

CARCINOMA ESCAMOCELULAR EN DOS EQUINOS DE RAZA BELGA REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN TWO BELGA HORSES CLINIC CASES REPORT

Lida Justin Ramos Viracachá*

* Estudiante Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Pecuarias. Programa de Medicina Veterinaria, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A.) E-mail: liramos@udca.edu.co
Tutor: Magnolia María Rosas Gutiérrez. Médico Veterinario, Universidad Nacional de Colombia
marosas@udca.edu.co

Septiembre de 2016

Resumen:

El Carcinoma de Células Escamosas (CCE) representa aproximadamente el 20 % de todos los tumores mucocutáneos del equino y es un desafío terapéutico para los profesionales. En el presente trabajo se reportan dos casos clínicos, uno de un equino, macho de raza Belga de 15 años de edad, que fue remitido a la Clínica Veterinaria U.D.C.A. por presentar lesiones en la piel de ambos ollares y un absceso en el espacio submandibular con varias fístulas y una hembra de la misma raza de 18 años de edad, que presentaba una masa en canto medial del ojo derecho con epífora, a la cual se le había realizado enucleación del ojo izquierdo hacia 8 años. A ambos pacientes se les realizó análisis histopatológico del tejido afectado en los que se encontró carcinoma escamocelular. Como tratamiento, al macho se le realizó escisión, crioterapia y antibioticoterapia. En el caso de la hembra, se realizó remoción quirúrgica de la masa. En la evolución del macho luego de realizarse dos intervenciones con crioterapia, se evidenció mejoría de las lesiones en ollares, sin embargo en la zona submandibular no hubo resolución completa, el otro paciente reveló buena evolución sin anomalías luego de la intervención.

Palabras clave: carcinoma escamocelular, tratamiento, escisión, crioterapia, equino.

Abstract:

Squamous Cell Carcinoma (EEC) accounts for approximately 20% of all horses and mucocutaneous tumors is a therapeutic challenge for professionals. In this paper two cases, one of a horse, Belgian race male 15 years, which was referred to the Veterinary Clinic U.D.C.A. to present lesions on the skin of both nostrils and an abscess in the submandibular space with several fistulas and a female of the same breed of 18-year-old, who had a mass medial edge of the right eye with lacrimation, She was treated by enucleation of the left eye about 8 years ago. Both patients undergo histopathological analysis of affected tissue in which squamous cell carcinoma was found. As treatment, the male he underwent excision, cryotherapy and antibiotic therapy. In the case of the female, surgical removal of the mass was performed. In the evolution of the male after two interventions performed with cryotherapy, improvement of the lesions in his nostrils was evident, however in the submandibular area there was an incomplete resolution, the other patient revealed no abnormalities good performance after intervention.

Keywords: squamous cell carcinoma, treatment, excision, cryotherapy equine.

Introducción:

El carcinoma escamocelular o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) es una neoplasia maligna (Dubielzing, 2002). En los animales es de origen epitelial, ya sea de tejido ocular y/o periocular, como en el epitelio de la superficie conjuntival, la unión córneoescleral, membrana nictitante, la córnea y en la piel del párpado (Tsujita & Plummer, 2010). En un estudio realizado por Theon en el 2007 se encontró que la ubicación del tumor también puede incluir los genitales (13%), la cara y pabellón auricular (5%), la región perianal (5%) y de las extremidades (3%). La prevalencia de neoplasias en los equinos es relativamente baja con 1-3% de todas las patologías en caballos, siendo el CCE y los sarcoides las neoplasias más comunes en esta especie; se reporta además que el CCE representa aproximadamente el 10 % de todas las enfermedades oculares equinas (Gilger & Stoppini, 2005) (Martínez, 2012).

El carcinoma escamocelular en los párpados se produce con mayor frecuencia en los párpados ligeramente pigmentados: éste aparece con mayor frecuencia como una masa y puede estar ulcerada. Cuando las lesiones son ulceradas, a menudo

hay secreción mucopurulenta o serosa; más de una parte del ojo, puede estar afectado con CCE (Hendrix, 2005).

El aumento de la prevalencia de CCE parece asociarse con un aumento de la altitud, y de la exposición media anual a la radiación solar (rayos UV) (Hiroki & Plummer, 2010). Se ha descrito que mutaciones en el gen p53, consistentes con la carcinogénesis por la radiación ultravioleta, fueron observadas en 25% de los casos de CCE en equinos (Rassnick & Njaa, 2007). Un aumento de la prevalencia de CCE ocular puede ocurrir con una mayor edad y en razas de tiro y Appaloosas (Gilger & Stoppini, 2005).

En el momento de diagnosticar es importante tener en cuenta varios factores como la historia en cuanto a la evolución de la(s) masa (s), el ritmo de crecimiento, cualquier antecedente médico y tratamiento realizado. Las lesiones de los párpados tienden a ser más variables en apariencia. Adicional hay métodos diagnósticos complementarios, tales como el análisis hematológico, el cual se utiliza con frecuencia para valorar la presencia de enfermedades intercurrentes y establecer si el estado general del paciente es el adecuado para someterse a un tratamiento oncológico completo; sin embargo el método para diagnosticar con certeza la presencia de esta neoplasia es mediante el análisis histopatológico (Gilger & Stoppini, 2005).

Se realiza el reporte de dos casos presentados en la Clínica Veterinaria U.D.C.A. de Bogotá, dos equinos de raza Belga, un macho de 15 años de edad y una hembra de 18 años, provenientes de diferentes lugares, diagnosticados con Carcinoma Escamocelular.

Reporte de Casos:

CASO No.1

Anamnesis: A la Clínica Veterinaria de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A.) fue remitido un equino, macho, entero, de raza Belga, de 15 años de edad, color Alazán, proveniente de Sopó, Cundinamarca, con un peso aproximado de 700 Kg; el motivo de consulta fue la presentación de lesiones en los ollares y en el espacio submandibular, las cuales no respondieron del todo a tratamiento con antibióticos, Levamisol, corticoide local y manejo de la herida (**Figura 1**).

Examen Clínico: se evaluaron parámetros fisiológicos, donde se encontró leve taquicardia y taquipnea, heridas en los bordes de los ollares, en el ollar izquierdo con 4cm de largo por 2cm de ancho con un espacio fistuloso de 1cm de profundidad, en el ollar derecho la laceración de forma circular de 3cm de diámetro poco profunda. **(Figura 1.)** En el espacio submandibular se encontró una herida con contenido sanguinopurulento, con fístulas de 3 cm de profundidad y con olor fétido. Como diagnósticos diferenciales se estableció: miasis, trauma local, fractura dentaria y neoplasia (melanoma, carcinoma).

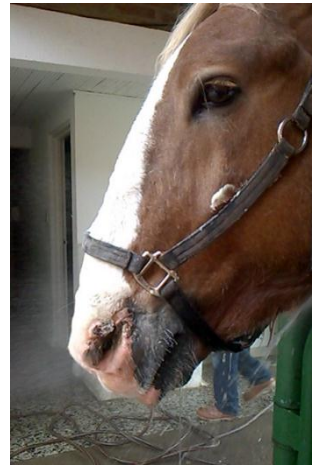


Figura 1. Equino macho de 15 años de edad de raza Belga, se observa una de las lesiones en ollar izquierdo.

Planes Diagnósticos y Terapéuticos: Se realizó cuadro hemático, en el que se evidenció leve linfopenia e Hiperproteíнемia (**Tabla 1.**), una placa radiográfica de la cabeza, en la cual no se encontraron anomalías, además se hizo una Citología de Aspirado por Punción con Aguja Fina (PAAF) de las lesiones nasales en el laboratorio clínico de la U.D.C.A., en la que reportaron elevada cantidad de eritrocitos no crenados con presencia leve de leucocitos, en su mayoría Polimorfonucleares; adicional se realizó un cultivo de la secreción de la zona submandibular en el laboratorio diagnóstico ZOOLAB, en el que el microorganismo aislado fue *Escherichia coli* sensible a Trimetoprim Sulfa Metoxazol, Ceftiofur, Enrofloxacin y Oxitetraciclina y resistente a Ampicilina, Fosfomicina, Amoxicilina + Ácido Clavulánico. Se realizó toma de biopsia a tejido de la zona submandibular, donde se realizó análisis histopatológico en el laboratorio ZOO DIAGNOSTIC donde se reportó epitelio plano estratificado altamente queratinizado con extensos focos de úlcera, de aspecto neoplásico, organizados de forma densa e hipercelular, con áreas intentando formar nidos de células bien delimitadas por una membrana basal; en general el pleomorfismo celular es variado, anisocitosis severa, megalocitosis evidente; núcleos redondos, pleomorfismo nuclear moderado, anisocariosis severa, megalocariosis; tasa mitótica alta. Adicional, el proceso neoplásico se encuentra sostenido por una densa matriz de tejido conectivo, severo infiltrado inflamatorio mixto con predominio de células polimorfonucleares, neutrófilos de ubicación multifocal extensa, necrosis multifocal, hemorragia y congestión moderada, múltiples focos de colonias bacterianas con morfología de cocos sobre la superficie del tejido. Los hallazgos histológicos son compatibles con un pólipo fibroepitelial con contaminación bacteriana secundaria. Sin embargo llama la atención algunas áreas con morfología y tamaño variado tanto celular como nuclear que no es posible

analizar su morfología debido al severo proceso inflamatorio asociado; por lo tanto no se descarta un proceso en curso.

Como plan terapéutico se realizó remoción quirúrgica parcial de la masa en los ollares, enviando el tejido a análisis histopatológico al laboratorio de histopatología de la U.D.C.A., se realizó crioterapia con nitrógeno líquido, en dos sesiones, con intervalo de 8 días y antibióticoterapia a base de Enrofloxacin 7,5mg/kg IM c/24 hrs y Metronidazol 15mg/kg c/8 hrs vía oral por 7 días.

El paciente estuvo hospitalizado por más de un mes, tiempo en el cual se realizó tratamiento local en las lesiones, lavados con Yodopovidona en una solución al 1% con Cloruro de Sodio 0,9% y crema cicatrizante a base de extracto de Caléndula, extracto de Pino, Citronela, extracto de Menta, Aloe Vera, con limpiezas diarias. Al momento de ser dado de alta se recetó la continua limpieza de las lesiones y aplicación de Piroxicam tópico. Meses después se le practica eutanasia por incremento del mal estado de las lesiones y deterioro en la salud general del paciente.

Tabla 1. Cuadro hemático de Caso No.1

ERITROGRAMA	VALOR	RANGO NORMAL
Eritrocitos x10 ⁶ /μl	7,8	7,42 - 13,96
Hemoglobina mg/dl	14,4	9,9 - 15,3
Hematocrito %	36	29,5 - 50,9
VCM fl	46,2	37 - 59
HCM pg	18,5	12 - 20
CHMC %	40,0	35 - 39
TROMBOGRAMA	VALOR	RANGO
Plaquetas x10 ³ /μl	236,2	117 - 256
LEUCOGRAMA	VALOR ABSOLUTO	RANGO
Leucocitos x10 ³ /μl	8,0	7,6 - 13,6
Neutrófilos x10 ³ /μl	5,8	1,9 - 10,1
Linfocitos x10 ³ /μl	1,5	1,8 - 12,5
Monocitos x10 ³ /μl	0,2	0,0 - 1,8
PROTEINOGRAMA	VALOR	RANGO
Proteína Total g/dl	8,0	5,6-7,6

CASO No.2

Anamnesis: Ingresó un equino, de sexo hembra, vacía, de raza Belga de 18 años de edad, color Alazán, proveniente de Simijaca, Cundinamarca. Debido a que presentaba una masa en el ojo derecho (**Figura 2.**). Dentro de la anamnesis reportaron que hace 8 años se le realizó enucleación del ojo izquierdo por presencia de una masa identificada como Carcinoma Escamocelular, y hace 4 años tuvo una masa en el ojo derecho, la cual fue retirada, teniendo el mismo diagnóstico, reincidiendo aproximadamente hace 8 meses.



Figura 2. Equino hembra de 18 años de edad de raza Belga, con masa en canto medial del ojo derecho y epífora.

Examen Clínico: Los parámetros fisiológicos se encontraron normales y se evidenció una masa de 2 cm de diámetro aproximadamente, a nivel del canto medial sobre el tercer párpado del ojo derecho, con leve epífora. Como diagnósticos diferenciales se estableció: CCE, conjuntivitis, y lesión traumática.

Planes Diagnósticos y Terapéuticos: Se realizó cuadro hemático donde se evidenció leucopenia, linfopenia e hiperproteïnemia (**Tabla 2.**). Como plan terapéutico se realizó una biopsia escisional, enviada al laboratorio de histopatología de la U.D.C.A. Se instauró un tratamiento postquirúrgico con Penicilina Potásica y Penicilina Sódica 20.000 UI/kg con Estreptomicina 20 mg/kg IM c/24 hrs por 4 días y de manera tópica Cefalotina 1gr, dos veces al día, por 3 días consecutivos. Meses después del procedimiento los propietarios reportan buenas condiciones de salud de la yegua, sin anomalías.

Tabla 2. Cuadro hemático de Caso #2.

ERITROGRAMA	VALOR	RANGO NORMAL
Eritrocitos x10 ⁶ /μl	9,2	7,42 - 13,96
Hemoglobina mg/dl	15,8	9,9 - 15,3
Hematocrito %	42	29,5 - 50,9
VCM fl	45,9	37 - 59
HCM pg	17,3	12 - 20
CHMC %	37,6	35 - 39
TROMBOGRAMA	VALOR	RANGO
Plaquetas x10 ³ /μl	252,0	117 - 256
LEUCOGRAMA	VALOR ABSOLUTO	RANGO
Leucocitos x10 ³ /μl	5,0	7,6 - 13,6
Neutrófilos x10 ³ /μl	3,4	1,9 - 10,1
Linfocitos x10 ³ /μl	1,5	1,8 - 12,5
Monocitos x10 ³ /μl	0,2	0,0 - 1,8
PROTEINOGRAMA	VALOR	RANGO
Proteína Total g/dl	8,0	5,6-7,6

Análisis Histopatológico (Figura 3.): El análisis histopatológico de las biopsias realizadas en los dos pacientes reporto hallazgos similares consistentes: muy severo infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos con zonas de necrosis en epidermis y dermis, en algunos focos se evidencia proliferación de células con diferenciación escamosa que se organizan formando islas que invaden la dermis, las células presentan anisocitosis y anisocariosis severa, se observa cromatina laxa, de 1 a 2 núcleos prominentes y de 1 a 2 mitosis atípicas por campo de 40x, pérdida de continuidad de la membrana basal y se revela invasión linfovascular. El diagnóstico morfológico para ambos casos fue Carcinoma escamocelular (**Figura 4 y 5**).



Figura 3. Masa retirada del tercer párpado del paciente del caso #2.

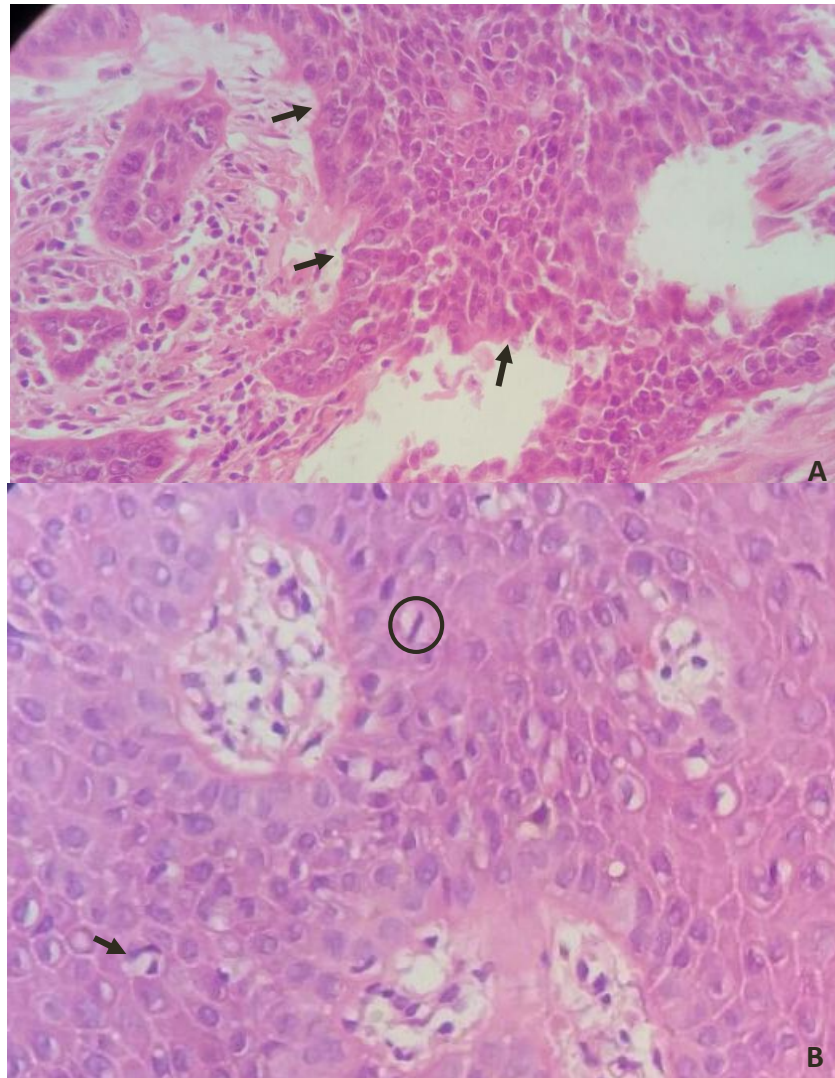


Figura 4. Biopsia de unión muco-cutánea equino Caso No.1. Lámina A: Nótese la delimitación entre tejido sano y tejido afectado o anormal, las flechas muestran las células del estrato escamoso proliferando de forma maligna invadiendo la dermis. Lamina B: Infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos (flechas), se observan mitosis atípica (círculo) 1 a 2 por campo de 40x.

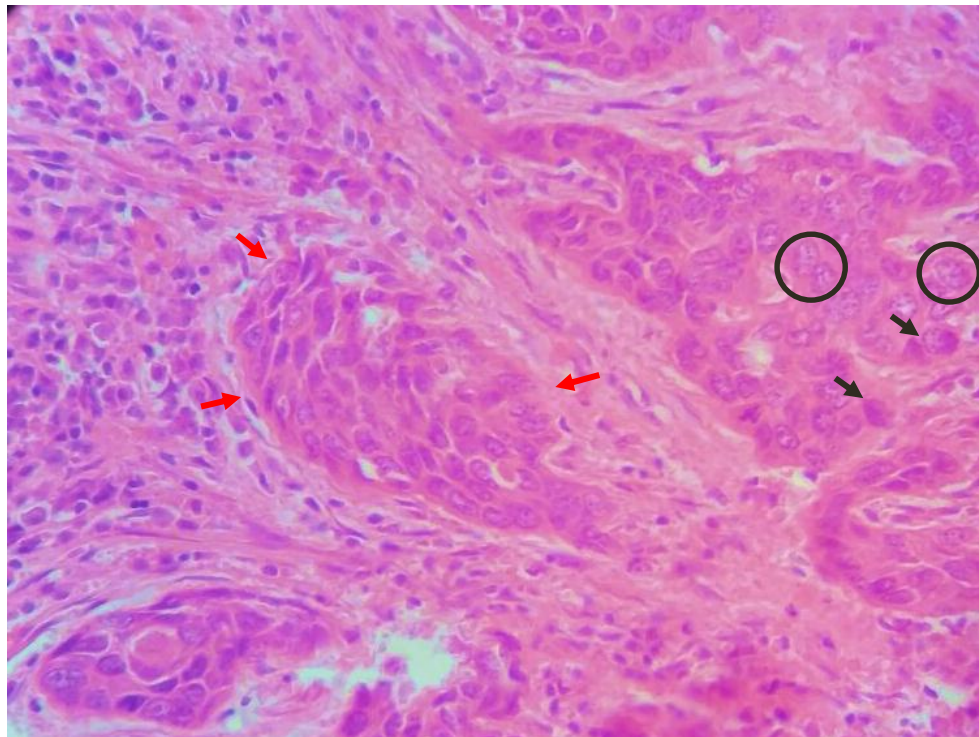


Figura 5. Biopsia de unión muco-cutánea de tejido conjuntival equino Caso No. 2. Se evidencian células con cromatina laxa (círculos) y núcleos prominentes (flechas negras), además células con diferenciación escamosa invadiendo dermis (flechas rojas), campo de 40x.

Discusión:

El carcinoma de células escamosas (CCE) constituye la neoplasia periorbital más común en caballos (Iwabe, Ramírez, & Juárez, 2009). El 80% de los tumores en caballos se encuentran en piel y tejidos subcutáneos. Se registra una alta prevalencia de CCE en caballos machos castrados, el doble que la de las yeguas y cinco veces mayor que la de los caballos machos enteros, lo que sugiere la posibilidad de que las concentraciones circulantes de andrógenos, estrógenos, o ambas pueden estar asociadas con el desarrollo de CCE ocular en el caballo (Gilger & Stoppini, 2005).

Aunque hay una alta incidencia de tumores malignos, hablando en términos generales, la agresividad de los mismos suele observarse a nivel local, mientras que el porcentaje de tumores que manifiestan capacidad metastásica es muy limitado, siendo generalmente inferior al 25% de los casos (Martínez, 2012). La metástasis se produce en 10% a 15% de los caballos afectados; a menudo involucra la órbita ósea, senos paranasales, incluso cerebro, ganglios linfáticos regionales, glándulas salivales y algunas zonas del tórax; por lo general la invasión local ocurre en la órbita, la bolsa gular o cavidad nasal causando destrucción ósea. El CCE en los párpados, incluyendo el tercer párpado, tiende a extenderse y producir metástasis con mayor frecuencia que los que se producen en el limbo (Lavach, 1990). En estos casos reportados, ninguno de los pacientes presentó signos y/o síntomas similares a alteraciones en otros órganos que pudiesen hacer sospechar una metástasis de la neoplasia, sin embargo en caso del macho, se presume que el absceso submandibular tenía un componente metastásico por el resultado de la biopsia correspondiente a la zona submandibular y no se descartó del todo, se cree fue una reacción similar a una disipación de las células neoplásicas hacia los ganglios regionales. Para ayudar en la orientación de estos casos, se sugiere realizar una exhaustiva descripción física de la masa, su extensión, si es ulcerada, dimensiones, distribución en la zona afectada, consistencia, el número de lesiones, si son varias (Martínez, 2012). Sin embargo al haber sospecha de metástasis, los ganglios linfáticos locales deben ser evaluados clínicamente, un aspirado y/o biopsia con aguja fina se debe realizar para con certeza diagnosticar la metástasis (Taylor & Haldorson, 2013).

Las células neoplásicas en los tumores de los párpados forman cordones que se extienden profundamente en los tejidos blandos y causan la destrucción local, esto puede explicar la mayor tasa de metástasis del carcinoma en los párpados que en

el globo ocular ya que la esclerótica y la córnea actúan como barreras para la penetración de las células (Hendrix, 2005).

Un estudio de la Universidad de Colorado, reporta las razas Belga, Clydesdale y otros caballos de tiro tienen alta prevalencia de carcinoma escamocelular ocular, seguido de los Appaloosas y Pintos, y con menos prevalencia se encontraron los Árabe, Cuarto de milla y los pura sangre (Hendrix, 2005) (Tadeu, y otros, 2011). Los casos reportados se encuentran dentro del listado de razas predisponentes a la formación de esta neoplasia.

La mayoría de procesos neoplásicos genera cambios hematológicos y químicos como anemia, coagulopatías, hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipercalcemia (Martínez, 2012). En cuanto al paciente del Caso No.1 se encontró la presencia de una leve linfopenia, teniendo en cuenta que se le realizaron infiltraciones intralesionales con corticoides en los ollares, el efecto inmunosupresor es probable, adicional a la disminución de estos en casos de cáncer. La disminución en la CHCM en el paciente es leve y poco relevante para la orientación del diagnóstico, según la literatura puede verse en casos de hemólisis junto con el aumento de la HCM. Y la hiperproteinemia puede deberse a la inflamación en las diferentes zonas afectadas como ollares y espacio submandibular. Mientras tanto en el análisis de Caso No.2 se presentó una leucopenia que puede deberse a la presencia de un agente viral en el paciente, junto con linfopenia, que se presenta en casos de presentar algún agente viral o bacteriano en el organismo, aunque clínicamente el paciente no mostró ningún otro signo de enfermedad (Marin & Benavides, 2008), en cuanto a la hiperproteinemia reportan que un infiltrado inflamatorio compuesto en su mayoría de Linfocitos T CD3, Células B CD79, macrófagos y bastante inmunoglobulina G en plasma, se asocia al CCE (Pérez J. , 1999). En estos casos no hubo diferencial de proteínas así que no se sabe con certeza si son las globulinas aumentadas, pero puede estar ligado al proceso neoplásico en el paciente.

El mejor método para definir el diagnóstico es el análisis histopatológico (Tadeu, y otros, 2011), donde se pueden definir tipos de CCE como en placa (i.e., *carcinoma in situ*), papilomatoso, CCE no invasivo, y CCE invasivo (Peifeer, 1999). Donde la formación en placa es a partir de la proliferación del estrato espinoso, el tejido adyacente comienza a proliferar en el epitelio cuando se comienza a desarrollar una hiperqueratosis, un papiloma; el CCE no invasivo es la alteración maligna de la capa basal del epitelio junto con hipercromía nuclear, aumento en la mitosis, pleomorfismo y pérdida de polaridad; el CCE invasivo sobrepasa la capa basal al tejido subepitelial y puede tener clasificación según el grado. Frecuentemente las células neoplásicas se organizan en cordones y nidos con mínima keratinización celular (Peifeer, 1999). Normalmente hay una demarcación clara entre el tejido

normal y la neoplasia (Hendrix, 2005). En el análisis histopatológico de ambos casos se evidenciaron nidos de células bien delimitadas por la membrana basal, algunas zonas con pérdida de continuidad y se observó la anormalidad celular, esto podría interpretarse como si perteneciera a la clasificación de invasivo.

La radiación ultravioleta es un factor promotor del desarrollo del carcinoma escamocelular; clínicamente los animales expuestos exageradamente a la luz del sol han tenido mayor incidencia de esta neoplasia, la radiación ultravioleta puede promover la mutación del gen supresor de tumores, P53, el cual juega un rol importante en el CCE en varias especies animales estudiadas, incluyendo el humano (Gionfriddo, Severin, & Schou, 2009) (Drazek, y otros, 2015) (Gilger & Stoppini, 2005) (Tadeu, y otros, 2011) (Hendrix, 2005). Hay que saber que este gen codifica una fosfoproteína nuclear 53 kDa, la cual funciona como regulador del crecimiento y proliferación celular, haciéndolo a partir del ciclo celular, de la reparación del ADN y de la vía apoptótica. La radiación UV detiene algunas células en la fase G1 del ciclo celular de una manera dependiente de P53, una vez alterado el ADN la concentración nuclear de la proteína P53 aumenta bruscamente por un posterior mecanismo de estabilización de traslación (Tsujiita & Plummer, 2010). En estudios realizados en humanos, el antígeno P53 puede ser detectado con el método de inmunohistoquímica de tejidos fijados en formol ya que la proteína “mutada” es más estable y de mayor vida media, lo que la hace detectable (Gilger & Stoppini, 2005) (Tsujiita & Plummer, 2010); por otro lado se ha propuesto de forma controvertida que su detección pueda tener un valor pronóstico en humanos (Pérez, Baena, Cardona, Alonso, & Escolar, 2002). En el caso del macho, se reportaba la historia de permanecer a la intemperie con varias horas de exposición a la luz solar y rayos UV, siendo otro factor a tener en cuenta para la alteración en el ciclo celular y promoviendo probablemente el crecimiento de células anormales.

Cualquier irritación crónica puede estimular el cambio sobre el epitelio hacia el carcinoma escamocelular, en especial zonas vulnerables como las uniones mucocutáneas. Antiguamente se establecía que a diferencia de los sarcoides, los caballos afectados con el CCE no habían sido expuestos a un agente viral, teoría expuesta por Junge, J.P., & W.D., 1984; sin embargo, estudios recientes revelan la presencia de factores virales tales como el Papillomavirus, podrían contribuir en la patogénesis de la neoplasia en caballos, donde hay un aumento en la inmunoreactividad de la proteína P16, el cual es uno de los marcadores de infección por Papillomavirus: un incremento en su expresión se provoca por la oncoproteína E7 (Drazek, y otros, 2015). Hay cierta similitud en cuanto a la presentación de esta neoplasia en los Bovinos, y se ha reportado dentro de la etiología del Carcinoma Escamocelular en dicha especie, se incluye el virus del Herpes y/o papiloma, se

sugiere el Virus del Papiloma Bovino (VPB) desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión del CCE, aunque no hay es específico que cepa del virus es el que afecta (Tsujita & Plummer, 2010). Teniendo en cuenta dicha teoría podría ser un factor a tener presente de la presentación del CEE en el paciente del Caso No.1 ya que hay lote de vacas en la finca de donde proviene el equino.

Hay que tener en cuenta la gran variedad de neoplasias que podrían ser diferenciales de esta patología, como melanomas, papilomas, mastocitoma, hemangioma, hemangiosarcoma, linfoma; hay que tener en cuenta además dentro de los diagnósticos diferenciales patologías como conjuntivitis, hiperplasia linfoide o conjuntivitis folicular; si hay lesiones inflamatorias, evaluar la posibilidad de abscesos, tejido de granulación por cicatrización, incluso parásitos como *Habronema*, *Onchocerca*, y *Thelazia sp.* (Gilger & Stoppini, 2005) (Hendrix, 2005). Aunque se puede pensar que pueden presentarse patologías de segundo plano por consecuencia al daño en el tejido ocular por la neoplasia, con el análisis histopatológico se descartó la presencia de otro tipo de neoplasias y patologías infecciosas en el globo ocular o metástasis en órganos circundantes; para el paciente del Caso No.1 el análisis histopatológico de la biopsia tomada del tejido de la zona submandibular se reportó el no descartar una formación de tipo pseudocarcinomatoso en curso debido a los hallazgos microscópicos encontrados, siendo una posible formación de metástasis inicial en la zona. En contraste el análisis del cultivo de secreción tomada de la misma zona reveló la presencia de agentes oportunistas, en ese caso la *E. coli*, siendo secundario a la lesión del tejido en cuestión, generando un segundo cuadro clínico con nuevos problemas a tratar aparte del CCE evidenciado en la zona de los ollares.

Dentro de los planes terapéuticos están la escisión, inmunoterapia, crioterapia, hipertermia de radiofrecuencia, radioterapia, ablación por láser de dióxido de carbono, quimioterapia intralesional o tópica (Hendrix, 2005). Para el paciente del Caso No.1 por decisión del médico tratante se realizó remoción quirúrgica parcial de la masa, crioterapia con nitrógeno líquido por dos sesiones cada 8 días y antibióticoterapia, por la infección presente en la zona submandibular, teniendo en cuenta los resultados del cultivo: como éste no era útil para la detección de bacterias anaerobias se instauró además el tratamiento con Metronidazol; se sugirió la implementación de quimioterapia, siendo la mejor opción como tratamiento para esta neoplasia, pero no se pudo realizar. Para el Caso No. 2 se hizo únicamente biopsia escisional de la masa y antibióticoterapia, como terapia preventiva a la infección local.



Figura 7. Paciente del Caso No.2 a los 2 días de la intervención quirúrgica, donde se evidencia leve epifora, pero una buena evolución.



Figura 9. Una de las sesiones de crioterapia en la zona de los ollares en el paciente del caso No.1.

Estudios han demostrado buenos resultados y resolución de estas neoplasias en varias especies, entre ellos los equinos, con el tratamiento adjunto de Piroxicam (Iwabe, Ramírez, & Juárez, 2009). La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es de importancia en el desarrollo y evolución de diversos tipos de tumores, como el CCE. Algunos estudios han informado que los inhibidores de la COX-2 tienen actividad anticancerígena e incrementan los efectos anticancerígenos de la quimioterapia y radioterapia (Dibernardi, y otros, 2007). Diversos trabajos describen la resolución de casos de CCE en caballos a través de la administración oral de piroxicam, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX) (Moore, Beam, Rassnick, & Provost, 2003). Los inhibidores de la COX-2 poseen una actividad antineoplásica que interviene en el desarrollo tumoral al inducir la apoptosis de las células neoplásicas; al retardar la angiogénesis y estimular el sistema inmune mediante el paro de producción de prostaglandina E2 (Elce, Orsini, & Clikslager, 2007). Recientes estudios han registrado la expresión de la COX-1 y COX-2 en caballos con CCE (Iwabe, Ramírez, & Juárez, 2009). Se han observado diferentes niveles de expresión de la proteína COX-2 en caballos con CCE en comparación

con otras especies (Schmidt, Glickman, Denicola, De Gortari, & Knapp, 2001). En equinos, la proteína COX-2 se encuentra en tejidos normales y neoplásicos, mientras que en las demás especies esta proteína se expresa típicamente en tejidos neoplásicos. Igualmente en equinos, la expresión de la proteína COX-1 es similar en ambos tipos de tejidos, mientras que en los tejidos neoplásicos de otras especies se encuentra disminuido (Elce, Orsini, & Clikslager, 2007). Al paciente en el momento de ser retirado de la clínica veterinaria, se le formuló Piroxicam tópico para las zonas afectadas, esperando buenos resultados; sin embargo meses después de dado de alta los propietarios comunican que se realizó la eutanasia debido a una intensificación del cuadro por las lesiones en el espacio submandibular.

En contraste, según la literatura, la inmunoterapia sólo se recomienda utilizar para el CCE en párpados mas no en el tercer párpado o membrana nictitante, carcinoma limbal, corneal o en el globo ocular. Para el CCE ocular se ha reportado la inyección del Bacillus de Calmette y Guérin (BCG). El objetivo de esta terapia es potenciar el sistema inmune y generar una regresión de la neoplasia, la técnica básica es saturar la neoplasia con BCG con una dosis de $1,0\text{ml}/\text{cm}^2$ de superficie de la masa, se aplica en intervalos de cada 2 a 4 semanas hasta producir una regresión completa de la masa (**Tabla #3.**). Se reporta un caso de un Pony con CCE ocular con metástasis en ganglios linfáticos regionales, el cual no tuvo regresión completa luego de esta terapia con BCG (Gilger & Stoppini, 2005). Para los pacientes reportados, el método de BCG, fue descartado debido a su alto costo y difícil obtención, similar con los demás métodos que se exponen en la tabla de tratamientos para el CCE: sin embargo la metodología utilizada, de crioterapia, escisión quirúrgica y antibioticoterapia, tuvo buenos resultados.

La tabla 3 expone diferentes planes terapéuticos propuestos para el tratamiento del Carcinoma Escamocelular, con terapia médica, quirúrgica y quimioterapia, con una breve demostración de casos reportados y porcentaje sin recurrencia de la neoplasia.

Tabla #3. Tratamientos propuestos para CCE. Tomado de “Diseases of the eyelids de Gilger, B., & Stoppini, R. (2005)”

TERAPIA MÉDICA				
TERAPIA	MEDICAMENTO	DOSIS	CASOS REPORTADOS	SIN RECURRENCIA (%)
Inmunoterapia	BCG	$2\text{ml}/\text{cm}^2$ de sup. por 2-4 sems.	1	100
Quimioterapia	Vacuna no comercial	-	2	0

	Cisplatina	1mg/cm ³ c/2 sems. por 4 veces	7	71
TERAPIA QUIRÚRGICA				
TERAPIA	DESCRIPCIÓN	CASOS REPORTADOS	SIN RECURRENCIA (%)	
Escisión quirúrgica	Escisión	18	56	
Crioterapia	Doble o triple exposición a 25° C	3-6	33-100	
Hipertermia	Exposición entre 41°C a 45°C	8	75-100	
Extirpación con láser de CO2	Extirpar tejido	4	100	
QUIMIOTERAPIA				
RADIOISÓTOPO	DOSIS cGy	CASOS REPORTADOS	SIN RECURRENCIA (%)	
Cobalto60 o Cesio137	5000	19	73,6	
Oro198	7000	3	100	
Iridio192	7000	21	100	
Radon222– Yodo125– Iridio192	5000-10000	10	80	
Iridio192	6000	52	81,8	
Estroncio90	25000	27	89	
Estroncio90	10000	8	88	

El tratamiento para el carcinoma escamocelular depende de la localización y extensión de la neoplasia (Tadeu, y otros, 2011), también influye el estado de la visión, en el caso de ser ocular, la función zootécnica del caballos, las limitaciones financieras del propietarios y los recursos que tenga el médico tratante. El tratamiento con Cisplatina es el más común para CCE, donde se compone de 4 aplicaciones a intervalos de 2 semanas, con una dosis de 1mg/cm² de tejido tumoral con infiltración en la zona afectada. Hay mínimas respuestas a efectos adversos y toxicidad asociados con la quimioterapia fueron mínimas; se han reportado estudios en los que hay buenos resultados al hacer tratamiento con quimioterapia inmediatamente después de la escisión quirúrgica (Gilger & Stoppini, 2005) (Costa, y otros, 2013). En el paciente del caso No. 1 se planteó el uso de este medicamento como quimioterapia, sin embargo no estaba disponible en el mercado por el momento, por ello se optó por tomar otras alternativas como la crioterapia y la remoción quirúrgica.

La reincidencia de la neoplasia es mayor cuando implica el párpado, que los que se presentan en el limbo o la membrana nictitante, en cambio los caballos con múltiples

neoplasias tienen mayores tasas de recurrencia. (Hendrix, 2005). En la escisión quirúrgica o también llamada citorreducción quirúrgica se indica confirmar a nivel histológico la neoplasia y así poder eliminarla, se recomienda retirar un margen de tejido sano de 2 cm alrededor de la neoplasia, siendo esto difícil de cumplir por la zona. Sin embargo, un excelente margen libre de la neoplasia se puede obtener con una enucleación o escisión completa de un tercer párpado, así mismo se recomienda la combinación con tratamiento adyuvante como la quimioterapia, radioterapia, crioterapia, termoterapia (Gilger & Stoppini, 2005). Para el paciente del Caso No. 2 se le realizó la escisión completa de la masa ubicada sobre el tejido del tercer párpado del ojo derecho, por la porción de tejido sano que estaba invadido por la neoplasia se habría pensado en la extracción completa del globo ocular pero se descartó inmediatamente ya que se había hecho enucleación del ojo izquierdo anteriormente (**Figura 7**).

En el tratamiento con crioterapia se utiliza nitrógeno líquido, óxido nitroso o dióxido de carbono, con exposición a las células diana tumorales malignas, con temperaturas entre -20°C y -40°C (Hendrix, 2005). Existen ventajas del uso de la crioterapia son la mínima exposición al dolor post-operatorio, una reducción en las cicatrices, minimizar hemorragia y proveer al cliente bajos costos, sin embargo son necesarios múltiples tratamientos al haber varias lesiones y de gran tamaño (Kaps, y otros, 2005) (**Figura 9**). Investigaciones reconocen que hay la necesidad de un tratamiento estandarizado desarrollado a través de un enfoque de la práctica basada en la evidencia, teniendo en cuenta las necesidades y ubicación de la neoplasia en el aparato ocular, las facilidades monetarias para los propietarios y por supuesto sin exponer al animal a dolor o complicaciones secundarias por los planes terapéuticos.

En cuanto al paciente del caso No.1 a lo largo del periodo de hospitalización, mostró evolución muy lenta, por lo que se planteó un pronóstico de reservado a malo, ya que las heridas no cicatrizaron del todo y habría que realizar tratamiento prolongado con constante vigilancia, sin embargo fue dado de alta, con recomendaciones especiales como continuar con limpieza de la zona de los ollares, disminuir exposición



Figura 10. Caso No.1, se observa disminución de las lesiones, la primera sesión de crioterapia y unas semanas después del tratamiento.

prolongada a rayos solares y evitar que se lastimara con las cercas de nuevo, ya que esto causó las heridas a nivel submandibular y su abscedación, que se retrasara la cicatrización del tejido afectado (**Figura 10.**). En asociación con el mal olor y apariencia de las lesiones en los ollares, el incremento de células anormales crean daño en dermis, se torna ulcerada, hay apoptosis y posteriormente necrosis del tejido, en conjunto el tejido afectado presenta secreción sanguinopurulenta con olor fétido (Hendrix, 2005). Debido a la remoción total de la neoplasia formada en el tercer párpado del paciente del Caso No. 2 hubo una buena evolución, con resultados favorables en cuanto a que no hubo pérdida del globo ocular ya que el ojo contrario fue enucleado.

Conclusiones:

A pesar de la diferencia de localización de la neoplasia entre los dos pacientes, en el análisis histopatológico hay similitud en cuanto a la morfología celular dando el diagnóstico del Carcinoma de Células Escamosas.

Los métodos terapéuticos implementados mostraron progreso en la salud de los pacientes, la remoción quirúrgica de la masa tiene buen pronóstico, con respuesta postquirúrgica muy favorable.

La localización de la neoplasia, el número de lesiones y el tiempo de evolución la lesión, son determinantes para la efectividad del tratamiento y del pronóstico.

La metástasis o afecciones secundarias por agentes oportunistas llevan a un desarrollo terapéutico lento, es decir, el manejo terapéutico en casos avanzados del CCE en equinos puede ser difícilmente resuelto en poco tiempo, ya que este exige constante control y supervisión del estado de la neoplasia junto con la salud general del paciente, además la inversión económica que debe realizarse por el tiempo que tome dicho tratamiento; por otro lado no se puede decir con certeza cuanto tiempo lleve la resolución completa de la patología, ya sea a corto o largo plazo.

Independientemente de los métodos que se utilicen para el tratamiento del CCE, es importante el control constante y visualización en la regresión o disminución de tamaño de la(s) masa(s), el plan terapéutico es proyectado a mediano y largo plazo obtener resultados positivos.

El manejo del CCE en los equinos es de alto costo y tiempo prolongado, entonces deben tenerse en cuenta estos aspectos pues de ello depende de una manera parcial el éxito del tratamiento y el pronóstico.

Bibliografía:

- Costa, J., Paiva, V., Ramos, S., Huppel, R., Barbosa, A., Gaspar, A., . . . Martínez, R. (2013). Criocerugia en el Tratamiento de Carcinoma de Celulas Escamosas en Perro. *Rev. Colombiana cienc. Anim.*, 5(1):213-221.
- Dibernardi, L., Dore, M., Davis, A., Owens, J., Mohammed, S., & Guptill, C. e. (2007). Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. 76:245-250.
- Drazek, M., Lew, M., Lew, S., Szarek, J., Balicki, I., & Della, L. (2015). Equine ocular squamous cell carcinoma: a case report. *Veterinarni Medicina VETMED*, (7):379-386.
- Dubielzing, R. (2002). Tumors in the Eye. *Tumors in Domestic Animals*, 739-754.
- Elce, Y., Orsini, J., & Clikslager, A. (2007). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. *Am J Vet Res*, 76-80.
- Gilger, B., & Stoppini, R. (2005). Diseases of the eyelids, Conjunctiva, and Nasolacrimal System. En B. Gilger, *Equine Ophthalmology* (págs. 141-148). St. Louis, Missoiuri: ElSevier Saunders.
- Gionfriddo, J. R., Severin, G. A., & Schou, E. W. (2009). Tatrooing of the equine Eyelid: a Retrospective Study. *Journal of equine Veterinary Science*, 29(2):82-86.
- Hendrix, D. (2005). Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Techniques to equine Practice*, 4:87-94.
- Hiroki, T., & Plummer, C. (2010). Bovine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Vel Clin Food Anim*, 511-529.
- Iwabe, S., Ramírez, L., & Juárez, M. (2009). Uso del piroxicam como tratamiento adjunto enc arcino de celulas escamosas en el tercer párpado. *Vet. Méx.*, 389-395.
- Junge, R. E., J.P., S., & W.D., L. (1984). Papillomas and squamous cell carcinomas of horses. *J Am Vet Med Assoc*, 185:56-659.
- Kaps, S., Ritcher, M., Phillipp, M., Bart, M., Eule, C., & Spiess, B. (2005). Primary invasive ocular squamous cell carcinoma in a horse. *Vet Ophthalmol*, 193-197.
- Lavach, J. (1990). Large Animal Ophthalmology. St. Louis: CV Mosby.

- Marin, A., & Benavides, J. (2008). Variaciones hematológicas y bioquímicas en equinos sanos con experimentación pura por administración de opio. Bogotá, Colombia.
- Martínez, E. (2012). Introducción al Diagnóstico en Oncología Equina. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 88-98.
- Moore, A., Beam, S., Rassnick, K., & Provost, P. (2003). Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet J*, 715-718.
- Peifeer, R. (1999). *Fundamentals of veterinary ophthalmic pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Pérez, J. (1999). Inmunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with equine squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol*, 121:385-397.
- Pérez, J. P., Baena, J., Cardona, J., Alonso, E., & Escolar, A. (2002). Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 en el cáncer de mama. *REV ESP PATOL*, 315.324.
- Rassnick, K., & Njaa, B. (2007). Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in equine ocular squamous cell carcinoma. *J Vet Diagn Invest*, 436-439.
- Schmidt, B., Glickman, N., Denicola, D., De Gortari, A., & Knapp, D. (2001). Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1783-1786.
- Tadeu, A., Albuquerque, L., Steven, P., da Velga, C., Almeida, R., Nóbrega, F., & Souza, J. (2011). Squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. *Acta Scientiae*, 39(1):952.
- Taylor, S., & Halderson, G. (2013). A review of equine mucocutaneous squamous cell carcinoma. *Equine Vet. educ.*, 374-378.
- Theon, A. W. (2007). Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae. *J. A. Vet. Med. Ass*, 1506-1513.
- Tsujita, H., & Plummer, C. (2010). Bovine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Vet Clin Food Anim* 26, 511–529.