

ARTICULO DE REVISIÓN

Fibropapilomatosis en tortugas marinas: una visión de conjunto

Fibropapillomatosis in sea turtles: an overview

Eduardo Reséndiz^{1, 2, 3*}
Helena Fernández-Sanz^{1, 2}
Joelly Espinoza^{1, 2}
Carlos Cedillo-Peláez⁴

¹Departamento Académico de Ciencias Marinas y Costeras, Universidad Autónoma de Baja California Sur (UABCS), Carretera al Sur Km 5.5., Apartado Postal 19-B, C.P. 23080, La Paz B.C.S. México.

²Health assessments in sea turtles from B.C.S., La Paz 23085, B.C.S., México

³Asociación Mexicana de Veterinarios de Tortugas A.C., Xalapa 91050, Veracruz, México.

⁴Laboratorio de Inmunología experimental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, 04530, México.

* Autor para correspondencia:
jresendiz@uabcs.mx

OPEN ACCESS

Distribuido bajo:
Creative Commons Atribución-
NoComercial 4.0 Internacional
(CC BY-NC 4.0)

Editor:
Julia Azanza Ricardo
Instituto Superior de Tecnologías y
Ciencias Aplicadas.
Universidad de La Habana.

Recibido: 11.10.2021

Aceptado: 09.02.2022

Resumen

Como partícipes de ecosistemas, las tortugas marinas se enfrentan a una amplia gama de factores ambientales y de origen antropogénico que pueden ocasionarles daños, lesiones, enfermedades y en casos graves, la muerte. En el caso de las enfermedades, la fibropapilomatosis es el padecimiento más estudiado en estos quelonios. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia y desarrollo de tumores epiteliales benignos que pueden afectar a una tortuga enferma, está asociada con una infección por el alfa herpesvirus quelónido 5, y en casos graves puede ser fatal para las tortugas. El objetivo de este trabajo fue revisar el conocimiento actual sobre la fibropapilomatosis en tortugas marinas y proponer herramientas funcionales y validadas para su identificación, manejo, tratamiento y rehabilitación. Este documento reúne la información necesaria para conocer las características de los tumores que se presentan durante esta enfermedad en las tortugas marinas y ayuda a entender el daño que produce en los organismos afectados, lo cual permitirá actuar en eventos de fibropapilomatosis a nivel nacional e internacional. La información generada propone complementar las evaluaciones de salud de tortugas marinas, así como fortalecer los planes de manejo y generar las estrategias de conservación pertinentes para estas especies y los ecosistemas donde se distribuyen.

Palabras clave: Alfa herpesvirus, ChHV5, conservación de tortugas marinas, enfermedad proliferativa, especies en riesgo, tumor.

Abstract

As participants of ecosystems, sea turtles face a wide range of environmental and anthropogenic factors that can cause damage, injury, disease and in serious cases, death. Among the diseases, fibropapillomatosis is the most studied condition in these chelonians. This disease is characterized by the presence and development of benign epithelial tumors that can affect a diseased turtle. It is associated with an infection by chelonid alpha herpesvirus

5, and in severe cases can be fatal to turtles. This document aimed to review the current knowledge on fibropapillomatosis in sea turtles and propose functional and validated tools for its identification, management, treatment and rehabilitation. The gathered information allows to identify the characteristics of the tumors that occur during this disease in sea turtles, which will allow to act in fibropapillomatosis events at the national and international level. The generated information will help complement sea turtle health assessments, as well as strengthen the management plans and generate the pertinent conservation strategies for these species and the ecosystems where they are distributed.

Keywords: Alphaherpesvirus, ChHV5, endangered species, sea turtle's conservation, proliferative disease, tumor.

Introducción

La fibropapilomatosis (FP) en tortugas marinas es una enfermedad infecciosa, proliferativa y debilitante con una etiología y patogénesis compleja (Herbst, 1994; Aguirre, *et al.*, 1999). La FP se caracteriza por la presencia de tumores benignos epiteliales únicos o múltiples denominados fibropapilomas (FPs), que pueden medir de 1 mm a más de 30 cm (Herbst, *et al.*, 1995; 1999). Esta enfermedad afecta principalmente a tortugas verdes (*Chelonia mydas*), no obstante, en la actualidad se ha reportado en todas las especies de tortugas marinas alrededor del mundo (Aguirre y Lutz, 2004) incluyendo híbridos (Mashkour, *et al.*, 2021).

La FP fue descrita inicialmente en 1938 en el zoológico de Nueva York, en una tortuga verde proveniente de Cayo Hueso, Florida, Estados Unidos de Norteamérica y que fue mantenida en cautiverio por varios años (Smith y Coates, 1938). Ese mismo año se reportaron otras tres tortugas verdes en vida libre que fueron capturadas en Cayo Hueso y una en Cabo Sable, Florida, con las mismas lesiones proliferativas (Lucke, 1938; Smith y Coates, 1938). Además, existen informes anecdóticos de la presencia de la enfermedad que datan de finales del siglo XIX (Cruz, 1985).

Posteriormente, la FP se describió en todo el mundo (Herbst, 1995; Adnyana, *et al.*, 1997), y a partir de la década de los 80 su prevalencia se incrementó de manera alarmante, alcanzando porcentajes de presentación del 50% al 92% en diferentes regiones de Florida y Hawái, Estados Unidos de Norteamérica (Chaloupka, *et al.*, 2009; Jones, *et al.*, 2016).

Existe evidencia de que la FP no tiene un impacto negativo en la recuperación de las poblaciones de tortugas verdes a nivel mundial, la probabilidad de supervivencia o el crecimiento somático de los organismos (Chaloupka, *et al.*, 2009); sin embargo, esta enfermedad puede tener efectos negativos graves en la salud de las tortugas de forma individual (Foley, *et al.*, 2005). Los tumores proliferativos identificados como FPs tienen características histológicas benignas; no obstante, dependiendo de su ubicación, tamaño y grado de invasión, pueden ser fatales en algunos casos (Herbst, 1995; Reséndiz, *et al.*, 2016). Por ejemplo, las tortugas con tumores periorbitales o corneales pueden tener dificultades para ver y por lo tanto para conseguir comida y/o evitar a las embarcaciones; las tortugas con masas orofaríngeas pueden tener dificultad para respirar y/o alimentarse; las tortugas con tumores en aletas pueden tener una menor capacidad para nadar y/o ser más propensas a enredarse en las diferentes artes de pesca; las tortugas con otro tipo de tumores internos pueden experimentar disfunción orgánica y/o desequilibrios fisiológicos y manifestar problemas de flotabilidad (Aguirre, *et al.*, 2002; Mader, 2006).

En tortugas marinas en vida libre, la FP se observa con mayor frecuencia en organismos juveniles (Herbst, *et al.*, 2004). Adicionalmente, la presencia de tortugas afectadas por la FP se ha asociado con aguas poco profundas/costeras, especialmente hábitats afectados por impactos antropogénicos como el desarrollo agrícola, urbano e industrial (Aguirre, *et al.*, 1994; Van Houtan, *et al.*, 2010; Jones, *et al.*, 2016; Whitmore, *et al.*, 2021). La FP también es una preocupación importante para los responsables de tortugas bajo cuidado humano

(antes cautiverio) o en rehabilitación, puesto que se necesitan medidas de cuarentena extensivas para las tortugas marinas afectadas, y los pronósticos para tortugas con FP severa se complican, generalmente, por una mala condición nutricional, mala salud general al momento de la admisión e infecciones secundarias u oportunistas (Work, *et al.*, 2004; Page-Karjian, *et al.*, 2014). El objetivo de este trabajo fue revisar el conocimiento actual sobre la fibropapilomatosis en tortugas marinas y proponer herramientas funcionales y validadas para su manejo, tratamiento y rehabilitación. Esta información propone complementar las evaluaciones de salud de tortugas marinas, así como fortalecer los planes de manejo para tortugas enfermas de FP y generar las estrategias de conservación pertinentes para estas especies y los ecosistemas donde se distribuyen.

Etiología

La evidencia apunta a una etiología por herpesvirus (HV) para la FP (Jacobson, *et al.*, 1991). No obstante, se han logrado identificar virus pertenecientes a las familias Retroviridae (Casey, *et al.*, 1997), Papillomaviridae (Lu, *et al.*, 2000a; Mashkour, *et al.*, 2021), Iridoviridae (Reséndiz, *et al.*, 2015) y Tornovirus 1 de tortugas marinas (Ng, *et al.*, 2009) en FPs en diferentes etapas de desarrollo y progresión, lo cual sugiere que en este proceso infeccioso podrían participar dos agentes etiológicos separados (Casey, *et al.*, 1997; Mashkour, *et al.*, 2021).

La ocurrencia de infecciones por HV entre reptiles ha sido ampliamente documentada, con un extenso rango de afectaciones que incluyen los sistemas tegumentario, linfático, respiratorio, digestivo, genital y urinario (Okoh, *et al.*, 2021). El Herpesvirus Quelónido 5 (ChHV5, por sus siglas en inglés), propuesto como etiología de la FP, es un virus de ADN bicatenario compuesto por aproximadamente 132 kpb (kilopares de bases) y pertenece a la subfamilia Alphaherpesvirinae, género Scutavirus. ChHV5 mide de 120 a 350 nm de diámetro, tiene cápside icosaédrica, tegumento y

envoltura con proteínas y glicoproteínas virales insertadas en la envoltura, de las cuales algunas son responsables de la fijación del virus a la célula (Ackerman, *et al.*, 2012).

Las primeras sospechas de que un HV era el implicado en la etiología de la FP en tortugas verdes data de la década de 1980, cuando se lograron observar cuerpos de inclusión intranucleares (CII's) en las células epiteliales de los FPs, que de acuerdo con su tamaño, morfología y localización eran compatibles con HV (Jacobson, *et al.*, 1989, 1991). Dichos hallazgos fueron reforzados por una serie de experimentos en los que, mediante la inoculación de extractos de lesiones libres de células, lograron transferir FP de tortugas silvestres a tortugas libres de FP nacidas bajo cuidado humano (Herbst, *et al.*, 1995). Años después se logró detectar el ADN de ChHV5 utilizando técnicas moleculares y, posteriormente, se confirmó la formación de novo de inclusiones intranucleares positivas a ChHV5 en cultivos tridimensionales de células de piel de tortuga verde (Herbst, *et al.*, 1995, 1999; Lu, *et al.*, 2000b; Work, *et al.*, 2017). El estudio de ChHV5 como agente etiológico definitivo de la enfermedad ha sido limitado debido a las complicaciones para su cultivo, por esta razón las técnicas moleculares han sido fundamentales en el estudio de la patogenia de ChHV5 (Work, *et al.*, 2009; Alfaro-Núñez, *et al.*, 2016). Mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y anidado se ha logrado detectar el ADN de ChHV5 en los tumores de FP en todas las especies de tortugas marinas (Alfaro-Núñez, *et al.*, 2014; Ariel, *et al.*, 2017; Lawrance, *et al.*, 2018), y por PCR cuantitativo (qPCR) se ha demostrado que el ADN de ChHV5 se distribuye de manera desigual dentro del hospedador, con concentraciones de ADN viral mayores en los tejidos tumorales que en tejidos libres de tumores (Quackenbush, *et al.*, 2001; Page-Karjian, *et al.*, 2015a; Alfaro-Núñez, *et al.*, 2016; Monezi, *et al.*, 2016; Lawrance, *et al.*, 2018). Asimismo, mediante histopatología e inmunohistoquímica se han detectado antígenos de HV asociados

a CII's en las células epiteliales de FPs de crecimiento temprano principalmente (Herbst, *et al.*, 1999; Work, *et al.*, 2015), lo que sugiere que los queratinocitos son las células blanco en donde ocurre la actividad viral lítica, y que la producción y diseminación del virus ocurren en las primeras fases de la progresión de la enfermedad (Work, *et al.*, 2015). Estos hallazgos fueron reforzados por la detección de ARNm de ChHV5 en queratinocitos que presentaron CII's (Kang, *et al.*, 2008). En conjunto estos estudios comprobaron que los tumores son una fuente de partículas infecciosas de ChHV5, y refuerzan la asociación entre el virus y la enfermedad.

Mediante qPCR también se ha detectado el ADN de ChHV5 en pulmón, vejiga, riñones, orina e hisopados cloacales de tortugas marinas sin manifestaciones clínicas de FP, lo cual sugiere que estos tejidos pueden ser una fuente potencial de diseminación viral hacia el medio marino, principalmente los riñones y la vejiga, pues se han encontrado cargas virales más altas en estos órganos (Page-Karjian, *et al.*, 2015a, 2017; Monezi, *et al.*, 2016; Farrell, *et al.*, 2021). También se ha detectado ADN viral en sangre y en tejido nervioso, de manera que dichos tejidos podrían fungir como un mecanismo de transporte viral desde los sitios en donde el virus se encuentra de manera latente, hacia los sitios en donde se desarrollarán los tumores en el futuro, o viceversa (Monezi, *et al.*, 2016). Además, la viremia suele ser indicativa de replicación viral y puede ser detectable durante el evento de infección primaria (Page-Karjian, *et al.*, 2015a, 2020; Monezi, *et al.*, 2016). Por lo tanto, la presencia de ChHV5 en tortugas aparentemente sanas puede representar una etapa temprana de la infección y su detección puede ser un medio para identificar animales que eventualmente desarrollarán tumores. El estado persistente de latencia sugiere una interacción coevolutiva a largo plazo entre el virus y el hospedador, lo cual apoya la teoría de que ChHV5 es un virus casi ubicuo que requiere cofactores posiblemente relacionados con el medio ambiente o el sistema inmunológico para inducir la FP (Herbst, *et al.*, 2004; Yetsko, *et al.*,

2020, 2021). El ensayo inmunoanálisis de adsorción (ELISA, por sus siglas en inglés) ha sido utilizado junto con la qPCR para la detección de infecciones virales tempranas o pasadas en tortugas verdes anidadoras sin manifestaciones clínicas de Florida, lo cual indica que ChHV5 es enzoóticamente estable en esa región (Page-Karjian, *et al.*, 2020). Por otro lado, Work, *et al.* (2020) reportaron que las tortugas verdes de Florida parecen ser uniformemente seropositivas a ChHV5, independientemente de la presencia y severidad de la FP, mientras que en las tortugas de Hawái la respuesta de anticuerpos a ChHV5 parece estar estrechamente vinculada a la severidad tumoral, lo cual sugiere que las diferencias entre las tortugas de ambas regiones podrían haber llevado a la aparición de cepas virales distintas.

Se ha propuesto a la FP como una enfermedad multifactorial que requiere, además de la infección por ChHV5, cofactores relacionados con el medio ambiente como parásitos, cambios bruscos en la temperatura del agua, contaminación y biotoxinas (Foley, *et al.*, 2005; Vilca, *et al.*, 2018; Shaver, *et al.*, 2019). Adicionalmente, se ha sugerido que las tortugas infectadas con ChHV5 que cursan por periodos de inmunosupresión desarrollarán los tumores. Yetsko, *et al.* (2020) demostraron mediante análisis de inmunohistoquímica y transcriptómica que en los tumores en etapa temprana de desarrollo hay un alto nivel de infiltración de linfocitos, principalmente en la región epidérmica del tumor, de esta manera el hospedero es capaz de generar una respuesta inmune, ya sea a las propias células tumorales y/o a la infección por ChHV5. Sin embargo, en algunas tortugas esto parece ser insuficiente para prevenir el desarrollo y crecimiento de tumores; si bien las tortugas con FP pueden desarrollar una respuesta inmune al menos hasta las etapas moderadas de la enfermedad (Cray, *et al.*, 2001; Work, *et al.*, 2001; Perrault, *et al.*, 2021), en aquellas tortugas que presentan FP severa se reportan estados de inmunosupresión, así como una regulación negativa de los genes relacionados con la inmunidad, lo cual podría ser un

factor importante en el deterioro de la respuesta inmune (Cray, *et al.*, 2001; Work, *et al.*, 2001; Perrault, *et al.*, 2021; Yetsko, *et al.*, 2021). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el desarrollo de los tumores se asocia primero con un aumento y luego con un agotamiento de las respuestas inmunitarias, por lo tanto, la inmunosupresión puede no ser un requisito previo para el desarrollo de FP, sino una consecuencia del estado avanzado de la enfermedad (Perrault, *et al.*, 2021).

Diversidad genética del *Alfaherpesvirus quelónido 5 (ChHV5)*

Los análisis filogenéticos de ChHV5 reportan que la divergencia entre las variantes del virus coincide con los patrones de movimiento de las tortugas marinas infectadas, por lo que se han establecido cuatro grupos filogeográficos globales de acuerdo a dicha variabilidad: el grupo del Pacífico oriental (Estados Unidos de Norteamérica, Costa Rica, México, Chile y Ecuador), Pacífico Medio-oeste (Australia y Hawái), Atlántico occidental/Caribe oriental (Florida, Barbados, Brasil) y Atlántico (Golfo de Guinea, Brasil, Puerto Rico) (Patrício, *et al.*, 2012). Asimismo, estudios filogenéticos a nivel regional en Florida (Ene *et al.*, 2005), Brasil (Monezi, *et al.*, 2016) y Australia (Ariel, *et al.*, 2017; Jones, *et al.*, 2020) han demostrado la distribución heterogénea de las variantes de ChHV5 dentro de los diferentes sitios de muestreo, apoyando la hipótesis de que las tortugas marinas adquieren la infección por ChHV5 una vez que ingresan a los sitios de alimentación costeros (Ene, *et al.*, 2005; Jones, *et al.*, 2020; Whitmore, *et al.*, 2021) y descartando la relación entre las variantes virales y el origen de la tortuga, el tipo de tejido analizado, la especie o el estado de la enfermedad (Page-Karjian, *et al.*, 2017; Lawrance, *et al.*, 2018; Jones *et al.*, 2020; Whitmore, *et al.*, 2021). Además, por medio de la secuenciación del genoma completo del virus se logró comprobar la recombinación entre variantes virales de Florida y Hawái, un aspecto no descrito previamente en la historia evolutiva de ChHV5 y que

puede tener relevancia en la epizootia de la enfermedad (Morrison, *et al.*, 2018). Por otro lado, Whitmore, *et al.* (2021) reportaron diferentes variantes virales dentro de un solo individuo, lo cual sugiere que una sola tortuga puede ser afectada por diversas variantes del virus al mismo tiempo, o bien que los cambios de nucleótidos de ChHV5 pueden ocurrir dentro de un solo hospedero. También se ha reportado una mayor variabilidad genómica viral en tortugas verdes de Florida en comparación con el ChHV5 de tortugas verdes de Hawái, principalmente en genes implicados en la replicación viral y la evasión del sistema inmunológico del hospedador. Dicha variabilidad puede ser beneficiosa para el virus a la hora de propagarse en la población de tortugas marinas de Florida (Whitmore, *et al.*, 2021), y junto con los factores ambientales podría ser una de las razones por las cuales las prevalencias de la enfermedad siguen aumentando en esa región.

Los análisis transcriptómicos también han permitido comparar la expresión génica de ChHV5 en tortugas con y sin FP. Estos estudios han revelado que las tortugas con signos de regresión en los FPs desarrollan una respuesta fisiológica de inhibición del crecimiento tumoral exitosa mediante el aumento significativo en la expresión de la transcripción relacionada con la inhibición tumoral, mientras que las tortugas sin FP aumentan significativamente las transcripciones para la regulación del sistema inmunológico, posiblemente para evitar la infección con ChHV5 (Kane, *et al.*, 2021). Por otro lado, se ha reportado que la expresión génica de ChHV5 es predominantemente latente en tumores de nuevo crecimiento, establecidos e internos, por lo que se sugiere que la fase lítica viral es transitoria, y que si el virus es responsable de la formación de las lesiones lo hace probablemente en una fase muy temprana del desarrollo del tumor, o bien, que es la expresión latente de ChHV5 la que impulsa la formación de las lesiones. La falta de expresión de la fase lítica de ChHV5 se ve reforzada por la baja tasa de detección de CII's durante las diferentes etapas de desarrollo de los FPs (Farrell, *et*

al., 2021). Adicionalmente, se han reportado diferentes perfiles de expresión entre tumores internos y externos, esto indica que los mecanismos que impulsan el desarrollo tumoral son diferentes y disminuye la posibilidad de que los tumores internos hayan surgido como diseminación metastásica de los tumores externos (Yetsko, *et al.*, 2020, 2021; Farrell, *et al.*, 2021).

Epidemiología

La FP se ha reportado en todo el mundo, principalmente en tortugas que se distribuyen en aguas cálidas de los trópicos y sus alrededores (Herbst, *et al.*, 1995; Adnyana, *et al.*, 1997), se asocia a hábitats someros con poca renovación de agua, con impactos antropogénicos, que reciben residuos de la industria, agrícolas y de urbanizaciones (Herbst, *et al.*, 1995; Aguirre y Lutz, 2004, Yetsko, *et al.*, 2020). La FP es una enfermedad que afecta principalmente a tortugas juveniles en su migración a hábitats cercanos a la costa (Williams, *et al.*, 1994; Ene, *et al.*, 2005), sin embargo, también puede presentarse en organismos adultos (Chaloupka, *et al.*, 2008).

La prevalencia varía entre regiones y años, alcanzando proporciones epizooticas en varias poblaciones de tortugas verdes (Adnyana, *et al.*, 1997; Work y Balazs, 1999; Flint, *et al.*, 2010; Chaves, *et al.*, 2013). Por ejemplo, en Hawái se han reportado prevalencias que van del 31% al 66%, desde la década de los 90 (Aguirre, *et al.*, 1994; Balazs *et al.*, 1997, 1998; Jones, *et al.*, 2016; Work, *et al.*, 2020), mientras que, en Florida, la prevalencia de FP ha aumentado oscilando entre el 5% y 69% desde la década de los 2000 (Foley, *et al.*, 2005; Hiram y Ehrhart, 2007; Perrault, *et al.*, 2021; Yetsko, *et al.*, 2021). La FP parece ser más estable en tortugas verdes de Florida, donde se considera una de las principales causas de mortalidad para las tortugas marinas (Foley, *et al.*, 2005; Page-Karjian, *et al.*, 2020), por otro lado, en las tortugas verdes en Hawái los estudios muestran una disminución de la prevalencia de la FP en la región (Chaloupka, *et al.*, 2008, 2009; Work, *et*

al., 2020). Para explicar lo anterior existen dos teorías plausibles, la primera incluye el desarrollo de inmunidad de manada/rebaño, y la segunda, la eliminación de una agresión ambiental que promueva la manifestación clínica de los tumores en los hábitats de alimentación de las tortugas cercanas a la costa (Herbst, *et al.*, 1995; Work, *et al.*, 2020). Sin embargo, la FP continúa propagándose geográficamente, y la prevalencia de la enfermedad va en aumento en otras regiones. En Brasil la prevalencia se elevó del 1.8% al 43.1% en un periodo de 14 años (Celini, *et al.*, 2002; Tagliolatto *et al.*, 2016), mientras que en Puerto Rico se observó un aumento en la prevalencia de FP del 22.6% entre los años 2008 y 2011 (Kang, *et al.*, 2008; Patrício, *et al.*, 2011). De esta manera, nuevos casos de FP se reportan anualmente en regiones de todo el mundo en donde no se tenía registro de la enfermedad anteriormente (dos Santos, *et al.*, 2010; Rodenbusch, *et al.*, 2012; Duarte, *et al.*, 2012; Reséndiz, *et al.*, 2016; Balladares, *et al.*, 2017; Álvarez-Varas, *et al.*, 2019; Shaver, *et al.*, 2019). Es por esto que la FP se ha convertido en una enfermedad de preocupación mundial para los quelonios marinos.

Los estudios filogenéticos de ChHV5 sugieren que la transmisión viral ocurre cuando las tortugas juveniles ingresan a zonas costeras de alimentación, en donde suele haber una alta densidad de tortugas (Ene, *et al.*, 2005; Jones, *et al.* 2020). De este modo, la diseminación viral a través del desprendimiento de células epidérmicas tumorales infectadas con ChHV5 representa una fuente clave de infección, que ha sido recientemente respaldada mediante estudios de ADN ambiental en ambientes controlados (Farrell, *et al.*, 2021), por lo que los ciclos de transmisión epizootica probablemente se perpetúen de esta manera (Ene, *et al.*, 2005). La transmisión horizontal directa puede ocurrir a través de interacciones entre individuos enfermos y susceptibles en las zonas donde se congregan para alimentarse, aparearse y en las playas de anidación (Herbst, *et al.*, 1995; Chaloupka, *et al.*, 2008). Mientras que la transmisión indirecta podría ser por el contacto con partículas

virales a través del agua, arena y sedimentos (Farrell, *et al.*, 2021).

Recientemente se comprobó mediante la detección de ChHV5 en ADN ambiental, que los tumores grandes y bien establecidos desprenden más virus al agua que los tumores pequeños de nuevo crecimiento, lo que sugiere que los tumores son la fuente principal del ChHV5 ambiental (Farrell, *et al.*, 2021). Sin embargo, diversos autores han reportado ChHV5 en biopsias de piel, fluidos corporales, tejidos y órganos de tortugas libres de tumores en poblaciones donde la FP es común (Page-Karjian, *et al.*, 2012, 2015a, 2017; Alfaro-Núñez, *et al.*, 2014). Asimismo, se ha detectado una alta concentración de anticuerpos contra ChHV5 en áreas de Florida con una prevalencia de FP del 0% (Herbst, *et al.*, 2008). Estos hallazgos sugieren que las tortugas con evidencia de la enfermedad y sin ella pueden actuar como una fuente potencial de transmisión, ya sea por la eliminación viral directa a través de los tumores o por la migración del virus por todo el cuerpo y la excreción viral en los fluidos corporales en el medio marino (Page-Karjian, *et al.*, 2012; Alfaro-Núñez, *et al.*, 2014; Monezi, *et al.*, 2016; Farrell, *et al.*, 2021). No obstante, hasta la fecha esta suposición no está respaldada por la demostración de partículas virales infecciosas de tejidos aparentemente normales. Adicionalmente, se ha postulado que la transmisión de ChHV5 dentro de una población puede depender, en gran medida, de unos pocos individuos altamente infecciosos con tumores pequeños (<20 cm² de área de superficie), permisivos para la producción viral (Work, *et al.*, 2015).

Otra fuente de infección propuesta es a través de vectores, por ejemplo, por parásitos trematodos espiroquidos (Jacobson, *et al.*, 1991), por peces limpiadores labrido ensillado (*Thalassoma dupereii*) (Lu, *et al.*, 2000c), o bien por sanguijuelas marinas (Greenblatt, *et al.*, 2004). Particularmente, las sanguijuelas del género *Ozobranchus* spp. son los principales vectores mecánicos potenciales debido a su asociación con los tumores, con individuos con FP y al alto número de copias

de ADN de ChHV5 que albergan (Greenblatt, *et al.*, 2004; Farrell, *et al.*, 2021). Aunado a esto, Kane, *et al.* (2021) detectaron que los individuos con sanguijuelas aumentaron significativamente las diferentes transcripciones de interacción inmunológica y viral en comparación con individuos sin sanguijuelas, incluidas transcripciones de interacción viral asociadas a herpesvirus. Esto fortalece la hipótesis de que las sanguijuelas pueden ser vectores de ChHV5. Por último, también se ha detectado ChHV5 en crías y en embriones de tortugas marinas, lo cual sugiere que el virus podría ser alternativamente transmitido de manera vertical (Farrell, *et al.*, 2021). De cualquier manera, debido a que se desconoce el conjunto completo de posibles rutas de transmisión de la FP, es de suma importancia seguir los lineamientos básicos de bioseguridad cuando se manejan tortugas marinas con FP, y se deben implementar estrictamente las medidas de cuarentena y prevención de la transmisión a través de fómites o de personal (Page-Karjian, *et al.*, 2015b; Jones, *et al.*, 2016).

Fibropapilomatosis de tortugas marinas en México

Los primeros reportes de FP en México datan del año 1994 en una tortuga Lora (*Lepidochelys kempii*) en la zona de anidación de "Rancho nuevo" en Tamaulipas, México (Barragan y Sarti, 1994). Posteriormente, en el año 2000, los numerosos casos que se presentaron en las tortugas golfinas (*Lepidochelys olivacea*) anidadoras en las costas de Oaxaca derivaron en una colaboración internacional para la capacitación e investigación en la materia (Aguirre, *et al.*, 2000). En ese mismo año, Huerta, *et al.* (2000) reportaron el primer caso de FP en una tortuga laúd (*Dermochelys coriacea*) en las costas de Michoacán. En el 2001, se realizaron los primeros estudios de secuencias herpesvirales en piel sana y en FPs de tortugas golfinas (*L. olivacea*) de la costa de Oaxaca (Quackenbush, *et al.*, 2001). Más adelante, se reportó la presencia de tortugas verdes (*C. mydas*) con FP en las costas de Yucatán (Maldonado-Gasca y Zapata,

2007) y en golfinas (*L. olivacea*) en Colima (Gámez, *et al.*, 2009). En el 2015, se caracterizaron macroscópica y microscópicamente los FPs de tortugas golfinas (*L. olivacea*) en La Escobilla, Oaxaca, y se identificaron las partículas virales por medio de Microscopía electrónica de transmisión (MET) (Reséndiz, *et al.*, 2015). En el 2016, la FP fue reportada macroscópica, microscópica y ultraestructuralmente en tortugas verdes (*C. mydas*) en la península de Baja California (Reséndiz, *et al.*, 2016). Posteriormente, se reportó la presencia de FP asociada a ChHV5 en las costas de Sinaloa y Baja California Sur (Mejía-Radillo, *et al.*, 2019; Espinoza, *et al.*, 2020; Reséndiz, *et al.*, 2021); las secuencias de ChHV5 identificadas mostraron una fuerte alineación con las previamente reportadas en el Pacífico oriental (Reséndiz, *et al.*, 2021). Recientemente, la enfermedad también se reportó en las costas de Veracruz (Suárez-Domínguez, *et al.*, 2020). Durante los últimos años, los reportes de FP en México han ido incrementando de manera exponencial, y con ello el riesgo que supone para las poblaciones de tortugas que utilizan sus costas. Por lo anterior, la FP está recibiendo cada vez más atención y se está trabajando para generar información que permita crear estrategias de conservación para las tortugas y sus ecosistemas.

Signos clínicos de la fibropapilomatosis

Los tumores (FPs) que se presentan en la FP son típicamente masas proliferativas que pueden ocurrir en cualquier parte de la superficie epitelial de una tortuga enferma (Herbst, *et al.*, 1998, 1999; Work y Balazs, 1999). Morfológicamente los FPs pueden tener una amplia variedad de apariencias macroscópicas. Pueden aparecer como placas planas, nódulos verrugosos, lisos o polipoides, pedunculados o sésiles, o bien una combinación de múltiples tipos que incluso pueden dar la apariencia similar a una coliflor (Jacobson, *et al.*, 1989, 1991; Aguirre, *et al.*, 1999). El número y color de los FPs pueden variar ampliamente. Las lesiones pueden presentarse en cualquier parte de la piel del cuerpo de

una tortuga afectada, incluyendo el caparazón y el plastrón, con una incidencia mayor en la sección anterior (Rossi, *et al.*, 2016), mientras que el tamaño de las lesiones puede variar desde 1 mm hasta ≥ 30 cm de diámetro, según la severidad de la enfermedad (Work y Balazs, 1999). Cabe destacar que los invasores secundarios, como bacterias y/u hongos, pueden infectar fácilmente las lesiones de FPs ulcerados (Jacobson, *et al.*, 1991; Herbst, *et al.*, 1999). De acuerdo con el tamaño de los FPs, se ha propuesto una clasificación para valorar su grado de severidad, cuando los FPs miden de 1 mm a 5 cm son considerados grado 1 (leve), cuando miden entre 5 cm y 10 cm como grado 2 (moderado) y si son mayores de 10 cm son considerados grado 3 (severos) (Aguirre, *et al.*, 1999; Work y Balazs, 1999). La descripción histológica típica de los tumores cutáneos identificados como FPs incluye hiperqueratosis ortoqueratótica, hiperplasia epidérmica papilar sostenida por tallos fibrovasculares anchos con una proporción variable de proliferación epidérmica dérmica (Jacobson, *et al.*, 1989, 1991; Herbst, *et al.*, 1999; Reséndiz, *et al.*, 2016), degeneración balonoide en células epidérmicas, cuerpos de inclusión (indicativos de replicación viral), proliferación de fibroblastos en dermis, y angiogénesis en dermis, pudiéndose encontrar células inflamatorias y del sistema inmune, tales como linfocitos y macrófagos en los márgenes tumorales y tumores infiltrantes en números moderados a marcados (Herbst, 1995; Reséndiz, *et al.*, 2016, 2021). En algunos tumores se observa evidencia histológica de regresión clínica (Page-Karjian, *et al.*, 2014). Adicionalmente, se pueden presentar diferentes tipos de tumores en órganos internos, que se clasifican como lesiones crónicas, las cuales se desarrollan después de la proliferación tumoral cutánea (Herbst, *et al.*, 1999; Work, *et al.*, 2004). Las descripciones histológicas de los tumores internos incluyen fibromas, mixofibromas, fibrosarcomas y sarcomas fibromixoides (Norton, *et al.*, 1990; Herbst, *et al.*, 1999; Díaz-Delgado, *et al.* 2019; Rossi, *et al.*, 2021).

Las tortugas marinas con FP en vida libre o varadas vivas, moribundas y/o agonizantes, a menudo están emaciadas, debilitadas y/o caquéticas. La FP grave se ha asociado con diversas anomalías en los analitos hematológicos por medio de patología clínica, los cuales incluyen anemia, leucopenia, linfopenia, eosinopenia y heterofilia, principalmente (Aguirre, *et al.*, 1995; Work y Balazs, 1999). También se puede observar hipoproteinemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (Aguirre y Balazs, 2000; Work, *et al.*, 2001), sugerentes de anemia por enfermedad crónica y estimulación antigénica; estos cambios son compatibles con la presentación clínica de FP (Cray, *et al.*, 2001; Work, *et al.*, 2001). Las tortugas que padecen FP grave a menudo presentan una serie de comorbilidades asociadas, que incluyen coinfecciones bacterianas, micóticas y/o parasitarias, íleo, problemas de flotabilidad y traumatismo por impacto de embarcaciones (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

Diagnóstico

Aunque la FP puede reconocerse fácilmente en la exploración macroscópica, el diagnóstico definitivo requiere hallazgos histopatológicos compatibles con FP. También se recomienda el diagnóstico de seguimiento del ADN de ChHV5 mediante técnicas moleculares (Herbst, 1994; Work, *et al.*, 2017). Si es posible, se deben tomar imágenes de todas las tortugas con FP para descartar tumores en órganos internos. Las técnicas de obtención de imágenes ampliamente disponibles incluyen radiografía y ecografía, sin embargo, las pequeñas masas de tejido blando pueden eludir el diagnóstico con estas técnicas. La observación de lesiones internas sospechosas en las imágenes puede ir seguida de laparoscopia y biopsias (Page-Karjian, *et al.*, 2014). El examen endoscópico también tiene limitaciones: es posible que se pasen por alto lesiones pulmonares dorsales y extraparenquimatosas, además, no se recomiendan procedimientos endoscópicos en tortugas gravemente debilitadas (Mader, 2006). Es por ello que, de tener acceso o disponibilidad, se puede preferir la tomografía

computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), ya que estas técnicas no requieren anestesia y suelen ser más precisas para identificar pequeños tumores internos (Straub y Jurina, 2001; Croft, *et al.*, 2004).

La infección por ChHV5 se puede inferir mediante la detección de ADN viral utilizando técnicas de diagnóstico molecular como la PCR convencional, anidada o qPCR. Hasta el momento se han validado diversos protocolos de detección dirigidos a los genes que codifican para la ADN polimerasa (UL30), para proteínas de la cápside (UL18), de la envoltura viral (Glicoproteínas B y H), así como para genes atípicos (F-Sial) de ChHV5 (Quackenbusch, *et al.*, 2001; Alfaro-Núñez, *et al.*, 2016; Jones, *et al.*, 2020), aunque los ensayos ofrecidos por los laboratorios de diagnóstico comerciales pueden ser menos específicos que los utilizados en la investigación. Varios estudios han encontrado ADN de ChHV5 en sangre, hisopos orales y cloacales de tortugas con lesiones de FP (Page-Karjian, *et al.*, 2015a), sin embargo, estas muestras no son tan sensibles al ADN de ChHV5 como las biopsias de tumores y/o piel (Monezi, *et al.*, 2016). Es recomendable que en los casos de sospecha de FP la presencia de ChHV5 se confirme utilizando un conjunto de técnicas diagnósticas, por ejemplo, PCR, hibridación in situ o inmunohistoquímica; adicionalmente se recomienda la visualización directa de las áreas de morfogénesis del herpesvirus, utilizando histopatología y/o MET, con la finalidad de confirmar la asociación de la presencia del virus con las lesiones de los tumores.

Para un diagnóstico más completo de infección por ChHV5 se requiere la secuenciación confirmatoria de amplicones de PCR. Por ejemplo, se ha validado un inmunoensayo serológico basado en antígenos recombinantes para la detección de anticuerpos contra la glicoproteína H de ChHV5 (Herbst, *et al.*, 2008), no obstante, aún no está disponible comercialmente.

Nomenclatura de los tumores

Hablando estrictamente, el término tumor (del latín *tumōrem* “inflamado”) significa tejido inflamado o

masa de tejido (Cavane y White, 1995). Este término se aplicó originalmente a las tumefacciones causadas por un proceso inflamatorio, sin embargo, dicha acepción está prácticamente en desuso (Aburto-Fernández, 2004). Por otro lado, las neoplasias (del griego neo-“nuevo” + plas(íā) “formación celular”) también pueden causar lesiones proliferativas y actualmente, la palabra “tumor” se utiliza más como sinónimo de neoplasia (Cheville, 1999).

En términos generales, el nombre que recibe un tumor debe indicar su origen celular y su comportamiento (benigno o maligno), sin embargo, su clasificación y nomenclatura han evolucionado a través de los años y están llenas de inconsistencias (Aburto-Fernández, 2004). Algunas lesiones proliferativas han sido nombradas de acuerdo a los hallazgos macroscópicos o histológicos y su comportamiento clínico, mientras que otras han recibido nombres semidescriptivos cuando no se conocía con exactitud su histogénesis (Cotran, *et al.*, 1999).

Por lo regular, los tumores benignos originados de epitelios de superficie como la piel, se denominan papilomas, debido a las proyecciones papilares que forman y deben ir acompañados con el nombre de las células de origen (ej. papiloma de células escamosas de piel). Los tumores benignos originados de epitelios sólidos, presentes en órganos parenquimatosos y otros epitelios de superficie, son denominados adenomas y van acompañados por el tejido de origen (ej. adenoma renal) (Majno y Joris, 1996; Cheville, 1999). Los tumores malignos de cualquier epitelio son nombrados carcinomas y los de epitelios glandulares, adenocarcinomas; todos ellos deben ir acompañados por la célula de origen (ej. carcinoma de células escamosas) (Aburto-Fernández, 2004). En el caso de tumores originados de tejidos mesenquimales (células de sostén o músculo), al tejido de origen se le debe agregar el sufijo -oma si el tumor es benigno, o -sarcoma si es maligno (ej. osteoma vs. osteosarcoma) (Hartwell y Kastan, 1994). En ocasiones la diferenciación divergente de una única estirpe

de células parenquimatosas crea lo que se denomina tumores mixtos (ej. mixofibroma pulmonar) (Rossi, *et al.*, 2021). Estos tumores contienen componentes epiteliales diseminados en un estroma mixoide, que provienen de un único estrato germinal (Aburto-Fernández, 2004).

En el caso de los fibropapilomas (FPs) de tortugas marinas, los tumores reciben ese nombre por la proliferación de fibroblastos en la dermis, los cuales sintetizan fibras de colágeno que dan el sostén y apariencia fibrosa al tejido, además de la formación de proyecciones papilares que se forman en la epidermis por consecuencia de los efectos asociados a un virus (Smith y Coates, 1938; Jacobson, *et al.*, 1991; Herbst, *et al.*, 1999).

Características de los tumores benignos y malignos. ¿La fibropapilomatosis en tortugas marinas es cáncer?

Existen dos tipos principales de crecimiento tumoral. De manera general, si los márgenes del tumor están bien definidos y crece solo localmente, el tumor se denomina benigno. Por el contrario, si los márgenes del tumor están escasamente definidos y las células neoplásicas invaden y destruyen a los tejidos adyacentes, se denomina maligno (Hartwell y Kastan, 1994; Majno y Joris, 1996; Aburto-Fernández, 2004). Los tumores benignos generalmente tienen buen pronóstico y rara vez llegan a causar la muerte, mientras que los tumores malignos, también denominados cáncer, son una causa importante de mortalidad (Slauson y Cooper, 2002; Aburto-Fernández, 2004).

Las células neoplásicas con frecuencia tienden a perder en mayor o menor grado la diferenciación. Regularmente, los tumores benignos están bien diferenciados, puesto que conservan los atributos estructurales y funcionales del tejido de origen; por otro lado, en los tumores malignos se pueden observar varios grados de diferenciación (Hartwell y Kastan, 1994; Aburto-Fernández, 2004). Cuando las células tumorales recuerdan el tejido de origen, se denomina neoplasia maligna

bien diferenciada, mientras que cuando presentan escasos rasgos del tejido de origen, se trata de una neoplasia maligna pobremente diferenciada. Cuando no existe diferenciación celular y no es posible identificar la célula de origen morfológicamente, el crecimiento es denominado tumor maligno anaplásico (Hartwell y Kastan, 1994; Cotran, *et al.*, 1999). Es importante mencionar que, generalmente, el grado de diferenciación de una lesión se relaciona con su comportamiento biológico, y, por lo tanto, una neoplasia poco diferenciada tiende a ser más agresiva que una bien diferenciada (Aburto-Fernández, 2004). Los tumores anaplásicos se caracterizan por presentar cambios morfológicos y funcionales que se denominan atipias citológicas (pleomorfismo celular y nuclear, hipercromatismo nuclear, pérdida de la relación núcleo – citoplasma, presencia de uno o varios nucléolos prominentes por cada núcleo, formación de células tumorales gigantes de forma distorsionada y abundantes mitosis atípicas) (Cavane y White, 1995; Cotran, *et al.*, 1999; Aburto-Fernández, 2004). Además, en tumores anaplásicos la orientación de las células está muy alterada, perdiendo la polaridad normal (Aburto-Fernández, 2004).

Para que las células neoplásicas puedan crecer, necesitan un aporte adecuado de nutrientes que obtienen a través del desarrollo de un tejido de soporte bien vascularizado (estroma). Los tumores desarrollan un estroma vascular mediante la secreción de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento fibroblástico ligado a heparina. Es por ello que una masa tumoral está compuesta por células genéticamente anormales o parénquima neoplásico y tejido normal de sostén (Majno y Joris, 1996; Cotran *et al.*, 1999; Aburto-Fernández, 2004). De forma general, en lesiones diferenciadas el estroma está bien desarrollado, lo cual permite a las células neoplásicas crecer sin problemas (Aburto-Fernández, 2004). Por el contrario, en tumores poco diferenciados, la inducción del estroma puede ser pobre y rebasada por la proliferación de las células neoplásicas (Slauson y Cooper, 2002). Esto último puede limitar la velocidad

de crecimiento del tumor y con frecuencia causa la muerte por isquemia de las células ubicadas en el centro de la masa tumoral (Hartwell y Kastan, 1994; Aburto-Fernández, 2004). En algunos casos, ciertos tumores pueden inducir un crecimiento exagerado del estroma en desproporción con el número de células tumorales (desmoplasia) (Cheville, 1994).

La tasa de crecimiento puede ser otro parámetro que ayuda a diferenciar entre tumores benignos y malignos (Aburto-Fernández, 2004). En términos generales, los tumores benignos y los malignos bien diferenciados crecen más lentamente que aquellas lesiones poco diferenciadas (Majno y Joris, 1996). La velocidad de crecimiento depende de varios factores: 1) la proporción de células que están en fracción de crecimiento en contraste con las que están en etapa de diferenciación no proliferativa dentro de su ciclo celular; (2) la tasa de muerte celular en el tumor; y (3) un adecuado aporte nutricional. Si la proliferación celular excede significativamente a la muerte celular en el tumor, entonces este crecerá rápidamente (Hartwell y Kastan, 1994; Cavane y White, 1995; Aburto-Fernández, 2004).

La característica más relevante de las neoplasias malignas es que su crecimiento no está confinado al tejido de origen (tumor primario) (Cheville, 1994; Weinburg, 1996). El crecimiento celular es tan descontrolado que las células invaden tejidos adyacentes sin respetar límites anatómicos, causando daño y destrucción de los tejidos afectados (Hartwell y Kastan, 1994; Weinburg, 1996; Aburto-Fernández, 2004). Además, las células pueden desprenderse del tumor primario y trasladarse a otro órgano distante, que no guarda relación con el mismo, y crecer como una masa tumoral separada. Este proceso se denomina metástasis y a las masas separadas se les llama tumores secundarios. Al igual que el tumor primario, las metástasis también producen destrucción del tejido local (Cavane y White, 1995; Cotran, *et al.*, 1999; Aburto-Fernández, 2004).

Es por lo anterior, que para que un tumor sea considerado cáncer necesita cumplir una serie de

características macroscópicas y celulares que se ejemplifican en la tabla 1.

Los FPs en tortugas marinas tienen un comportamiento celular benigno y, por tanto, no son considerados cáncer. Los cánceres son mucho más amenazantes sobre el hospedador que los tumores benignos (Weinburg, 1996), sin embargo, ambos tumores pueden causar problemas por (1) la localización y la compresión de estructuras adyacentes, (2) la actividad funcional (ej. la síntesis de hormonas), (3) hemorragias e infecciones cuando se ulceran y (4) iniciación

de síntomas agudos por rotura (Majno y Joris, 1996; Cotran, *et al.*, 1999). Es preciso señalar que cualquier metástasis tiene el potencial de producir estas mismas consecuencias y que los cánceres también pueden causar efectos a distancia o sistémicos conocidos como síndromes paraneoplásicos (Weinburg, 1996; Aburto-Fernández, 2004).

Tratamiento de la fibropapilomatosis

Antes de iniciar cualquier procedimiento, es importante señalar que la interpretación de las

Tabla 1. Diferencias entre tumores benignos y malignos

Característica	Tumores benignos	Tumores malignos	FPs en tortugas marinas	Referencias de tortugas marinas
Velocidad de crecimiento	Lento	Rápido	Lento	Jacobson, <i>et al.</i> , 1991; Herbst, <i>et al.</i> , 1995, 1999
Patrón de crecimiento	Expansivo, exofítico, ordenado	Infiltrante, endofítico, desordenado	Expansivo, exofítico, ordenado	Jacobson, <i>et al.</i> , 1991; Herbst, <i>et al.</i> , 1999; Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1998, 1999; Reséndiz, <i>et al.</i> , 2015, 2016
Ulceración y Necrosis	Raro	Frecuente	Raro	Herbst, <i>et al.</i> , 1999; Work y Balazs, 1999
Hemorragia	No	Frecuente	No	Jacobson, <i>et al.</i> , 1989, 1991; Herbst, <i>et al.</i> , 1995, 1999
Inflamación	Rara	Frecuente	Rara	Aguirre, <i>et al.</i> , 1999; Reséndiz, <i>et al.</i> , 2015, 2016
Grado de diferenciación	Alto	Bajo	Alto	Herbst, 1994; Herbst, <i>et al.</i> , 1999; Work, <i>et al.</i> , 2015
Mitosis	Escasas o nulas	Numerosas	Escasas o nulas	Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1998; Reséndiz, <i>et al.</i> , 2021
Efectos sistémicos	Infrecuentes	Frecuentes	Infrecuentes	Herbst, <i>et al.</i> , 1995, 1999; Reséndiz, <i>et al.</i> , 2021
Hiperplasia	Presente	Presente	Presente	Herbst, <i>et al.</i> , 1995, 1999; Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1999
Displasia	Rara	Frecuente	Rara	Jacobson, <i>et al.</i> , 1989, 1991; Herbst, <i>et al.</i> , 1995; 1999
Anaplasia	Rara	Frecuente	Rara	Jacobson, <i>et al.</i> , 1989, 1991; Herbst, <i>et al.</i> , 1995; 1999
Atipia celular	No, Rara	Frecuente	No, Rara	Jacobson, <i>et al.</i> , 1991; Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1998
Mitosis atípicas	No	Presente	No	Jacobson, <i>et al.</i> , 1991; Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1999
Membrana basal	Definida	Rebasada	Definida	Herbst, <i>et al.</i> , 1995, 1999; Aguirre, <i>et al.</i> , 1994, 1998
Metástasis	No	Frecuente	No	Todos los autores

pruebas diagnósticas, el diagnóstico, el tratamiento, la terapia, el manejo, las intervenciones quirúrgicas y la administración de fármacos son exclusivamente competencia de los médicos veterinarios. Asimismo, cabe destacar que los fármacos se pueden complementar con otros productos y adecuar en función de los recursos disponibles, la disponibilidad de fármacos y el número de tortugas afectadas (Mader, 2006).

El cuidado de apoyo es esencial para el tratamiento exitoso de la FP. La salud general de la tortuga puede afectar fuertemente el curso de la enfermedad y la inmunosupresión del hospedero, el estrés y las condiciones comórbidas pueden conducir a la reactivación viral (Origgi, 2006). El cuidado de apoyo de las tortugas con FP debe incluir agua de buena calidad y temperatura adecuada, nutrición apta y apropiada para la especie, fluidoterapia, manejo del dolor y tratamiento de infecciones secundarias (Norton, *et al.*, 2005; Mader, 2006). Se pueden usar terapias antivirales (ej. L-lisina, aciclovir) para complementar la atención de apoyo, sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios controlados sobre la eficacia de estos tratamientos contra las lesiones de FP (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

Aunque la evidencia sugiere que algunas tortugas marinas con FP menos severa sufrirán regresión espontánea de las tumoraciones, esto no debería esperarse en la mayoría de los casos (Hirama y Ehrhart, 2007; Guimaraes, *et al.*, 2013). La escisión quirúrgica es actualmente la forma más efectiva de tratar las lesiones cutáneas, orales y oculares. Se puede utilizar anestesia local o general, según el tamaño, el número y el grado de invasividad de los tumores. Las escisiones de múltiples tumores tienden a requerir anestesia general. El láser de dióxido de carbono (CO₂) es la principal técnica elegida para la extirpación de tumores. Otras opciones incluyen escisión aguda, escisión local amplia, criocirugía, radioscalpelo, electroquimioterapia y electrocauterización (Mader, 2006; Page-Karjian, *et al.*, 2014; Brunner, *et al.*, 2014).

El láser de CO₂ ayuda a minimizar las hemorragias en el sitio de extirpación del tumor, puesto que simultáneamente cauteriza y sella el sitio o los sitios de escisión mientras corta el tejido (Mader, 2006). La potencia del láser, la frecuencia del pulso y el tamaño de la pieza de mano pueden variar según la extensión del área de superficie y la profundidad del tumor o los tumores. Las lesiones de FP en forma de placa o de base amplia se pueden extirpar utilizando una potencia menor, mientras que los tumores pedunculados o de base estrecha se pueden extirpar utilizando una técnica de mayor potencia. Se debe tener sumo cuidado al eliminar las lesiones oculares, utilizando baja potencia y frecuencia del pulso baja, evitando el tejido corneal mediante la ablación de los tumores oculares en ángulo (Mader, 2006). Por lo general, no se necesitan suturas y los sitios de escisión del tumor pueden dejarse abiertos para que cicatricen por segunda intención, no obstante, es posible que se requieran suturas en el caso de la extirpación de un tumor muy profundo. En tal caso, se deben administrar analgésicos y antibióticos perioperatorios. Es importante realizar un seguimiento postoperatorio cuidadoso después de la extirpación del tumor o tumores, dejando en observación a los pacientes en tinas secas durante y hasta 24 horas después de la cirugía (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

Las lesiones cutáneas suelen curarse completamente en tan solo 12 semanas. Es aceptable realizar múltiples cirugías de extirpación de tumores, y esto puede ser preferido en tortugas con grandes cargas tumorales (Mader, 2006). Existen reportes en los que el número de cirugías de extirpación de tumores no se relacionó significativamente con el pronóstico (Page-Karjian, *et al.*, 2014). No obstante, es importante señalar que se debe esperar un período de 4 a 6 semanas para permitir la curación entre cirugías (Mader, 2006). Una advertencia importante de la cirugía de extirpación de tumores es la posibilidad de que el tumor vuelva a crecer: Page-Karjian, *et al.* (2014) encontraron que el 38.5% de las tortugas verdes que se sometieron a una cirugía

de extirpación de tumores experimentaron un recrecimiento de FPs en un promedio de 36 días poscirugía. Aunque los tumores que vuelven a crecer se pueden extirpar quirúrgicamente, es mejor evitar los ciclos repetidos de extirpación y regeneración del tumor. Para ayudar a prevenir el recrecimiento de los tumores, se debe incluir un amplio margen de tejido aparentemente sano en la escisión del tumor siempre que sea posible, puesto que la piel sana que rodea a los tumores puede servir como una fuente de células infectadas con ChHV5 (Lackovich, *et al.*, 1999). La probabilidad de que el tumor vuelva a crecer también puede reducirse bajando la temperatura del agua del tanque de mantenimiento entre 2 °C y 5 °C después de la cirugía de extirpación del tumor para ayudar a prevenir la reactivación viral (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

Indicadores de pronóstico y consideraciones para la liberación de tortugas marinas rehabilitadas de fibropapilomatosis

El número de tumores, la distribución anatómica, las características morfológicas y la progresión de las lesiones, así como la condición corporal general del animal y la gravedad de las condiciones comórbidas, deben dictar los criterios de clasificación para las tortugas marinas afectadas por la FP (Mader, 2006). Si la FP no se trata (y en algunos casos, independientemente del tratamiento) algunas lesiones en determinadas localizaciones, como tumores internos, intraoculares o recurrentes agresivos, pueden tener malos resultados (Mader, 2006; Page-Karjian, *et al.*, 2014). Las tortugas con estas lesiones pueden ser consideradas candidatas a la eutanasia. Existen otros tumores que se tratan más fácilmente y deben considerarse caso por caso, teniendo en cuenta las condiciones comórbidas, los recursos disponibles, las opciones de tratamiento y las capacidades de cuarentena (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

Recientemente, se reportó que las tortugas con tumores oculares tienen significativamente menos

probabilidades de sobrevivir a la rehabilitación que las tortugas con tumores en otras zonas anatómicas, sin embargo, las tortugas con tumores oculares menos graves pueden ser candidatas para tratamiento si se dispone de materiales y personal capacitado. En el mismo estudio, las tortugas que presentaron exclusivamente lesiones de FP planas (similares a placas), tuvieron un pronóstico significativamente mejor que las tortugas con lesiones de FP de tipo verrugoso, incluyendo la regresión espontánea de las lesiones en más del 50% de los casos (Page-Karjian, *et al.*, 2014).

En general, la FP se considera un hallazgo incidental en algunas especies de tortugas marinas como la tortuga caguama (*Caretta caretta*), y es por ello que los esfuerzos de rehabilitación enfocados a estas especies pueden tener un resultado más favorable que aquellos enfocados en las tortugas verdes con FP (Page-Karjian, *et al.*, 2015b). Basado en los hallazgos clínicos, la opinión médica y las condiciones de autorización, el veterinario a cargo debe determinar los criterios de admisión, la candidatura a la eutanasia y los criterios de liberación para las tortugas con FP.

Para que una tortuga sea elegible para ser liberada, debe considerarse capaz de cumplir con sus funciones vitales de manera autónoma y sobrevivir en su condición actual. Siempre que la tortuga esté clínicamente estable y la evaluación general de la supervivencia después de la liberación sea favorable, la presencia de lesiones de FP no debería impedir la liberación de tortugas rehabilitadas. Se recomienda que las tortugas sean rehabilitadas y liberadas lo más rápido posible, porque el estrés del cautiverio puede contribuir al desarrollo de tumores de nuevo o exacerbar los ciclos de remoción y recrecimiento de tumores en tortugas infectadas con ChHV5 (Page-Karjian, *et al.*, 2014). Por lo tanto, la reducción de la carga tumoral y la rehabilitación a una condición clínicamente estable, incluido el tratamiento de cualquier condición comórbida, son objetivos primordiales en la preparación de una tortuga para su liberación.

El riesgo de introducir ChHV5 en agregaciones de tortugas en vida libre a través de portadores clínicos o subclínicos puede reducirse liberando tortugas rehabilitadas dentro de la misma área geográfica de la que fueron recuperadas. Los programas de rehabilitación de tortugas marinas deben tener en cuenta la prevalencia de la FP dentro de las poblaciones locales de tortugas marinas en vida libre al evaluar los recursos y desarrollar las metas de rehabilitación.

Conclusiones

Los factores antropogénicos están acelerando la aparición de enfermedades y la extinción de especies, es vital no solo ampliar nuestra comprensión científica de la mecánica de enfermedades como la FP, sino utilizar el conocimiento adquirido para mejorar la atención y recuperación de poblaciones de animales en peligro de extinción.

Conocer los mecanismos de transmisión de la FP permitirá a veterinarios, biólogos e investigadores establecer protocolos más eficientes de manejo, traslado y cuarentena de animales enfermos. También es fundamental que se utilicen las herramientas de diagnóstico más precisas para la detección de la enfermedad, de ChHV5 en animales con infecciones subclínicas, de los signos de emaciación asociados a la FP así como de infecciones secundarias. Establecer terapias enfocadas en la remoción de tumores y corrección de los signos asociados a la FP severa son puntos clave para el éxito de recuperación de los animales enfermos y su posterior liberación.

La incidencia de la FP va en aumento a nivel mundial, por lo tanto, es importante que las personas dedicadas a la conservación de tortugas marinas conozcan los aspectos clínicos y patogénicos de la FP y su virus asociado, el ChHV5. De esta manera estarán preparados para abordar los casos de FP que se puedan presentar en tortugas bajo cuidado humano o en vida libre y estarán capacitados para tomar las decisiones pertinentes enfocadas en la prevención, el control y manejo de la enfermedad. En general, las investigaciones y reportes

de FP y ChHV5 han sido esenciales para mejorar nuestra comprensión sobre la epidemiología, patogénesis y manejo clínico de la enfermedad, por lo que recomendamos continuar con la vigilancia epidemiológica de FP en todos los sitios de congregación de tortugas marinas (por ejemplo, en playas de anidación y zonas de alimentación, entre otras).

Esta información ayuda a complementar las evaluaciones de salud de tortugas marinas, ofrece alternativas para fortalecer los planes de manejo para tortugas enfermas de FP y permite generar las estrategias de conservación pertinentes para estas especies y los ecosistemas donde se distribuyen.

Declaraciones

Contribuciones de los autores

Conceptualización: ER y HFS; Validación: ER, HFS, JAEV, CCP; Escritura original preparación del borrador: ER, HFS; Escritura, Revisión y Edición: ER, HFS, JAEV, CCP; Visualización: ER, HFS, JAEV, CCP; Supervisión: ER, CCP; Administración del proyecto: ER, HFS.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

No existen conflicto de intereses financieros o no financieros que declarar que sean relevantes para el contenido del manuscrito.

Comportamiento ético

Se han seguido todas las recomendaciones aplicables tanto internacionales, nacionales como institucionales relacionadas con el uso y manejo de animales para la investigación.

Permisos de muestreo y otros permisos

El autor ha recibido de las autoridades pertinentes los permisos necesarios para realizar los muestreos.

Referencias

- Aburto Fernández, E.M. (2004). Trastornos del crecimiento celular. En F. Trigo Tavera, G. Valero Elizondo (Eds). *Patología general veterinaria* (pp. 323-386). Ciudad Universitaria, México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- Ackermann, M., Koriabine, M., Hartmann-Fritsch, F., Jong, P.J., Lewis, T.D., Schetle, N., Work, T.M., Dagenais, J., Balazs, G.H., Leong, A.C. (2012). The genome of Chelonid Herpesvirus 5 harbors atypical genes. *PLoS ONE*, 7(10), e46623. doi: 10.1371/journal.pone.0046623
- Adnyana, W., Ladds, P.W., Blair, D. (1997). Observations of fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*) in Indonesia. *Aust. Vet. J.*, 75(10), 737-742. doi: 10.1111/j.1751-0813.1997.tb12258.x
- Aguirre, A.A., Balazs, G.H. (2000). Blood biochemistry values of green turtles (*Chelonia mydas*) with and without fibropapillomatosis. *Comp. Haematol. Int.*, 10(3), 132-137. doi: 10.1007/s005800070004
- Aguirre, A.A., Balazs, G.H., Spraker, T.R., Gross, T.S. (1995). Adrenal and hematological responses to stress in juvenile green turtles (*Chelonia mydas*) with and without fibropapillomas. *Physiol. Zool.*, 68(5), 831-854. doi: 10.1086/physzool.68.5.30163934
- Aguirre, A.A., Balazs, G.H., Spraker, T.R., Murakawa, S.K., Zimmerman, B. (2002). Pathology of oropharyngeal fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*). *J. Aquat. Anim. Health*, 14(4), 298-304. doi: 10.1577/1548-8667(2002)014<0298:POOFIG>2.0.CO;2
- Aguirre, A.A., Balazs, G.H., Zimmerman, B., Spraker, T.R. (1994). Evaluation of Hawaiian green turtles (*Chelonia mydas*) for potential pathogens associated with fibropapillomas. *J. Wildl. Dis.*, 30(1), 8-15. doi: 10.7589/0090-3558-30.1.8
- Aguirre, A.A., Lutz, P. (2004). Marine turtles as sentinels of ecosystem health: Is Fibropapillomatosis an indicator?. *EcoHealth*, 1(3), 275-283. doi: 10.1007/s10393-004-0097-3
- Aguirre, A.A., Spraker, T.R., Chaves, A., Toit, L., Eure, W., Balazs, G.H. (1999). Pathology of fibropapillomatosis in olive ridley turtles (*Lepidochelys olivacea*) nesting in Costa Rica. *J. Aquat. Anim. Health*, 11(3), 283-289. doi: 10.1577/1548-8667(1999)011<0283:POFIOR>2.0.CO;2
- Alfaro-Núñez, A., Bertelsen, M.F., Bojesen, A.M., Rasmussen, I., Zepeda-Mendoza, L., Olsen, M.T., Gilbert, M.T.P. (2014). Global distribution of Chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus among clinically healthy sea turtles. *BMC Evol. Biol.*, 14(1), 1-12. doi: 10.1186/s12862-014-0206-z
- Alfaro-Núñez, A., Bojesen, A.M., Bertelsen, M.F., Wales, N., Balazs, G.H., Gilbert, M.T.P. (2016). Further evidence of Chelonid herpesvirus 5 (ChHV5) latency: high levels of ChHV5 DNA detected in clinically healthy marine turtles. *PeerJ*, 4, e2274. doi: 10.7717/peerj.2274
- Álvarez-Varas, R., Cárdenas, D.M., Cucalón, R.V., Del Río, J., Cifuentes, F., Ulloa, M., Briceño, C., Cárdenas, W.B. (2019). First report of fibropapillomatosis in an olive ridley turtle *Lepidochelys olivacea* from the southeastern Pacific. *Dis. Aquat. Organ.*, 135(1), 43-48. doi: 10.3354/dao03381
- Ariel, E., Nainu, F., Jones, K., Juntunen, K., Bell, I., Gaston, J., Scott, J., Trocini, S., Burgess, G.W. (2017). Phylogenetic variation of Chelonid Alpha herpesvirus 5 (ChHV5) in populations of green turtles *Chelonia mydas* along the Queensland Coast, Australia. *J. Aquat. Anim. Health*, 29(3), 150-157. doi: 10.1080/08997659.2017.1330783
- Balazs, G.H., Murakawa, S.K., Ellis, D.M., Aguirre, A.A. (1998). Manifestation of fibropapillomatosis and rates of growth of green turtles at Kaneohe Bay in the Hawaiian Islands. En A.F. Abreu-Grobois, R. Briseño-Dueñas, R. Márquez-Millán, L. Sarti-Martínez (Eds.), *Proceedings of the 18th International Symposium on Sea Turtle Biology and Conservation* (pp. 112-113). Sinaloa, México. Department of Commerce, NOAA Technical Memorandum NMFS-SEFSC-436.
- Balazs, G.H., Puleloa, W., Medeiros, E., Murakawa, S.K., Ellis, D.M. (1997). Growth rates and incidence of

- fibropapillomatosis in Hawaiian green turtles utilizing coastal foraging pastures at Palaau, Molokai. En: S.P. Epperly, J. Braun (Eds.), *Proceedings of the 17th Annual Sea Turtle Symposium* (pp. 141-143). Florida, U.S.A., Department of Commerce, NOAA Technical Memorandum NMFS-SEFSC-415.
- Balladares, C., Marin, E., Espinoza-Rodríguez, N., Barrios-Garrido, H. (2017). Prevalence of fibropapillomatosis on stranded sea turtles in the Venezuelan coast. *Revista Bio Ciencias*, 4(4), 1-14. doi: 10.15741/revbio.04.04.02
- Barragan, A.R., Sarti, M.L. (1994). A possible case of fibropapilloma in Kemp's ridley turtle (*Lepidochelys kempi*). *Mar. Turtle Newsl.*, 67(1). url: <http://www.seaturtle.org/mtn/archives/mtn67/mtn67p27.shtml>
- Brunner, C.H., Dutra, G., Silva, C.B., Silveira, L.M.G., Martins, M.D.F.M. (2014). Electrochemotherapy for the treatment of fibropapillomas in *Chelonia mydas*. *J. Zoo Wildl. Med.*, 45(2), 213-218. doi: 10.1638/2010-0125.1
- Casey, R. N., Quackenbush, S. L., Work, T. M., Balazs, G. H., Bowser, P. R., & Casey, J. W. (1997). Evidence for retrovirus infections in green turtles *Chelonia mydas* from the Hawaiian Islands. *Dis. Aquat. Org*, 31(1), 1-7.
- Cavanee, W.K., White, R.L. (1995). The genetic basis of cancer. *Sci. Am.*, 272(3), 72-79. doi: 10.1038/scientificamerican0395-72
- Celini, A., Soto, J.M.R., Serafini, T.Z. (2002). Fibropapillomatosis on green turtles, *Chelonia mydas*, on the southern Brazilian coast. En J.A. Seminoff (Ed.), *Proceedings of the twenty-second annual symposium on sea turtle biology and conservation* (p. 300). Florida, U.S.A., Department of Commerce, NOAA Technical Memorandum NMFS-SEFSC-503.
- Chaloupka, M., Balazs, G.H., Work, T.M. (2009). Rise and fall over 26 years of a marine epizootic in Hawaiian green sea turtles. *J. Wildl. Dis.*, 45(4), 1138-1142. doi: 10.7589/0090-3558-45.4.1138
- Chaloupka, M., Work, T.M., Balazs, G.H., Murakawa, S.K., Morris, R. (2008). Cause-specific temporal and spatial trends in green sea turtle strandings in the Hawaiian Archipelago (1982-2003). *Mar. Biol.*, 154(5), 887-898. doi:10.1007/s00227-008-0981-4
- Chaves, L B., Berrocal, A., Meneses, A.I., Jiménez, C., Vásquez, C.M.O. (2013). Study on the etiology of fibropapillomatosis of olive ridley sea turtles (*Lepidochelys olivacea*) nesting in the National Wildlife Refuge at Ostional, Guanacaste, Costa Rica. *Rev. Cienc. Mar. Cost.*, 5(1), 119-134. doi: 10.15359/revmar.10-5.8
- Cheville, N.F. (1994). *Ultrastructural Pathology: An Introduction to Interpretation*. 1er ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press.
- Cheville, N.F. (1999). *Introduction to Veterinary Pathology*. 2da ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press.
- Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T.R. (1999). *Patología estructural y funcional*. 6ta ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
- Cray, C., Varella, R., Bossart, G.D., Lutz, P. (2001). Altered in vitro immune responses in green turtles (*Chelonia mydas*) with fibropapillomatosis. *J. Zoo. Wildl. Med.*, 32, 436-440. doi: 10.1638/1042-7260(2001)032[0436:AI-VIRI]2.0.CO;2
- Croft, L.A., Graham, J.P., Schaf, S.A., Jacobson, E.R. (2004). Evaluation of magnetic resonance imaging for detection of internal tumors in green turtles with cutaneous fibropapillomatosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 225(9), 1428-1435. doi: 10.2460/javma.2004.225.1428
- Cruz Sr, E. (1985). *Saga of the sea turtle*. Florida, U.S.A.: Privately-published.
- Díaz-Delgado, J., Gomes-Borges, J.C., Silveira, A.M., Einhardt-Vergara, J., Groch, K. R., Cirqueira, C.S., Sansone, M., Gattamorta, M.A., Matushima, E.R., Catao-Dias, J.L. (2019). Primary multicentric pulmonary low-grade fibromyxoid sarcoma and Chelonid alphaherpesvirus 5 detection in a leatherback sea turtle (*Dermochelys coriacea*). *J. comp. pathol.*, 168, 1-7. doi: 10.1016/j.jcpa.2019.02.001
- Dos Santos, R.G., Martins, A.S., Torezani, E., Baptistote, C., da Nóbrega Farias, J., Horta, P.A., Balazs, G.H. (2010). Relationship between fibropapillomatosis and environmental quality: a case study with *Chelonia*

- mydas* off Brazil. *Dis. Aquat. Organ.*, 89(1), 87-95. doi: 10.3354/dao02178
- Duarte, A., Faisca, P., Loureiro, N.S., Rosado, R., Gil, S., Pereira, N., Tavares, L. (2012). First histological and virological report of fibropapilloma associated with herpesvirus in *Chelonia mydas* at Príncipe Island, West Africa. *Arch. Virol.*, 157(6), 1155-1159. doi: 10.1007/s00705-012-1285-z
- Ene, A., Su, M., Lemaire, S., Rose, C., Schaff, S., Moretti, R., Lenz, J., Herbst, L.H. (2005). Distribution of Chelonid fibropapillomatosis-associated herpesvirus variants in Florida: molecular genetic evidence for infection of turtles following recruitment to neritic developmental habitats. *J. Wildl. Dis.*, 41(3), 489-497. doi: 10.7589/0090-3558-41.3.489
- Espinoza, J., Hernández, E., Lara-Uc, M.M., Reséndiz, E., Alfaro-Núñez, A., Hori-Oshima, S., Medina-Basulto, G. (2020). Genetic analysis of Chelonid Herpesvirus 5 in marine turtles from Baja California Peninsula. *EcoHealth*, 17(2), 258-263. doi: 10.1007/s10393-020-01482-z
- Farrell, J.A., Yetsko, K., Whitmore, L., Whilde, J., Eastman, C.B., Ramia, D.R., Thomas, R., Linser, P., Creer, S., Burkhalter, B., Schnitzler, C., Duffy, D.J. (2021). Environmental DNA monitoring of oncogenic viral shedding and genomic profiling of sea turtle fibropapillomatosis reveals unusual viral dynamics. *Communications biology*, 4(1), 1-17. doi: 10.1038/s42003-021-02085-2
- Flint, M., Patterson-kane, J.C., Limpus, C.J., Mills P.C. (2010). Health surveillance of stranded green turtles in Southern Queensland, Australia (2006–2009): An epidemiological analysis of causes of disease and mortality. *EcoHealth* 7(1), 135-145. doi: 10.1007/s10393-010-0300-7
- Foley, A.M., Schroeder, B.A., Redlow, A.E., Fick-Child, K.J., Teas, W.G. (2005). Fibropapillomatosis in stranded green turtles (*Chelonia mydas*) from the eastern United States (1980-98): trends and associations with environmental factors. *J. Wildl. Dis.* 41(1), 29-41. doi: 10.7589/0090-3558-41.1.29
- Gámez, V.S., García, M.J.L., Osorio, S.D., Vázquez, G.J.L., Constantino, C.F. (2009). Patología de las tortugas marinas (*Lepidochelys olivacea*) que arribaron a las playas de Cuyutlán, Colima, México. *Vet. México*, 40, 69-78. url: <http://www.scielo.org.mx/pdf/vetmex/v40n1/v40n1a7.pdf>
- Greenblatt, R.J., Work, T.M., Balazs, G.H., Sutton, C.A., Casey, R.N., Casey, J.W. (2004). The *Ozobranchius* leech is a candidate mechanical vector for the Fibropapilloma-associated turtle herpesvirus found latently infecting skin tumors on Hawaiian green turtles (*Chelonia mydas*). *Virology*, 321(1), 101-110. doi: 10.1016/j.virol.2003.12.026
- Guimarães, S.M., Gitirana, H.M., Wanderley, A.V., Monteiro-Neto, C., Lobo-Hajdu, G. (2013). Evidence of regression of fibropapillomas in juvenile green turtles *Chelonia mydas* caught in Niterói, southeast Brazil. *Dis. Aquat. Organ.*, 102(3), 243-247. doi: 10.3354/dao02542
- Hartwell, L.H., Kastan, M.B. (1994). Cell cycle control and cancer. *Science*, 266(5192), 1821-1828. doi: 10.1126/science.7997877
- Herbst, L., Ene, A., Su, M., Desalle, R., Lenz, J. (2004). Tumor outbreaks in marine turtles are not due to recent herpesvirus mutations. *Curr. Biol.*, 14(17), 697-699. doi: 10.1016/j.cub.2004.08.040
- Herbst, L.H. (1994). Fibropapillomatosis of marine turtles. *Annu. Rev. Fish Dis.*, 4, 389-425. doi: 10.1016/0959-8030(94)90037-X
- Herbst, L.H., Jacobson, E.R., Klein, P.A., Balazs, G.H., Moretti, R., Brown, T., Sundberg, J.P. (1999). Comparative pathology and pathogenesis of spontaneous and experimentally induced fibropapillomas of green turtles (*Chelonia mydas*). *Vet. Pathol.*, 36(6), 551-564. doi: 10.1354/vp.36-6-551
- Herbst, L.H., Jacobson, E.R., Moretti, R., Brown, T., Sundberg, J.P., Klein, P.A. (1995). Experimental transmission of green turtle fibropapillomatosis using cell-free tumor extracts. *Dis. Aquat. Organ.*, 22(1), 1-12. doi: 10.3354/dao022001
- Herbst, L.H., Lemaire, S., Ene, A.R., Heslin, D.J., Ehrhart, L.M., Bagley, D.A., Klein, P.A., Lenz, J. (2008).

- Use of baculovirus-expressed glycoprotein H in an enzyme-linked immunosorbent assay developed to assess exposure to Chelonid fibropapillomatosis-associated herpesvirus and its relationship to the prevalence of fibropapillomatosis in sea turtles. *Clin. Vaccine Immunol.*, *15*(5), 843-851. doi: 10.1128/CVI.00438-07
- Herbst, L.H., Sundberg, J.P., Shultz, L.D., Gray, B.A., Klein, P.A. (1998). Tumorigenicity of green turtle fibropapilloma-derived fibroblast lines in immunodeficient mice. *Comparative Med.*, *48*(2), 162-167.
- Hirama, S., Ehrhart, L.M. (2007). Description, prevalence and severity of green turtle fibropapillomatosis in three developmental habitats on the east coast of Florida. *Fla. Sci.*, *70*, 435-448. url: <https://georgehbalazs.com/wp-content/uploads/2019/06/Hirama-and-Ehrhart-2007.pdf>
- Huerta, P., Pineda, H., Aguirre, A., Spraker, T., Sarti, L., Barragan, A. (2002). First confirmed case of fibropapilloma in a leatherback turtle (*Dermochelys coriacea*). En A. Mosier, A. Foley, B. Brost (Eds.), *Proceedings of the 20th Annual Symposium on Sea Turtle Biology and Conservation* (p. 193). Florida, U.S.A., Department of Commerce, NOAA Technical Memorandum NMFS-SEFSC-477.
- Jacobson, E.R., Buergelt, C., Williams, B., Harris, R.K. (1991). Herpesvirus in cutaneous fibropapillomas of the green turtle *Chelonia mydas*. *Dis. Aquat. Organ.*, *12*(1), 1-6. doi: 10.3354/dao012001
- Jacobson, E.R., Mansell, J.L., Sundberg, J.P., Hajjar, L., Reichmann, M.E., Ehrhart, L.M., Walsh, M., Murru, F. (1989). Cutaneous fibropapillomas of green turtles (*Chelonia mydas*). *J. Comp. Pathol.*, *101*(1), 39-52. doi: 10.1016/0021-9975(89)90075-3.
- Jones, K., Ariel, E., Burgess, G., Read, M. (2016). A review of fibropapillomatosis in green turtles (*Chelonia mydas*). *Vet. J.*, *212*, 48-57. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.041
- Jones, K., Burgess, G., Budd, A.M., Huerlimann, R., Mashkour, N., Ariel, E. (2020). Molecular evidence for horizontal transmission of Chelonid alphaherpesvirus 5 at green turtle (*Chelonia mydas*) foraging grounds in Queensland, Australia. *Plos one*, *15*(1), e0227268. doi: 10.1371/journal.pone.0227268
- Kane, R.A., Christodoulides, N., Jensen, I.M., Becker, D.J., Mansfield, K.L., Savage, A.E. (2021). Gene expression changes with tumor disease and leech parasitism in the juvenile green sea turtle skin transcriptome. *Gene*, *800*, 145800. doi: 10.1016/j.gene.2021.145800.
- Kang, K.I., Torres-Velez, F.J., Zhang, J., Moore, P.A., Moore, D.P., Rivera, S., Brown, C.C. (2008). Localization of Fibropapilloma-associated turtle herpesvirus in green turtles (*Chelonia mydas*) by in-situ hybridization. *J. Comp. Pathol.*, *139*(4), 218-225. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.07.003
- Lackovich, J.K., Brown, D.R., Homer, B.L., Garber, R.L., Mader, D.R., Moretti, R.H., Patterson, A.D., Herbst, L.H., Oros, J., Jacobson, E.R., Sadie S. Curry, S.S., Klein, P. A. (1999). Association of herpesvirus with fibropapillomatosis of the green turtle *Chelonia mydas* and the loggerhead turtle *Caretta caretta* in Florida. *Dis. Aquat. Organ.*, *37*(2), 89-97. doi: 10.3354/dao037089
- Lawrance, M.F., Mansfield, K.L., Sutton, E., Savage, A.E. (2018). Molecular evolution of Fibropapilloma-associated herpesviruses infecting juvenile green and loggerhead sea turtles. *Virology*, *521*, 190-197. doi: 10.1016/j.virol.2018.06.012
- Lu, Y., Aguirre, A.A., Work, T.M., Balazs, G.H., Nerurkar, V.R., Yanagihara, R. (2000a). Identification of a small, naked virus in tumor-like aggregates in cell lines derived from a green turtle, *Chelonia mydas*, with fibropapillomas. *J. Virol. Methods.*, *86*(1), 25-33. doi: 10.1016/s0166-0934(99)00175-5
- Lu, Y., Wang, Y., Yu, Q., Aguirre, A.A., Balazs, G.H., Nerurkar, V.R., Yanagihara, R. (2000b). Detection of herpesviral sequences in tissues of green turtles with fibropapilloma by polymerase chain reaction. *Arch. virol.*, *145*(9), 1885-1893. doi: 10.1007/s007050070063
- Lu, Y., Yu, Q., Zamzow, J. P., Wang, Y., Losey, G. S., Balazs, G. H., Yanagihara, R. (2000c). Detection of green turtle herpesviral sequence in saddleback wrasse *Thalassoma duperrey*: a possible mode of transmission of green turtle fibropapilloma. *J. Aquat. Anim. Health*, *12*(1), 58-63. <https://>

- doi.org/10.1577/1548-8667(2000)012<0058:DOGTHS>2.0.CO;2
- Lucke, B. (1938). Studies on tumors in cold-blooded vertebrates. *Ann. Rep. Tortugas Lab. Carnegie Inst.*, 1937(38), 92-94.
- Mader, D.R. (2006). Medical care of sea turtles: Medicine and Surgery. En D.R. Mader (Ed.), *Reptile medicine and surgery* (pp. 977-1000). Philadelphia U.S.A.: WB Saunders Co.
- Majno, G., Joris, I. (1996). *Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology*. 1er. Ed. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science.
- Maldonado-Gasca, A., Zapata-Rosales, M.T. (2007). Primeros registros de tortugas blancas *Chelonia mydas* con fibropapilomas en Yucatán, México. *CICIMAR Oceanídes*, 22, 29-33. doi: 10.37543/oceanides.v22i1-2.35
- Mashkour, N., Jones, K., Wirth, W., Burgess, G., Ariel, E. (2021). The concurrent detection of Chelonid alphaherpesvirus 5 and *Chelonia mydas* Papillomavirus 1 in tumoured and non-tumoured green turtles. *Animals*, 11(3), 697. doi: 10.3390/ani11030697
- Mejía-Radillo, R.Y., Zavala-Norzagaray, A.A., Chávez-Medina, J.A., Aguirre, A.A., Escobedo-Bonilla, C.M. (2019). Presence of Chelonid herpesvirus 5 (ChHV5) in sea turtles in northern Sinaloa, Mexico. *Dis. Aquat. Organ.*, 132(2), 99-108. doi: 10.3354/dao03313
- Monezi, T.A., Mehnert, D.U., de Moura, E.M., Müller, N.M., Garrafa, P., Matushima, E.R., Werneck, M.R., Borella, M.I. (2016). Chelonid herpesvirus 5 in secretions and tumor tissues from green turtles (*Chelonia mydas*) from Southeastern Brazil: A ten-year study. *Vet Microbiol.*, 186, 150-156. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.02.020
- Morrison, C.L., Iwanowicz, L., Work, T.M., Fahsbender, E., Breitbart, M., Adams, C., Iwanowicz, D., Sanders, L., Ackermann, M., Cornman, R.S. (2018). Genomic evolution, recombination, and inter-strain diversity of Chelonid alphaherpesvirus 5 from Florida and Hawaii green sea turtles with fibropapillomatosis. *PeerJ*, 6, e4386. doi: 0.7717/peerj.4386
- Ng, T.F.F., Manire, C., Borrowman, K., Langer, T., Ehrhart, L., Breitbart, M. (2009). Discovery of a novel single-stranded DNA virus from a sea turtle fibropapilloma by using viral metagenomics. *J. Virol.*, 83(6), 2500-2509. doi: 10.1128/JVI.01946-08
- Norton, T.M. (2005). Chelonian emergency and critical care. *Semin. avian exot. Pet.*, 14(2), 106-130. doi: 10.1053/j.saep.2005.04.005
- Norton, T.M., Jacobson, E.R., Sundberg, J.P. (1990). Cutaneous fibropapillomas and renal myxofibroma in a green turtle, *Chelonia mydas*. *J. Wildl. Dis.*, 26(2), 265-270. doi: 10.7589/0090-3558-26.2.265
- Okoh, G.S.R., Horwood, P.F., Whitmore, D., Ariel, E. (2021). Herpesviruses in Reptiles. *Front. Vet. Sci.*, 8, 642894. doi: 10.3389/fvets.2021.642894
- Oraggi, F.C. (2006). Herpesvirus and tortoises. En D.R. Mader (Ed.), *Reptile medicine and surgery* (pp. 814-821). Philadelphia U.S.A.: WB Saunders Co. doi: 10.1016/B0-72-169327-X/50061-4
- Page-Karjian, A., Chabot, R., Stacy, N.I., Morgan, A.S., Valverde, R.A., Stewart, S., Coppentrath, C.M., Manire, C.A., Herbst, L.H., Gregory, C.R., Ritchie, B.W., Perrault, J.R. (2020). Comprehensive health assessment of green turtles *Chelonia mydas* nesting in southeastern Florida, USA. *Endanger. Species Res.*, 42, 21-35. doi: 10.3354/esr01036
- Page-Karjian, A., Gottdenker, N.L., Whitfield, J., Herbst, L., Norton, T.M., Ritchie, B. (2017). Potential non cutaneous sites of Chelonid herpesvirus 5 persistence and shedding in green sea turtles *Chelonia mydas*. *J. Aquat. Anim. Health*, 29(3), 136-142. doi: 10.1080/08997659.2017.1321590
- Page-Karjian, A., Norton, T.M., Harms, C., Mader, D., Herbst, L.H., Stedman, N., Gottdenker, N. L. (2015b). Case descriptions of fibropapillomatosis in rehabilitating loggerhead sea turtles *Caretta caretta* in the southeastern USA. *Dis. Aquat. Organ.*, 115(3), 185-191. doi: 10.3354/dao02878
- Page-Karjian, A., Norton, T.M., Krimer, P., Groner, M., Nelson, S.E., Gottdenker, N.L. (2014). Factors influencing

- survivorship of rehabilitating green sea turtles (*Chelonia mydas*) with fibropapillomatosis. *J. Zoo Wildl. Med.*, 45(3), 507-519. doi: 10.1638/2013-0132R1.1
- Page-Karjian, A., Norton, T.M., Ritchie, B., Brown, C., Mancina, C., Jackwood, M., Gottdenker, N.L. (2015a). Quantifying Chelonid herpesvirus 5 in symptomatic and asymptomatic rehabilitating green sea turtles. *Endanger. Species Res.*, 28(2), 135-146. doi: 10.3354/esr00687
- Page-Karjian, A., Torres, F., Zhang, J., Rivera, S., Diez, C., Moore, P. A., Brown, C. (2012). Presence of Chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus in tumored and non-tumored green turtles, as detected by polymerase chain reaction, in endemic and non-endemic aggregations, Puerto Rico. *SpringerPlus*, 1(1), 1-8. doi: 10.1186/2193-1801-1-35
- Patrício, A.R., Herbst, L.H., Duarte, A., Vélez-Zuazo, X., Loureiro, N.S., Pereira, N., Tavares, L., Toranzos, G.A. (2012). Global phylogeography and evolution of Chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus. *J. Gen. virol.*, 93(5), 1035-1045. doi: 10.1099/vir.0.038950-0
- Patrício, A.R., Velez-Zuazo, X., Diez, C.E., Van Dam, R., Sabat, A.M. (2011). Survival probability of immature green turtles in two foraging grounds at Culebra, Puerto Rico. *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, 440, 217-227. doi: 10.3354/meps09337
- Perrault, J.R., Levin, M., Mott, C.R., Boverly, C.M., Brette, M.J., Chabot, R.M., Gregory, C.R., Guertin, J.R., Hirsch, S.E., Ritchie, B.W., Weege, S.T., Welsh, R.C., Witherington, B.E., Page-Karjian, A. (2021). Insights on immune function in free-ranging green sea turtles (*Chelonia mydas*) with and without Fibropapillomatosis. *Animals*, 11(3), 861. doi: 10.3390/ani11030861
- Quackenbush, S.L., Casey, R.N., Murcek, R.J., Paul, T.A., Work, T.M., Limpus, C.J., Chaves, A., duToit, L., Perez, J.V., Aguirre, A.A., Spraker, T.R., Horrocks, J.A., Vermeer, L.A., Balazs, G.H., Casey, J.W. (2001). Quantitative analysis of herpesvirus sequences from normal tissue and fibropapillomas of marine turtles with real-time PCR. *Virology*, 287(1), 105-111. doi: 10.1006/viro.2001.1023
- Reséndiz, E., Cedillo-Peláez, C., Harfush-Meléndez, M., Salas-Garrido, C.G., Constantino-Casas, F. (2015). Caracterización macroscópica, microscópica y ultraestructural de Fibropapilomas de tortuga golfina (*Lepidochelys olivacea*) de la playa "Escobilla" Oaxaca. *Ciencia y mar*, 24(56), 3-18.
- Reséndiz, E., Fernández-Sanz, H., Domínguez-Contreras, J.F., Ramos-Díaz, A.H., Mancini, A., Zavala-Norzagaray, A.A., Aguirre, A.A. (2021). Molecular characterization of Chelonid alphaherpesvirus 5 in a black turtle (*Chelonia mydas*) fibropapilloma from Baja California Sur, Mexico. *Animals*, 11(1), 105. doi: 10.3390/ani11010105
- Reséndiz, E., Flores-Ramírez, S., Koch, V., Cordero-Tapia, A. (2016). First record of fibropapillomatosis in a green turtle *Chelonia mydas* from the Baja California Peninsula. *J. Aquat. Anim. Health*, 28(4), 252-257. doi: 10.1080/08997659.2016.1223207
- Rodenbusch, C.R., Almeida, L.L., Marks, F.S., Ataíde, M.W., Alievi, M.M., Tavares, M., Pereira, R.A., Canal, C.W. (2012). Detection and characterization of Fibropapilloma associated herpesvirus of marine turtles in Rio Grande do Sul, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.*, 32, 1179-1183. doi: 10.1590/S0100-736X2012001100018
- Rossi, S., Ramblas, Z.R., de Andrade-Santos, P.P., da Costa, B.A., Dias, D.S.d, da Boaviagem, F.A.C., de Oliveira, R.M., Gattamorta, M.A., Matushima, E.R., de Lorena, P.J.M., Sacristán, C., da Silva-Junior, E.S., de Lima, S.F.J., Almeida, G.S. (2021). Visceral neoplasms and Chelonid alphaherpesvirus 5 in green turtles with fibropapillomatosis. *Arch. Vet. Sci.*, 26(1), 63-79. doi: 10.5380/avs.v26i1.76435
- Rossi, S., Sánchez-Sarmiento, A.M., Vanstreels, R.E.T., Dos Santos, R.G., Prioste, F.E.S., Gattamorta, M. A., Hildebrand, G.J.H., Matushima, E.R. (2016). Challenges in evaluating the severity of fibropapillomatosis: a proposal for objective index and score system for green sea turtles (*Chelonia mydas*) in Brazil. *PloS one*, 11(12), e0167632. doi: 10.1371/journal.pone.0167632
- Shaver, D.J., Walker, J.S., Backof, T.F. (2019). Fibropapillomatosis prevalence and distribution in green

- turtles *Chelonia mydas* in Texas (USA). *Dis. Aquat. Organ.*, 136(2), 175-182. doi: 10.3354/dao03403
- Slauson, D.O., Cooper, B.J. (2002). *Mechanism of Disease: A Textbook of Comparative General Pathology*. 3er. ed., St. Louis, Missouri: Mosby.
- Smith, G.M., Coates, C.W. (1938). Fibro-epithelial growths of the skin in large marine turtles, *Chelonia mydas* (Linnaeus). *Zoologica*, 23, 93-98.
- Straub, J., Jurina, K. (2001). Magnetic resonance imaging in chelonians. *Semin. Avian. Exotic Pet. Med.*, 10(4), 181-186. doi: 10.1053/saep.2001.24676
- Suárez-Domínguez, E.A., Martínez-Serrano, I., Righini, N., Chamlaty-Fayad, Y.E., Bello-Sánchez, E.A., Ramos-Díaz, A.H. (2020). Fibropapillomatosis in free-ranging green sea turtles (*Chelonia mydas*) off the central coast of Veracruz, Mexico. *Cienc. Mar.*, 46(2), 133-143. doi: 10.7773/cm.v46i2.3043
- Tagliolatto, A.B., Guimarães, S.M., Lobo-Hajdu, G., Monteiro-Neto, C. (2016). Characterization of fibropapillomatosis in green turtles *Chelonia mydas* (Cheloniidae) captured in a foraging area in southeastern Brazil. *Dis. Aquat. Organ.*, 121(3), 233-240. doi: 10.3354/dao03020
- Van Houtan, K.S., Hargrove, S.K., Balazs, G.H. (2010). Land use, macroalgae, and a tumor-forming disease in marine turtles. *PLoS One*, 5(9), e12900. doi: 10.1371/journal.pone.0012900
- Vilca, F.Z., Rossi, S., de Olinda, R.A., Sánchez-Sarmiento, A.M., Prioste, F.E.S., Matushima, E.R., Tornisielo, V.L. (2018). Concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in liver samples of juvenile green sea turtles from Brazil: Can these compounds play a role in the development of fibropapillomatosis? *Mar. Pollut. Bull.*, 130, 215-222. doi: 10.1016/j.marpolbul.2018.03.021
- Weinberg, R.A. (1996). How cancer arises. *Sci. Am.*, 275(3), 62-70. doi: 10.1038/scientificamerican0996-62
- Whitmore, L., Yetsko, K., Farrell, J.A., Page-Karjian, A., Daniel, W., Shaver, D.J., Frandsen, H.R., Walker, J.S., Crowder, W., Boverly, C., Ramia, D.R., Burkhalter, B., Ryan, E., Duffy, D.J. (2021). Evolutionary genomic comparisons of Chelonid herpesvirus 5 (ChHV5) from fibropapillomatosis-afflicted green (*Chelonia mydas*), olive ridley (*Lepidochelys olivacea*), and Kemp's Ridley (*Lepidochelys kempii*) sea turtles. *Animals*, 11, 2489. doi: 10.20944/preprints202107.0572.v1
- Williams, J.E.H., Bunkley-Williams, L., Peters, E.C., Pinto-Rodriguez, B., Matos-Morales, R., Mignucci-Giannoni, A.A., Hall, K.V., Rueda-Almonacid, J.V., Sybesma, J., de Calventi, I.B., Boulon, R.H. (1994). An epizootic of cutaneous fibropapillomas in green turtles *Chelonia mydas* of the Caribbean: part of a panzootic?. *J. Aquat. Anim. Health*, 6(1), 70-78. doi: 10.1577/1548-8667(1994)006<0070:AEOCFI>2.3.CO;2
- Work, T.M., Balazs, G.H. (1999). Relating tumor score to hematology in green turtles with fibropapillomatosis in Hawaii. *J. Wildl. Dis.*, 35(4), 804-807. doi: 10.7589/0090-3558-35.4.804
- Work, T.M., Balazs, G.H., Rameyer, R.A., Morris, R.A. (2004). Retrospective pathology survey of green turtles *Chelonia mydas* with fibropapillomatosis in the Hawaiian Islands, 1993-2003. *Dis. Aquat. Org.*, 62(1-2), 163-176. doi: 10.3354/dao062163
- Work, T.M., Dagenais, J., Balazs, G.H., Schettle, N., Ackermann, M. (2015). Dynamics of virus shedding and in situ confirmation of Chelonid herpesvirus 5 in Hawaiian green turtles with fibropapillomatosis. *Vet. Pathol.*, 52(6), 1195-1201. doi: 10.1177/0300985814560236
- Work, T.M., Dagenais, J., Balazs, G.H., Schumacher, J., Lewis, T.D., Leong, J.A.C., Casey, R.N., Casey, J.W. (2009). In vitro biology of Fibropapilloma-associated turtle herpesvirus and host cells in Hawaiian green turtles (*Chelonia mydas*). *J. Gen. Virol.*, 90(8), 1943-1950. doi: 10.1099/vir.0.011650-0
- Work, T.M., Dagenais, J., Weatherby, T.M., Balazs, G.H., Ackermann, M. (2017). In vitro replication of Chelonid herpesvirus 5 in organotypic skin cultures from Hawaiian green turtles (*Chelonia mydas*). *J. Virol.*, 91(17), e00404-17. doi: 10.1128/JVI.00404-17
- Work, T.M., Dagenais, J., Willimann, A., Balazs, G., Mansfield, K., Ackermann, M. (2020). Differences in

- antibody responses against Chelonid alphaherpesvirus 5 (ChHV5) suggest differences in virus biology in ChHV5-seropositive green turtles from Hawaii and ChHV5-seropositive green turtles from Florida. *J. Virol.*, 94(4), e01658-19. doi: 10.1128/JVI.01658-19
- Work, T.M., Rameyer, R.A., Balazs, G.H., Cray, C., Chang, S.P. (2001). Immune status of free-ranging green turtles with fibropapillomatosis from Hawaii. *J. Wildl. Dis.*, 37(3), 574-581. doi: 10.7589/0090-3558-37.3.574
- Yetsko, K., Farrell, J., Stammnitz, M.R., Whitmore, L., Whilde, J., Eastman, C.B., Ramia, D.R., Thomas, R., Krstic, A., Linser, P., Creer, S., Carvalho, G., Burkhalter, B., Murchison, E.P., Schnitzler, C., Duffy, D.J. (2020). *Mutational, transcriptional and viral shedding dynamics of the marine turtle fibropapillomatosis tumor epizootic.* *bioRxiv.* doi: 10.1101/2020.02.04.932632
- Yetsko, K., Farrell, J.A., Blackburn, N.B., Whitmore, L., Stammnitz, M.R., Whilde, J., Eastman, C.B., Ramia, D.R., Thomas, R., Krstic, A., Linser, P., Creer, S., Carvalho, G., Devlin, M.A., Nahvi, N., Leandro, A.C., deMaar, T.W., Burkhalter, B., Murchison, E.P., Schnitzler, C., Duffy, D.J. (2021). Molecular characterization of a marine turtle tumor epizootic, profiling external, internal and postsurgical regrowth tumors. *Communications biology*, 4(1), 1-16. doi: 10.1038/s42003-021-01656-7

Como citar este artículo

Reséndiz, E., Fernández-Sanz, H., Espinoza, J., Cedillo-Peláez, C. (2022). Fibropapilomatosis en tortugas marinas: una visión de conjunto. *Rev. Invest. Mar.*, 42(1), 115-137.