

Carcinoma de células escamosas multicêntrico com envolvimento de anexos oculares em um cão

Multicentric Squamous Cell Carcinoma with the Involvement of the Ocular Annexes in a Dog

Karla Priscila Garrido Bezerra¹, Maria de Fátima de Souza¹, Olívia Maria Moreira Borges², Ricardo Barbosa de Lucena³, Ivívia Carmem Talieri³ & Almir Pereira de Souza⁴

ABSTRACT

Background: The cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is considered to be a frequent neoplasm in dogs, however, its origin in ocular annexes, especially in relation to the conjunctival location, is a rare finding in dogs. Therefore, it was aimed to report the occurrence of a multicentric SCC, with the involvement of ocular annexes in a dog, emphasizing its clinical characteristics and histopathological findings.

Case: A 6-year-old non-castrated white-coated Pitbull dog was attended, with a history of increased volume and bloody secretion in the left eye, with an evolution of approximately six months. By means of general physical examination, ulcerated lesions in the foreskin and scrotum were found. During the ophthalmologic examination was identified an extensive and irregular exophytic mass, of a reddish color and with a cauliflower-like appearance, located in the inferior bulbar conjunctiva and third eyelid of the left eye, accompanied by a large quantity of piosanguinolenta secretion, mainly during manipulation. Other alterations were observed, such as, meibomitis, conjunctival hyperemia, hypopyon, corneal edema and loss of sight. In the right eye, the only alteration found was conjunctival hyperemia. The hemograma revealed discreet anemia; the serum biochemical profile was inside the normal range and there was no evidence of metastasis in the imaging examinations. The animal was submitted to the incisional biopsy of the lesions for histopathological analysis, which revealed a proliferation of neoplastic epithelial cells, highly pleomorphic, composed of eosinophilic cytoplasm, which varied from scarce to moderate, of indistinct borders, with a large nucleus and loose chromatin and large and evident nucleolus, compatible with SCC, enabling, also, the classification as multicentric due to the multiple localizations. Additionally, associated to the conjunctival tumor, there was necrosis and mixed inflammatory infiltration; in the scrotum and conjunctiva, the cells presented more accentuated pleomorphism, with the presence of dyskeratosis and little formation of keratin pearls; however in the prepuce, there was abundant formation of keratin pearls in the midst of the tumor. In the immunohistochemical analysis, the neoplastic cells demonstrated strong and uniform cytoplasmic immunoreactivity for pancytokeratin. It was recommended the exenteration of the left eye followed by the introduction of acrylic resin intra-orbital implant, together with the resection of the neoplasm from the scrotum and foreskin, associated with cryotherapy. However, the owner was reluctant to the proposed treatment and opted for the euthanasia of the animal, not consenting to the performance of the necropsy.

Discussion: The etiological factors related to the development of the SCCs, especially concerning those of the ocular and periocular region, in dogs and cats, are still not well defined. However, the overexposure to the ultraviolet radiation has been pointed as the main etiological factor, especially in tropical and high-altitude regions. Indeed, the characteristics of the region in which the animal resided, associated to its way of life and its phenotypical characteristics suggested that the chronic exposure to ultraviolet radiation would be the most plausible cause related to the emergence of the multicentric SCC of this case. Thus, it is suggested that, while the physiopathology of the neoplasm has still yet not been elucidated, it must be avoided that the dogs, with these characteristics, expose themselves too much to solar radiation.

Keywords: neoplasia, third eyelid, conjunctiva, histology, imunohistochemistry, dog.

Descritores: neoplasia, terceira pálpebra, conjuntiva, histologia, imuno-histoquímica, dog.

DOI: 10.22456/1679-9216.100189

Received: 4 March 2020

Accepted: 14 May 2020

Published: 17 June 2020

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal (PPGCSA), Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro do Saúde e Tecnologia Rural (CSTR), Campus de Patos, PB, Brazil. ²Faculdades Nova Esperança, João Pessoa, PB. ³Departamento de Ciências Veterinárias, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Campus de Areia, PB. ⁴Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG, Patos. CORRESPONDENCES: K.P.G. Bezerra [priscilagarridomv@gmail.com] & A.P. Souza [almir@cstr.ufcg.edu.br]. Hospital Veterinário da UFCG. Av. Universitária s/n. CEP 58708-110 Patos, PB, Brazil.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE), também intitulado de carcinoma epidermoide e carcinoma espinocelular, é uma neoplasia maligna que origina-se das células epiteliais escamosas da pele e de regiões mucosas [10,13]. Esta neoplasia apresenta-se, geralmente, como uma lesão única, contudo, também pode manifestar-se em múltiplos sítios, sendo, então, denominada de carcinoma de células escamosas multicêntrico [11].

No que se refere à relevância etiológica do CCE, é patente que a exposição crônica à radiação ultravioleta é o principal fator carcinogênico envolvido no desenvolvimento deste tumor [17,19,26].

Embora o CCE cutâneo seja considerado uma neoplasia frequente em cães [1,10], a sua ocorrência nos anexos oculares, principalmente no que se refere à localização conjuntival, na referida espécie, é insólita [6]. Desta forma, objetivou-se relatar um caso de carcinoma de células escamosas multicêntrico com envolvimento de anexos oculares em um cão, enfatizando as características clínicas e os achados histopatológicos.

CASO

Foi atendido, no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba, um cão, não castrado, com seis anos de idade, da raça Pitbull, de pelagem branca, com histórico de aumento de volume e secreção sanguinolenta no olho esquerdo, com evolução de, aproximadamente, seis meses. Constatou-se, ao exame físico geral, lesões ulceradas em prepúcio e escroto (Figura 1A e 1B).

Ao exame oftálmico, observou-se uma massa avermelhada, extensa e irregular, exoftálica, com aspecto de “couve-flor”, localizada na conjuntiva bulbar inferior e terceira pálpebra do olho esquerdo, acompanhada de grande quantidade de secreção piosanguinolenta, principalmente durante à manipulação (Figura 1C). Adicionalmente, outras alterações foram observadas, tais como blefarite, meibomite, hiperemia conjuntival, hipópio, edema corneal – este, que dificultou a visualização das demais estruturas intra-oculares do olho esquerdo – e, perda da visão. No olho direito, a única alteração encontrada foi a hiperemia conjuntival.

Realizou-se exames hematológicos (hemograma e bioquímico) e de imagem (ultrassonografia

abdominal e radiografia torácica), à procura de possíveis metástases. O hemograma revelou uma discreta anemia; o perfil bioquímico sérico encontrava-se dentro do padrão de normalidade e não havia evidência de metástases nos exames de imagem.

O animal foi submetido à biópsia incisional da massa em anexos oculares e das lesões ulceradas em escroto e prepúcio para realização de exame histopatológico. Microscopicamente, verificou-se, nos anexos oculares, no escroto e no prepúcio uma proliferação de células epiteliais neoplásicas, altamente pleomórficas, constituídas por citoplasma eosinofílico que variavam de escasso a moderado, de bordas indistintas, com núcleo grande e cromatina frouxa e nucléolos grandes e evidentes, compatível com carcinoma de células escamosas (CCE), permitindo, também, a classificação como multicêntrico em virtude às múltiplas localizações. Adicionalmente, associado ao tumor conjuntival, havia necrose e infiltração inflamatória mista; no escroto e conjuntiva, as células apresentavam pleomorfismo mais acentuado, com presença de disceratose e pouca formação de pérolas de cereatina (Figura 2A), já no prepúcio, havia abundante formação de pérolas de ceratina em meio ao tumor (Figura 2B).

Avaliação imuno-histoquímica foi realizada pela técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase (LSAB Kit Peroxidase Universal)¹ em diferentes secções do tumor. Foram utilizados os anticorpos anti-citoceratina (policlonal)¹, na diluição de 1:2000. A imunomarcagem foi visualizada com o uso de 3-3'diaminabenzidina (DAB)². As secções foram contracoradas com hematoxilina de Harris (Hematoxilina de Harris)³; utilizaram-se controles positivos e negativos para cada anticorpo. As células neoplásicas demonstraram forte e uniforme imunorreatividade citoplasmática para pancitoceratina (Figura 2A).

Considerando o aspecto clínico da lesão ocular e a malignidade da neoplasia supracitada, recomendou-se a exenteração do olho esquerdo seguida da introdução de implante intraorbital de resina acrílica, juntamente com a exérese da neoplasia do escroto e do prepúcio, associada à crioterapia. Contudo, o tutor mostrou-se relutante ao tratamento proposto e, diante da presença de tumores em múltiplos locais, optou pela eutanásia do animal, porém o tutor não autorizou a realização de necropsia.



Figura 1. Carcinoma de células escamosas multicêntrico em cão, da raça Pitbull, de pelagem branca, com seis anos de idade. A - Lesão ulcerada de CCE em região despigmentada do escroto. B- Lesão ulcerada de CCE em prepúcio. C- Aspecto macroscópico da massa proliferativa na terceira pálpebra e conjuntiva bulbar inferior do olho esquerdo. Notar o aspecto exófitico da massa. É possível observar a presença de hipópio, meibomite e opacidade corneal.

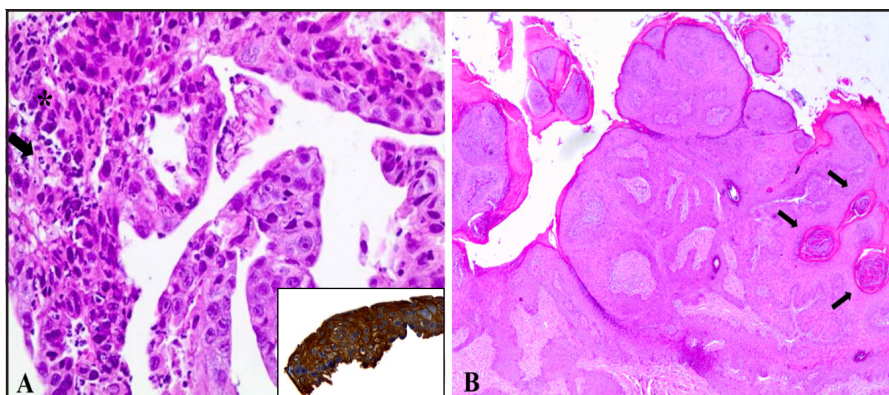


Figura 2. Fotomicrografias de carcinoma de células escamosas multicêntrico em cão, da raça Pitbull, de pelagem branca, com seis anos de idade. A- Secção histológica da massa conjuntival com presença de necrose (asterisco) e infiltração inflamatória mista (seta) [H&E; obj.40x]. No inset evidencia-se intensa marcação com o anticorpo anti-citoceratina [Contracoloração com hematoxilina de Harris; obj.40x]. B- Secção histológica de lesão em escroto, destacando-se a presença de pérolas de ceratina (setas) [H&E; obj.40x].

DISCUSSÃO

O carcinoma de células escamosas conjuntival em cães é de ocorrência rara, sendo mais comum em bovinos e equinos [6]. Entre os tumores dos demais anexos oculares, apenas o CCE da terceira pálpebra tem sido relatado com mais frequência, embora também seja incomum [2,20]. Num estudo retrospectivo, observou-se que de 232 casos de neoplasias oculares e de anexos em cães, houve, apenas, um caso de CCE

conjuntival e um de terceira pálpebra [12], atestando que a neoplasia envolvendo conjuntiva bulbar e terceira pálpebra aqui descrita é, de fato, um achado raro.

O cão do presente relato residia numa fazenda, localizada em Galante, na Paraíba, a qual possui altitudes em torno de 605 metros e clima equatorial semiárido. Este animal permanecia, majoritariamente, ao ar livre e, portanto, era exposto de forma demasiada à radiação solar ao longo do dia, dando

suporte à presunção de que, este, teria sido o principal fator carcinogênico responsável pelo surgimento do CCE multicêntrico do mesmo. Os mecanismos de carcinogênese que coadjuvam o surgimento dos CCEs, principalmente no que se refere aos de região ocular e periocular, em cão e gatos, ainda não são bem definidos [17]. Contudo, considera-se que alguns fatores potenciais estejam envolvidos, tais como a tais como o trauma contínuo [25], a ausência de pigmentação dos tecidos perioculares, as doenças irritativas crônicas dos anexos oculares, como a ceratoconjuntivite seca, [5,24], o uso de imunossuppressores tópicos [5] e a superexposição ao componente ultravioleta (UV) da radiação solar, este, que é apontado como o principal fator de risco associado ao surgimento do CCE [14,17,23]. Em um estudo, no qual determinou-se a frequência dos tumores diagnosticados em cães e gatos no semiárido da Paraíba, concluiu-se que o CCE foi a neoplasia cutânea mais prevalente num período de sete anos, associando, também, este achado, à influência da exposição à radiação solar [3].

Os cães de raça de pelo curto e de coloração clara e com pele pouco pigmentada são mais predispostos [10,13], o que pode ser explicado pela falta das propriedades fotoprotetoras da melanina e pela atenuação da proteção da pele em virtude do comprimento reduzido dos pelos. Desta forma, acredita-se que, além da superexposição à radiação solar ao longo da vida, as características supracitadas também tenham desempenhado um papel relevante na formação do CCE cutâneo do cão do presente relato, fomentando a hipótese de uma possível relação etiológica entre ambos os fatores no desenvolvimento dessa neoplasia. Esta conjuntura pode justificar a ocorrência relativamente precoce desta neoplasia no cão do presente caso, haja vista que, de acordo com alguns autores, o CCE é mais predominante em animais idosos [4,22].

Uma vez que é sabido que a exposição crônica ao componente UV da radiação solar consegue, de forma independente, induzir e ocasionar mudanças neoplásicas [16,17] e que, em humanos, é considerada a principal causa de CCE conjuntival e palpebral [19,21], é concebível que o desenvolvimento do referido tumor na conjuntiva bulbar e terceira pálpebra do cão deste relato tenha sucedido em decorrência de tal fator, tendo em vista que o mesmo não apresentava alterações oculares que sugerissem a presença de uma irritação crônica e nem histórico de terapia imunossupressora

prévia, sustentando a hipótese de que a exposição à radiação UV seria a causa mais plausível para a formação do CCE conjuntival deste caso.

Quanto às características macroscópicas, as lesões do CCE podem apresentar-se de forma proliferativa ou erosiva; a proliferativa, é caracterizada por uma lesão em forma de placa eritematosa, de tamanho variável, que pode obter aspecto de “couve-flor”, podendo ulcerar e sangrar com facilidade; a erosiva é mais comum e consiste em uma dermatose, com presença de crostas, eritema e alopecia que evolui para uma lesão ulcerativa profunda [8,9]. Ambas as formas foram observadas no cão do presente caso, no qual, a forma proliferativa desenvolveu-se em conjuntiva bulbar e terceira pálpebra e, a erosiva, em escroto e prepúcio. Ademais, diante das múltiplas localizações do tumor, pôde-se classificá-lo como carcinoma de células escamosas multicêntrico [11].

O diagnóstico definitivo do CCE é obtido por meio de exame histopatológico e imunorreatividade citoplasmática positiva para citocetarina nas células neoplásicas [7]. A descrição deste exame, referente às lesões tumorais dos anexos oculares e do escroto do animal em questão, corroborou o encontrado em outros relatos [17,24]. No prepúcio, as características histopatológicas da lesão tumoral foram compatíveis com o subtipo de CCE bem diferenciado devido à presença de pérolas de ceratina [10].

O carcinoma de células escamosas é altamente invasivo, sendo capaz de se disseminar pela região onde o tumor está localizado [15,18]. Desta forma, a busca tardia pelo diagnóstico da neoplasia deste caso tenha resultado no aumento da extensão da lesão tumoral em escroto e prepúcio, bem como ao longo da conjuntiva bulbar superior e inferior, o que, possivelmente, ocasionou as alterações oculares e a perda da visão, induzindo o tutor a optar pela eutanásia do animal.

A característica multicêntrica do carcinoma de células escamosas, bem como a sua localização em conjuntiva bulbar e terceira pálpebra em cães, é um achado raro. A hipótese de uma possível relação etiológica entre a exposição crônica à radiação solar e a ausência de pigmentação do pelo e da pele no desenvolvimento do CCE deste relato, sugere que, enquanto a fisiopatologia desta neoplasia ainda não for bem elucidada, deve-se evitar que os cães, com estas características, se exponham, de forma demasiada, à radiação solar.

MANUFACTURERS

¹Dako Cytomation Inc. Carpinteria, CA, USA.

²Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, EUA.

³Vetec Química Fina Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Almeida E.M.P., Piché C., Sirois J. & Doré M. 2001.** Expression of cyclo-oxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 49(7): 867-875.
- 2 Andrade A.L., Fernandes M.A.R., Sakamoto S.S. & Luvizotto M.C.R. 2015.** Beta therapy with 90strontium as single modality therapy for canine squamous cell carcinoma in third eyelid. *Ciência Rural*. 45(6): 1066-1072.
- 3 Andrade L.F.S., Oliveira D.M., Dantas A.F.M., Souza A.P., Neto P.I.N. & Riet-Correa F. 2012.** Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 32(10): 1037-1040.
- 4 Chandrashekaraiyah G.B., Rao S., Byregowda S.M. & Mathur K.Y. 2011.** Canine Squamous Cell Carcinoma: a Review of 17 Cases. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 4(2): 79-86.
- 5 Dreyfus J., Schobert C.S. & Dubielzig R.R. 2011.** Superficial corneal squamous cell carcinoma occurring in dogs with chronic keratitis. *Veterinary Ophthalmology*. 14(3): 161-168.
- 6 Dubielzig R.R., Ketring K., McLellan G.J. & Albert D.M. 2010.** Diseases of eyelids and conjunctiva. In: *Veterinary Ocular Pathology: a comparative review*. London: Saunders Elsevier, pp.143-199.
- 7 Esplin D., Wilson S. & Hullinger G. 2003.** Squamous cell carcinoma of the anal sac in five dogs. *Veterinary Pathology*. 40(3): 332-334.
- 8 Fernandes C.G. 2007.** Neoplasias em ruminantes e equinos. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. & Borges J.R.J. (Eds). *Doenças de Ruminantes e Equinos*. 3.ed. Santa Maria: Pallotti, pp.650-656.
- 9 Goldschmidt M.H. & Hendrick M.J. 2002.** Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 4th edn. Ames: State Press Ltda., pp.45-118.
- 10 Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J. & Affolter V.K. 2005.** *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Ltd., 932p.
- 11 Guérios S., Pês M., Guimarães F., Robes R., Rodigheri S. & Macedo T. 2003.** Carcinoma de células escamosas do plano nasal em felinos: por que optar pelo tratamento cirúrgico. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. 1(3): 203-209.
- 12 Hesse K.L., Fredo G., Guimarães L.L.B., Reis M.O., Pigatto J.A.T., Pavarini S.P., Driemeier D. & Sonne L. 2015.** Neoplasmas oculares e de anexos em cães e gatos no Rio Grande do Sul: 265 casos (2009 -2014). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 35(1): 49-54.
- 13 Karasawa K., Matsuda H. & Tanaka A. 2008.** Superficial keratectomy and topical mitomycin C as therapy for a corneal squamous cell carcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 49(4): 208-210.
- 14 Krehbiel J.D. & Langham R.F. 1975.** Eyelid neoplasms in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 36(1): 115-119.
- 15 Maiolino P., Restucci B., Papparella S. & De Vico G. 2002.** Nuclear morphometry in squamous cell carcinomas of canine skin. *Journal of Comparative Pathology*. 127(2-3): 114-117.
- 16 Melnikova V.O., Pacifico A., Chimenti S., Peris K & Ananthaswamy H.N. 2005.** Fate of UVB-induced p53 mutations in SKH-hr1 mouse skin after discontinuation of irradiation: relationship to skin cancer development. *Oncogene*. 24(47): 7055-7063.
- 17 Montiani-ferreira F., Kiupel M., Muzolon P. & Truppel J. 2008.** Corneal squamous cell carcinoma in a dog: a case report. *Veterinary Ophthalmology*. 11(4): 269-272.
- 18 Newkirk K.M. & Rohrbach B.W. 2009.** A retrospective study of eyelid tumor from 43 cats. *Veterinary Pathology*. 46(5): 916-927.
- 19 Newton R. 1996.** A review of the aetiology of squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *British Journal of Cancer*. 74(10): 1511-1513.

- 20 Redaelli R., Albuquerque L., Faganello C.S., Rodarte A.C., Marques J.M.V., Oliveira L.O., Leal J.S., Driemeier D. & Pigatto J.A.T. 2007. Carcinoma das células escamosas de terceira pálpebra em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35(2): 644-645.
- 21 Reszec J., Sulkowska M., Koda M., Kanczuga-koda L. & Sulkowski S. 2004. Expression of cell proliferation and apoptosis markers in papillomas and cancers of conjunctiva and eyelid. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1030(1): 419-426.
- 22 Silva T.R., França T.N., Cunha B.R.M., Prado J.S. & Brito M.F. 2011. Neoplasias cutâneas de cães diagnosticadas no Laboratório de Histopatologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro de 1995 a 2005. *Revista de Ciências da Vida*. 31(1): 100-110.
- 23 Sironi G., Riccaboni P., Mertel L., Cammarata G. & Brooks D. E. 1999. P53 protein expression in conjunctival squamous cell carcinomas of domestic animals. *Veterinary Ophthalmology*. 2(4): 227-231.
- 24 Takiyama N., Terasaki E. & Uechi M. 2010. Corneal squamous cell carcinoma in two dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 13(4): 266-269.
- 25 Ward D.A., Latimer K.S. & Askren R.M. 1992. Squamous cell carcinoma of the corneoscleral limbus in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 200(10): 1503-1506.
- 26 Webb J.L., Burns R.E., Brown H.M., Bruce E.L. & Kosarek C.E. 2009. Squamous cell carcinoma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. 31(3): 133-142.