tejido neoplásico obtenido del belfo de un Tigre blanco, utilizando procedimientos histológicos, para caracterizar las estructuras celulares y la arquitectura tisular.
- Analizar y confirmar con patología clínica del tejido tumoral, mediante la identificación y análisis microscópicos de patrones morfológicos anormales.
- Confirmar con el lenguaje de programación y cálculo numérico (MATLAB) el procesamiento de imágenes obtenidas de los cortes histológicos teñidas con hematoxilina-eosina, permitiendo la cuantificación y evaluación de las características morfológicas específicas, que distinguen entre lesiones benignas y malignas en el belfo del tigre blanco.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Lesión Macroscópica en
Belfo De Tigre.



Estudio
Histológico



Estudio
Patológico



Estudio
MATLAB

MATERIAL Y MÉTODOS

Un macho de Tigre blanco (*Panthera tigris altaica*), de 8 años, de peso 250 kg y en cautiverio en el Zoológico del Club de Animalitos de en Tehuacán, Puebla, fue evaluado por la presencia de una masa en el labio inferior izquierdo (bulto en belfo). Fue inmovilizado con una combinación de zoletil (2,5 mg/ml, IM) y xilazina (0,8mg/ml, IM). Considerando que dicha masa (2cm x 3.6 x 1.3cm) podría ser neoplásica (Figura 10A), fue extirpada con un bisturí de huso estéril (al corte, la superficie es sólida y homogénea). La muestra tomada fue fijada Bouïn-Duboscq (Figura 10B). Posteriormente, la muestra fue corta a la mitad (Figura 10C). Una mitad fue remitida al departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. La otra mitad se procesó histológicamente en el laboratorio de Neurofisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, BUAP.

Estudio histológico

Procedimiento histológico. El tejido fue fijado en fresco por inmersión en Bouïn Douboscq. Después fue deshidratado y aclarado en alcoholes graduados y embebido en parafina (Figura 11E). Las secciones en parafina fueron cortadas con un microtomo (Leica RM2125RT) a 7 µm de espesor (Figura 11E). Las secciones seriadas fueron desparafinadas en xileno, rehidratada a través de etanoles graduados y teñidas con H-E (Figura 11F). La técnica H-E tiñe el colágeno de color rosa pálido, el músculo de color rosa intenso, la queratina de color rojo intenso, el citoplasma de color rosado, los núcleos (cromatina) de color azul oscuro o púrpura y los eritrocitos de color cereza.

Estudio patológico

Procedimiento patológico. El bulto de belfo fue fijado por inmersión en Bouïn Douboscq (solución de ácido acético glacial, formalina y ácido pícrico), durante 24 horas. Después será deshidratado y aclarado en alcoholes graduados y embebido en parafina (Figura 11E). Las secciones en parafina fueron cortadas con un micrótomo (Leica RM 2135, serie 4) a 5 µm de espesor (Figura 11E). Las secciones seriadas fueron desparafinadas en xileno, rehidratada a través de etanoles graduados y teñidas con la tinción de Pearl (hierro férrico) y tinción de Fontana de Masson (melanina). La tinción Pearl o tinción de azul de Prusia para tejido epitelial revela extensos depósitos de hemosiderina en el belfo inferior izquierdo. El hierro-férrico de azul y los núcleos de color rojo.

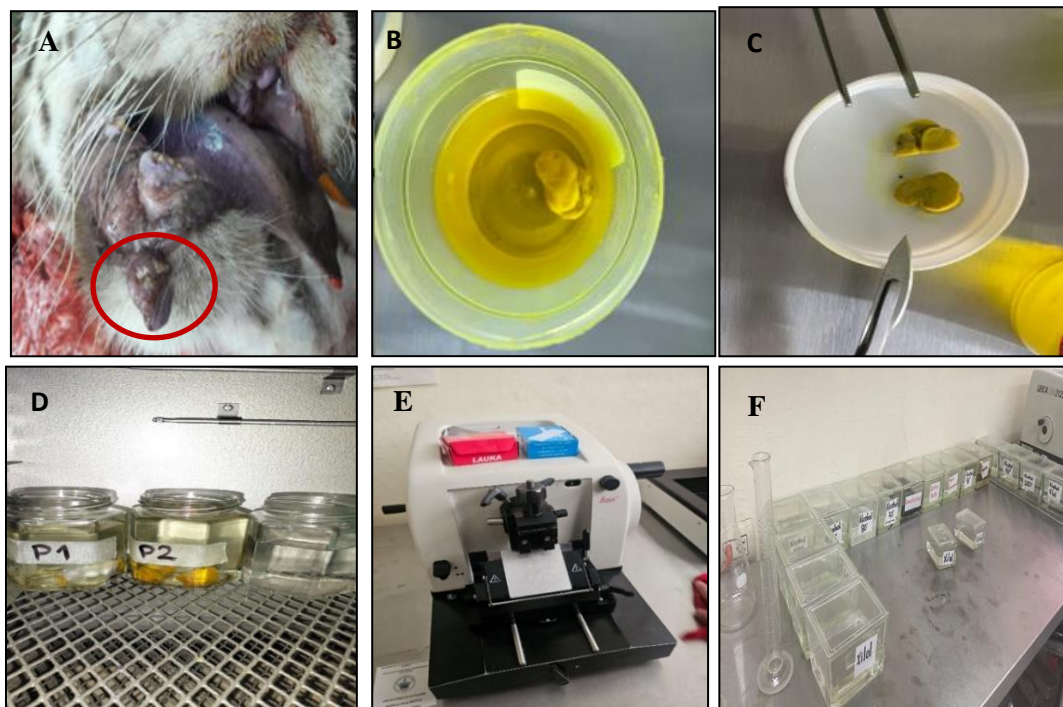


Figura 11. **A.** Belfo del Tigre (círculo rojo). **B.** Tejido de belfo en fijador Botuín. **C.** Corte de tejido. **D.** Tejido embebido en parafina. **E.** Cortes de tejido en Microtomo. **F.** Tren de tinción H-E.

Análisis de los cortes patológicos e histológicos

Las secciones del procedimiento patológico fueron examinadas usando un microscopio óptico. Se contaron 15 mitosis en 10 campos con el objetivo 40X. En el caso de las secciones del procedimiento histológico se hizo un barrido con el microscopio de campo en 10X, 20X y 100X. En ambos casos las secciones fueron fotografiadas con una cámara digital (Jenoptik Gryphax). Las fotomicrografías digitales fueron guardadas como archivo en TIFF y las imágenes fueron trabajadas. Se contaron el número de mitosis utilizando el Software de análisis de imágenes Jenoptik Graphax®.

Estudio de imágenes en MATLAB

En el análisis de microfotografías de los cortes histológicos del belfo del Tigres con MATLAB, se utilizaron un análisis de histograma para examinar la distribución de intensidades de píxeles. Primero, la imagen se convierte a escala de grises (Figura 12A). Luego, se crea un histograma, que muestra la frecuencia de intensidades en diferentes intervalos llamados "bins". Los bins cuyas propiedades nos permiten modificar cómo se distribuyen los valores de la imagen. Posteriormente, el histograma se normaliza y se aplican técnicas de umbralización para resaltar características específicas, facilitando la detección de anomalías o la cuantificación de estructuras celulares.

Los algoritmos utilizados son `I = rgb2gray (RGB)` que convierte una imagen RGB (del inglés de Red, Green, Blue, en español rojo, verde y azul), en una imagen en escala de grises e histograma (X), que genera un gráfico de histograma de las intensidades de píxeles de la imagen. El uso de MATLAB en el análisis de histogramas proporciona una plataforma robusta, para la evaluación cuantitativa de características morfológicas, mejorando el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas, y potenciando el diagnóstico del melanoma amelanítico en la medicina veterinaria (Figura 12B).

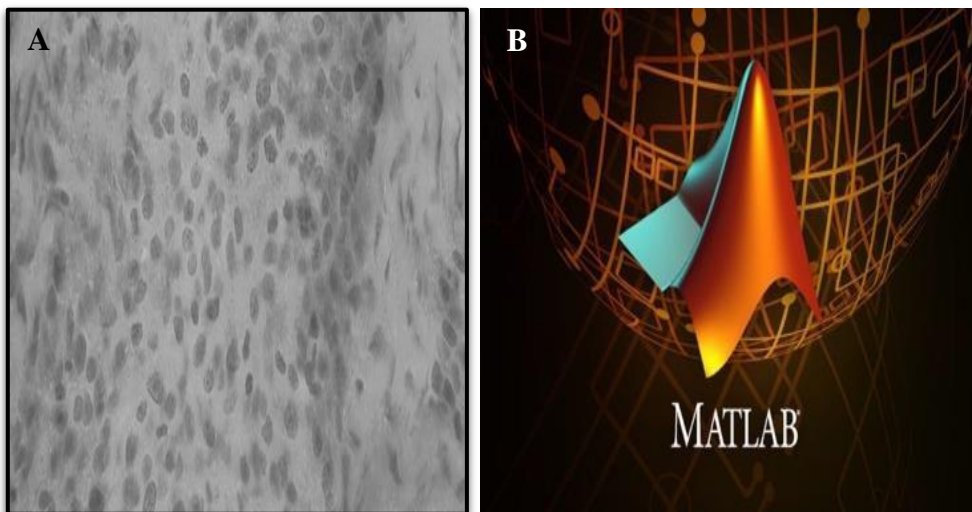


Figura 12. Análisis de imágenes de las secciones histológicas del belfo del Tigres con MATLAB **A.** Fotomicrografía en escala de grises para su análisis en el lenguaje de programación. MATLAB (abreviatura de MATrix LABoratory, «laboratorio de matrices») **(B)** es un sistema de cómputo numérico que ofrece un entorno de desarrollo integrado (IDE) con un lenguaje de programación propio (lenguaje M).

RESULTADOS

Estudio histológico

Los resultados generales del estudio histológico del tejido del bello de un Tigre blanco, se observaron hallazgos compatibles con una neoplasia melanocítica. El tejido mostró una proliferación celular desorganizada y densamente compacta que infiltraba la epidermis, la cual presentaba una reducción estructural y se extendía hacia el tejido conectivo subyacente. En el estrato basal, se identificaron melanosomas feomelánicos, así como focos de células apoptóticas, tanto de morfología redonda como fusiforme, algunas de ellas con núcleos hipercromáticos y gránulos intracitoplasmáticos compatibles con melanina. Las células neoplásicas mostraban diferentes formas, con bordes celulares irregulares o poco definidos. Por su parte, el citoplasma celular se observó una tonalidad eosinofílica pálida con escasos gránulos pigmentarios, compatibles tanto con eumelanina como con feomelanina. En cambio, en el núcleo se evidenció pleomorfismo, anisocariosis, pérdida de la forma nuclear típica (atipia nuclear), cromatina granular y nucléolos prominentes, con ubicación central o excéntrica. También, se observó una alta actividad mitótica, incluyendo figuras atípicas y células multinucleadas, lo cual refuerza el comportamiento maligno de la lesión (Figura 13).

En la figura 13A, se observó en el tejido epitelial con proliferación celular pleomórficas, con núcleos hipercromáticos, alargados y vesiculosos, algunos con nucleolos evidentes y presencia de pigmento basófilo en bastones compatible con melanina residual. En la figura 13B, se observó tejido conectivo compuesto por células de contorno ovalado a fusiforme, con núcleos pleomórficos hipercromáticos. Hay aumento de la celularidad, desorganización del patrón epidérmico normal y mitosis atípicas dispersas. Algunas células muestran núcleos vesiculosos con nucleolos evidentes. Presencia de células binucleadas, anisocitosis evidente. Y presencia de melanina residual (rectángulos). En cambio, en la figura 13C, se apreció una masa tumoral densa subyacente a una costra serocelular. La zona de la lesión presenta zonas más densamente teñidas en la periferia, sugiriendo áreas de necrosis hemorrágica. La inflamación periférica está compuesta posiblemente por neutrófilos, células linfoides y restos celulares. En la figura 13D, se observó células pleomórficas con núcleos grandes (algunas células con binucleación) hipercromáticos y nucleolos prominentes, algunas en nidos celulares mal definidos y pigmento melánico residual disperso (rectángulos). En la figura 13E, se encontró atipia y proliferación celulares densa, desorganizada,

con células redondas a ovaladas sin patrón estructural evidente. El citoplasma es escaso a moderado. Los núcleos pleomórficos de tamaño variable, con cromatina granular y presencia de núcleos irregulares, algunos con nucleolos evidentes. Se aprecian figuras mitóticas frecuentes, aunque no todas son típicas y gránulos de pigmento melánico residual disperso (rectángulos). Y en la figura 13F hay una disposición laxa de células con anisocariosis leve a moderada, citoplasma escaso y núcleos con cromatina fina.

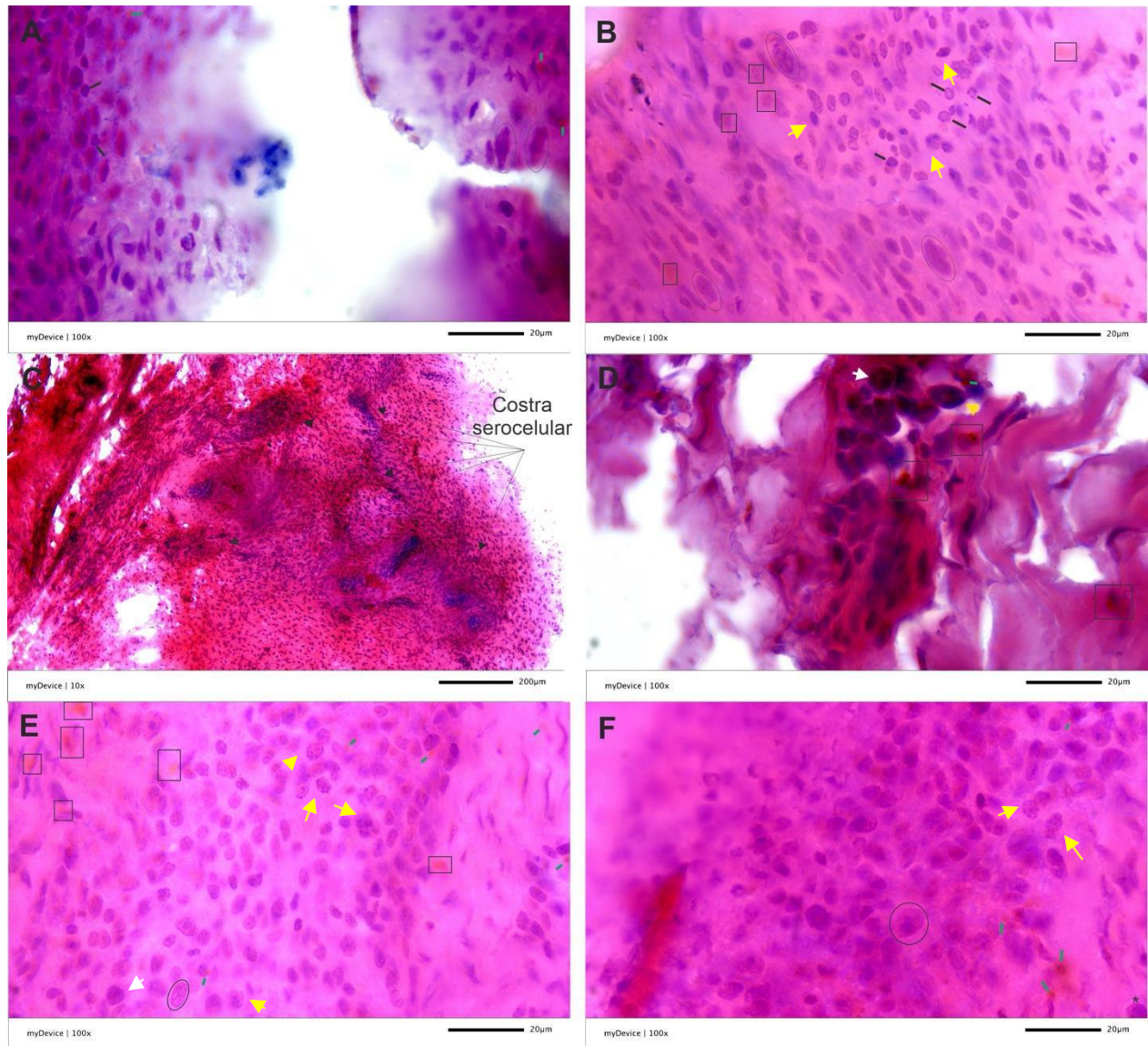


Figura 13. Fotomicrografías del tejido del Belfo del Tigre blanco. **A.** Proliferación celular pleomórficas. **B.** Mitosis atípicas dispersas. **C.** Masa tumoral densa. **D.** Células pleomórficas. **E.** Proliferación celular densa. **F.** Células con anisocariosis. Flechas negras, eosinófilos; flechas verdes, gránulos de melanina dispersos. Rectángulos; granulación con melanina; Círculos, células con anisocitosis, flechas blancas, binucleación; flechas amarillas, atipia celular; * células con núcleo prominente.

Estudio patológico

En la mucosa se observan extensas áreas de úlceras cubiertas por material eosinofílico acelular entremezclado con neutrófilos, eritrocitos y grupos de bacterias (costra serocelular) (Figura 13 y 14). En la submucosa hay un tejido de nueva formación densamente celular, compuesto por células poliédricas y fusiformes que se disponen en nidos y haces cortos entrecruzados sostenidos por estroma fibrovascular (Figura 14A). Las células neoplásicas tienen de moderado a abundante citoplasma eosinofílico, con escasos gránulos café positivos a la tinción Fontana Masson (melanina), en el núcleo es redondo, la cromatina fina granular y uno a dos nucléolos prominentes (Figura 14B). La anisocitosis y anisocariosis es moderada, se cuentan 15 mitosis en 10 campos con el objetivo 40x adyacente a algunos nidos de células neoplásicas hay hemorragia y material granular ocre que corresponde a hemosiderina (positiva a la tinción de Pearl). Además de escasos linfocitos; el tejido de nueva formación se encuentra cerca de los bordes histológicos evaluados.

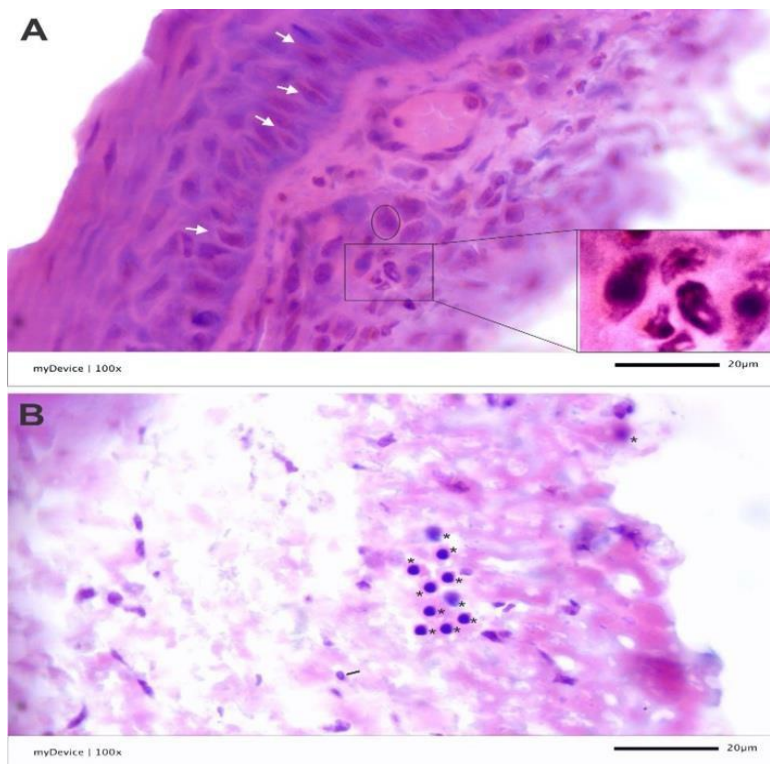


Figura 14. A. Estratos (solo tres estratos) de la epidermis (A) y pérdida de su organización normal (B). **A.** En el estrato basal se observan melanosomas feomelánicos (flechas). En el tejido conectivo subyacente se identifican células neoplásicas redondas (*) y fusiformes en apoptosis, con núcleos hiper Cromáticos, formas irregulares y presencia ocasional de gránulos de melanina (recuadro). **B.** Se observan en la matriz extracelular edematosa, sugiriendo un origen melanocítico a pesar de la baja pigmentación aparente del tumor.

Estudio con software MATLAB

La cuantificación de la distribución de tonos y variaciones asociadas a zonas de alta celularidad, pleomorfismo y mitosis nos arrojó un histograma de rangos de intensidad variables (500–4500 en el eje X; 110–150 en el eje Y), lo que indicó heterogeneidad estructural en el tejido (Figura 15B). Estos contrastes fueron interpretados como áreas con núcleos hiper cromáticos, anisocitosis y células neoplásicas agrupadas (Figura 15A y B). Aunque la neoplasia carecía de pigmentación evidente, se identificaron regiones con pequeños depósitos melánicos, consistentes con melanoma maligno amelanótico (AMM). El análisis evidencia diferencias significativas en la distribución de intensidades de píxeles, útil para el diagnóstico de melanoma amelanótico. Por otra parte, este análisis reafirmó el pronóstico del estudio de histopatología convencional, facilitando una evaluación objetiva y cuantitativa del tejido. Además, demostró el potencial del procesamiento digital como herramienta diagnóstica en medicina veterinaria, especialmente útil en casos de neoplasias poco pigmentadas donde la interpretación visual puede ser limitada.

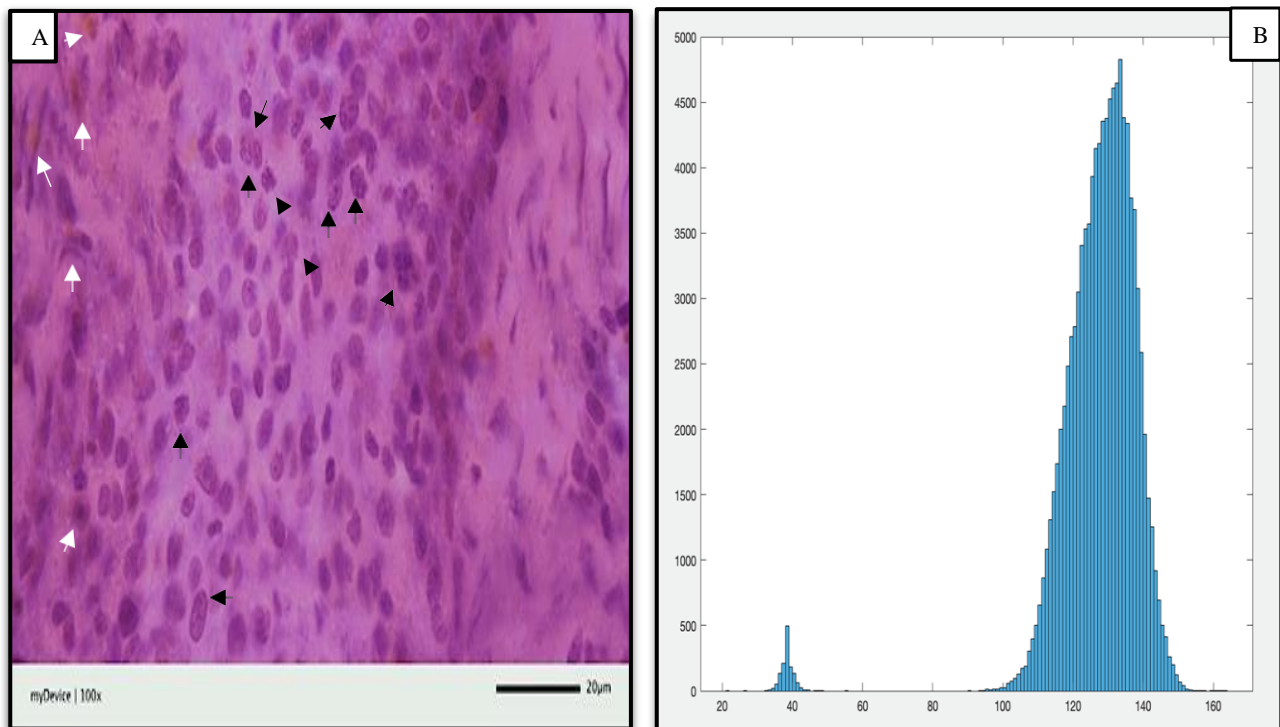


Figura 15. Análisis del tejido del bello de *Panthera tigris* con Matlab. **A.** Tejido epitelial en donde se observa una corriente de células neoplásicas ligeramente entrelazadas. Las células presentan morfología fusiforme a redonda, con citoplasma eosinofílico pálido, gránulos intracitoplasmáticos dispersos de melanina (flechas blancas), y núcleos con atipia severa (flechas negras). **B.** Histograma generado mediante MATLAB a partir de imagen del tejido del Tigre. Se identifican zonas con anisocariosis, mitosis, pleomorfismo, variabilidad citoplasmática y morfología nuclear alterada.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del melanoma maligno amelanótico (AMM) en felinos, particularmente en grandes especies como *Panthera tigris*, continúa siendo un desafío debido a su morfología atípica y ausencia parcial o total de pigmentación melánica. A diferencia de los melanomas pigmentados, donde la melanina intracitoplasmática puede ser un marcador clave, los AMM requieren una evaluación morfológica más profunda basada en arquitectura celular y alteraciones nucleares, como lo reportan Patnaik y Mooney, 1989 en melanomas orales felinos, Hirz y Herden, 2016 en melanomas cutáneos con células en anillo de sello.

Desde el punto de vista histológico, se observaron hallazgos consistentes con una neoplasia melanocítica maligna, incluyendo proliferación celular desorganizada, pleomorfismo, anisocariosis, núcleos prominentes y figuras mitóticas frecuentes, incluso atípicas. La epidermis mostró signos de atrofia con reducción a tres estratos, además alteraciones estructurales como melanosomas feomelánicos residuales en el estrato basal. Estos rasgos coinciden con lo reportado por Eckstein et al., 2020 y González y Centeno, 2021, quienes describen melanomas de comportamiento agresivo en grandes felinos, con amplia variabilidad morfológica y frecuentes metástasis sistémicas. Estos hallazgos coinciden con los criterios diagnósticos descritos por Martínez, 2008, quien advierte que la ausencia de pigmento no excluye la naturaleza melanocítica, si existen múltiples criterios de malignidad y disposición celular compatible. Asimismo, Fujita, 2023 advierte que la escasa pigmentación puede ocultar el diagnóstico, pero debe considerarse melanoma ante la presencia de células espinoides anaplásicas y figuras mitóticas aberrantes.

Nuestro análisis histológico de este caso clínico es apoyado por los antecedentes revisados, que demuestran, a pesar de la falta de pigmentación evidente, las características morfológicas, pleomorfismo, mitosis, organización en láminas y nidos, y alteraciones nucleares, permiten establecer con certeza la naturaleza melanocítica de la neoplasia. Además, la incorporación de MATLAB como herramienta de correlación de lo observado por el estudio histológico y patológico, aportó una dimensión objetiva y cuantificable al diagnóstico. Al evaluar los histogramas de color en imágenes teñidas con H-E, se logró evidenciar una distribución irregular de tonos, con predominancia de áreas hipercelulares y alteraciones en la intensidad de tinción, que se correlacionaron con regiones de alta actividad mitótica como señalan Al-Kofahi et al., 2009.

En conjunto, este enfoque integrador permite una mejor identificación del AMM, particularmente en especies no domésticas donde la pigmentación natural puede enmascarar o confundir el diagnóstico. La evaluación sistemática de los patrones histológicos, aun sin pigmento, sigue siendo esencial para evitar diagnósticos erróneos y facilitar una intervención clínica oportuna. Además, este trabajo sienta las bases para el desarrollo de algoritmos de apoyo al diagnóstico en oncología veterinaria mediante inteligencia artificial, una herramienta de valor creciente, especialmente en regiones con recursos limitados o escasa experiencia clínica en medicina de fauna silvestre.

Sin embargo, también es importante reconocer las limitaciones de este estudio. El análisis se basa en una única muestra tumoral, lo que impide generalizar los hallazgos sin estudios adicionales. Además, el uso exclusivo de H-E y el enfoque en histogramas limita la caracterización molecular de las células neoplásicas, aspecto que podría abordarse en investigaciones futuras mediante técnicas inmunohistoquímicas o de expresión génica. Pese a estas limitaciones, los resultados obtenidos demuestran el potencial de esta metodología para mejorar el diagnóstico temprano en especies exóticas, particularmente aquellas en riesgo de conservación. Finalmente, este estudio contribuye significativamente al conocimiento sobre neoplasias melanocíticas en fauna silvestre en cautiverio, y propone una alternativa diagnóstica accesible, replicable y potencialmente aplicable a otras especies.

CONCLUSIONES

Histológicas

Los hallazgos son compatibles con un melanoma amelanótico maligno, con evidencia de:

1. Atipia celular severa
2. Alta tasa mitótica
3. Invasión del epitelio y tejido conectivo
4. Pigmento melánico residual basófilo
5. Presencia de necrosis e inflamación secundaria.

Patológicas

1. El tejido tumoral mostró una proliferación desorganizada con pérdida de arquitectura epidérmica.
2. Se evidenció atipia nuclear severa, indicando un proceso neoplásico maligno.
3. Se identificaron células apoptóticas con pigmentación melánica, lo que refuerza el origen melanocítico del tumor.
4. El patrón celular observado es compatible con melanoma maligno, pese a la baja pigmentación macroscópica.

MATLAB

1. El análisis de imágenes histológicas en escala de grises permitió construir histogramas de intensidad para evaluar patrones de distribución de color.
2. Se lograron diferenciar cuantitativamente tejidos benignos y malignos en función de sus características morfológicas.
3. MATLAB proporcionó una herramienta objetiva, rápida y reproducible que complementa el análisis visual del patólogo.
4. Esta metodología mejora la precisión del diagnóstico diferencial y representa una innovación en el diagnóstico veterinario de neoplasias complejas.

CONCLUSIÓN GENERAL

Los análisis de tejido convencional con los análisis y visualización datos, representa una estrategia diagnóstica innovadora y replicable que podría aplicarse ampliamente en el manejo clínico de especies exóticas, contribuyendo no solo a mejorar la calidad del diagnóstico, sino también a fortalecer los esfuerzos de conservación y bienestar animal en entornos zoológicos y silvestres. Por otra parte, se presenta un gran reto el diagnóstico de los melanomas amelanóticos con fenotipos celulares atípicos. Dicha complejidad diagnóstica es especialmente relevante en especies exóticas o pigmentación variable, como *Panthera tigris*, donde la morfología tumoral y la ausencia de melanina pueden conducir a errores diagnósticos si no se aplican criterios rigurosos y puntuales. Es por ello, que la implementación de MATLAB ofrece una herramienta robusta e innovadora en el diagnóstico lesiones benignas y malignas en la medicina veterinaria.

REFERENCIAS

1. Argenziano, G., Fabbrocini, G., Carli, P., De Giorgi, V., Sammarco, E., & Delfino, M. (1998). *Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions*. *Archives of Dermatology*, 134(12), 1563–1570. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.12.1563>
2. Adler, M. J., y White, C. R. (1997). *Amelanotic malignant melanoma*. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 16(2), 122–130. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(97\)80006-5](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(97)80006-5)
3. Al-Kofahi, Y., Lassoued, W., Lee, W., & Roysam, B. (2009). *Improved automatic detection and segmentation of cell nuclei in histopathology images*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(4), 841–852.
4. Bacha, W. J., Jr., & Bacha, L. M. (2001). *Atlas color de histología veterinaria* (2.ª ed.). Inter-Médica.
5. Bellows, J. (2010). *Feline dentistry: Oral assessment, treatment, and preventative care*. Wiley-Blackwell.
6. Beyeler, M., y Dummer, R. (2005). *Cutaneous melanoma: Uncommon presentations*. *Clinics in Dermatology*, 23(6), 587–592. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.01.010>
7. Braitman, M. (1959). *Amelanotic Malignant Melanoma*. *Postgraduate Medicine*, 26(5), 707–710. <https://doi.org/10.1080/00325481.1959.11712691>
8. Carmichael, D. (2003). *Neoplasia oral felina*. *Avances recientes en odontología de pequeños animales*. <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-dentistry/neoplasia-oral-felina>
9. Cook, C. S., Rosenkrantz, W., Peiffer, R. L., y MacMillan, A. (1985). *Malignant melanoma of the conjunctiva in a cat*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(5), 505–506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972715>
10. Cruz-Ochoa, P. F., Ochoa-Amaya, J. E., y Cruz-Casallas, P. E. (2017). *Patología comparada de neoplasias en carnívoros salvajes*. *Orinoquia*, 21(1), 41–51. <https://doi.org/10.22579/20112629.393>
11. Eckstein, C., Tinoco, H. P., Coelho, C. M., Lima, P. A., Rocha, C. E. V., & Santos, R. L. (2020). *Cutaneous metastatic melanoma in a Siberian tiger (Panthera tigris altaica): A case*

- report*. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia, 72(3), 921-925.
<https://doi.org/10.1590/1678-4456>
12. Eubanks, D. L. (2007). *Oral soft tissue anatomy in the dog and cat*. Journal of Veterinary Dentistry, 24(2), 126-129.
 13. Faustich, J. S., Stepaniuk, K. S., Robinson, N. A., & Piedra-Mora, C. (2020). *Oral cavity*. In Veterinary cytology (pp. 359-379).
 14. Fortoul, T., y Castell, A. (2010). *Histología y biología celular*. McGraw-Hill Interamericana Editores.
 15. Fujita, S. (2023). *Tumour on the dark side*. Awanui Veterinary.
https://www.awanuijets.co.nz/tumour-on-the-dark-side/?utm_source=chatgpt.com
 16. Gartner, L. P., y Hiatt, J. L. (2001). *Color textbook of histology*. W.B. Saunders Company.
 17. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2002). *Atlas de histología* (2.ª ed.). McGraw-Hill Interamericana.
 18. Geneser, F. (1998). *Atlas color de histología*. Médica Panamericana S.A.
 19. González, G. A., y Centeno, A.V. (2021). *Melanoma maligno cutáneo con metástasis sistémica en una hembra de tigre de bengala blanca (Panthera tigris tigris)*. Revista de Medicina Veterinaria, 43, 81-86. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss43.8>
 20. Guadarrama Olhovich, M. (2021). *Cáncer en fauna silvestre*. Rario Guendaruyus.
 21. Hirz, M., y Herden C. (2016). *Cutaneous amelanotic signet-ring cell malignant melanoma with interspersed myofibroblastic differentiation in a young cat*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 28(4):429-435. doi:[10.1177/1040638716644768](https://doi.org/10.1177/1040638716644768).
 22. Martínez, M.M. (2008). *Atlas de citología clínica del perro y el gato*. Servet editorial.
 23. Mazak, V. (1981). *Panthera tigris*. Mammalian species, (152), 1-8.
 24. Patnaik, A. K., & Mooney, S. (1989). *Feline melanoma: A comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms*. Veterinary Pathology, 26(5), 388-395.
<https://doi.org/10.1177/030098588902600507>
 25. Ross, M. H., y Pawlina, W. (2007). *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular* (5.ª ed.). Médica Panamericana.
 26. Sepúlveda, J. (2012). *Atlas de histología: Biología celular y tisular*. McGraw-Hill Interamericana Editores.
 27. Sisson, S., Grossman, J.D. (2005). *Anatomía de los animales domésticos* (pp. 118-124). Masson.

28. Smith, S. H., Goldschmidt, M. H., y McManus, P. M. (2002). *A comparative review of melanocytic neoplasms*. *Veterinary Pathology*, 39(6), 651-678.
29. Spangler, W. L., y Kass, P. H. (2006). *The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia*. *Veterinary Pathology*, 43(2), 136-149.
30. Ughey, E., y Frye, F. L. (2001). *Comparative veterinary histology with clinical correlations*. Manson Publishing/The Veterinary Press.
31. Yáñez-Muñoz, E., Martínez-Racine, I., y Pinto-Cárdenas, J. C. (2021). *Cáncer en animales, ¿el ambiente influye?* *RA RÍO GUENDARUYUBI*, 5, 30-46.
<https://doi.org/10.53331/rar.v5i13.3352>
32. Hensel, M. E., Wiener, D. J., y Edwards, J. F. (2021). *Cutaneous Amelanotic Signet-Ring Melanoma in a Siberian Tiger (Panthera tigris altaica)*. *Journal of Comparative Pathology*, 186, 1-5.