



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

Resumen (Abstract)	1 - 2
---------------------------------	-------

Justificación, objetivo y metodología	3
--	---

Desarrollo: Revisión y actualización sobre sarcoide equino

1. Introducción

1.1 Generalidades.....	4
------------------------	---

1.2 Etiología.....	4 - 6
--------------------	-------

1.2.a) Oncogénesis.....	5 - 6
-------------------------	-------

1.3 Epidemiología.....	6 - 7
------------------------	-------

1.4 Respuesta inmune.....	7
---------------------------	---

2. Presentación clínica

Formas clínicas.....	7 - 11
----------------------	--------

3. Diagnóstico

Diagnóstico diferencial.....	12
------------------------------	----

Diagnóstico histopatológico.....	12 - 15
----------------------------------	---------

4. Tratamiento.....	15 - 20
---------------------	---------

Resultados y discusión

1. Casos clínicos

Caso 1 21 - 23

Caso 2 24 - 26

Caso 3 26 - 28

2. Discusión 28 - 30

Conclusiones (Conclusions)..... 31 - 32

Valoración personal..... 33

Bibliografía 34 - 35

ANEXOS

Resumen

El sarcoide equino, neoplasia cutánea más común en équidos, sigue resultando un gran desafío a nivel mundial para los veterinarios, tanto en clínica de campo como en clínica hospitalaria, ya que su progresión es notoriamente impredecible y escoger un tratamiento adecuado es un reto.

Su etiología es de origen viral (Papilomavirus bovino, BPV1/2) y su transmisión es inter e intra especie, por lo que se propone un abordaje que tenga en cuenta esta característica con el fin de frenar su propagación y contagio.

En la presentación clínica se reconocen seis formas las cuales, por orden de incidencia, serían: fibroblástica, verrugosa, nodular, mixta, maligna y oculta (siendo estas 2 últimas descritas como las menos frecuentes). Es fundamental distinguir cada forma, ya que cada tipo de lesión debe recibir un tratamiento específico.

Se recomienda evitar los traumatismos sobre este tipo de lesiones, pero hay ocasiones en las cuales no es posible identificar el tipo de tumor de forma macroscópica, por lo que es necesario recurrir a una toma de muestras para el posterior estudio histopatológico. En este caso lo más recomendado es la biopsia escisional.

Existe una diversidad de tratamientos posibles y estos varían en función de muchos factores, principalmente en relación con el país, así como también si es tratado en el campo o en un hospital equino (como se puede comprobar en los casos clínicos incluidos, los cuales fueron tratados en el hospital equino *Clinéquine* de Lyon y en clínica de campo en La Rioja). Sin embargo, el abordaje más recomendado y más utilizado es la combinación de varios tratamientos (generalmente se realiza cirugía y luego se trata con fármacos locales tales como Aciclovir, Cisplatino o AW4-LUDES). Un tratamiento que está comenzando a ser muy utilizado actualmente en España es la implantación autóloga.

El sarcoide equino es una patología que aún se encuentra sujeta a muchas variables y faltan datos más concretos (por ejemplo, datos estadísticos de resolución tras implantaciones autólogas realizadas en España), por lo que se propone la recopilación y estandarización de la información con el fin de sacar conclusiones más precisas.

Abstract

The equine sarcoid, the most common cutaneous neoplasm in equines, remains a great challenge worldwide for veterinarians, both in farm clinic and hospital clinic, since its progression is notoriously unpredictable and choosing an appropriate treatment is a challenge. Its aetiology is of viral origin (bovine papillomavirus, BPV1/2) and its transmission is inter- and intra-species, so an approach that takes into account this characteristic in order to stop its spread and infection is proposed.

Six different clinical types are recognized clinically: fibroblastic (most common), verrucous, nodular, mixed, malignant and occult. It is essential to distinguish each type since each type of lesion must receive a specific treatment.

It is recommended to avoid trauma in this type of lesions, but there are occasions in which it is not possible to identify the type of tumour in a macroscopic way, so it is necessary to collect samples for the subsequent histopathological study. In this case, the most recommended is the excisional biopsy.

There are a variety of possible treatments, and these vary depending on many factors, mainly depending on the country and if it is treated on-farm or in an equine hospital (as can be seen in the clinical cases included, which were treated in the equine hospital *Clinéquine* of Lyon and in a farm clinic in La Rioja). However, the most recommended and widely used approach is the combination of several treatments (surgery is usually performed, and then treated with local drugs such as Acyclovir, Cisplatin or AW4-LUDES). A treatment that is becoming widely used in Spain today is autologous implantation.

The equine sarcoid is a pathology that is still subject to many variables and more specific data is missing (e.g., statistical evidence of resolution after carrying out autologous implementations in Spain), so collection and standardization of the information is proposed in order to draw more precise conclusions.

Justificación, objetivo y metodología

La prevalencia de tumores en la especie equina es relativamente baja (1-3% de todas las patologías en équidos) (Martínez de Merlo, 2012). Sin embargo, en la actualidad se está diagnosticando un mayor número de caballos con cáncer (se debe tener en cuenta que cada vez se tienen animales más longevos), siendo el 80% tumores que afectan la piel o el tejido subcutáneo, de los cuales un 51% corresponde a sarcoides. Además es importante destacar que en Reino Unido, el sarcoide es una de las causas más comunes de eutanasia (Knottenbelt *et al.*, 2015), así como el tipo de tumor más común en todos los équidos a nivel mundial (Ragland *et al.*, 1970; Cotchin, 1977; Marti *et al.*, 1993, citado en Taylor y Haldorson, 2012).

Idealmente, el cáncer en équidos debería ser tratado por un especialista en oncología equina (especialista que mediante investigación sistemática, control y recopilación de la información, permitiera realizar avances en este campo), así como en el caso de pequeños animales. Sin embargo, debemos partir de la premisa que muchos pacientes no reciben tratamiento, así como otros no son llevados a hospitales equinos y son tratados en clínica de campo.

La información anteriormente citada lleva a lo que Knottenbelt *et al.* (2015) denominan “falsa incidencia”. Dicha “falsa incidencia” otorga una información imprecisa, lo que significa que se desconoce la verdadera cifra de caballos que enferman de sarcoide.

El objetivo de este trabajo de fin de grado es centrar el estudio en el sarcoide el cual, como ya se ha mencionado, es el tipo de tumor más frecuente en équidos pero, al mismo tiempo, es una patología con un gran número de incógnitas por resolver.

Se realiza este trabajo mediante una revisión bibliográfica de lo publicado en los últimos 10 años sobre sarcoide equino, realizada consultando bases de datos tales como NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), Pubmed, IVIS, *Web of Science* y *Research Gate*. En contadas ocasiones también se incluyó información anterior a esa fecha, ya que era información de relevancia para el desarrollo de este trabajo (sobre todo de libros recomendados por los tutores de este trabajo, así como también de libros encontrados en el catálogo online de la biblioteca de Unizar).

También se incluyen 3 casos clínicos de sarcoide equino. Dos de éstos son casos cedidos por el hospital equino *Clinéquine* de la Universidad de Lyon, y el tercero y último es un caso tratado en clínica de campo, en La Rioja.

Es, por lo tanto, un trabajo de revisión bibliográfica y de revisión de casos clínicos, con el fin de incluir y contrastar la parte teórica con la práctica tanto en clínica de hospital como en clínica de campo.

Revisión y actualización sobre sarcoide equino

1. Introducción

1.1 Generalidades

El sarcoide equino es la neoplasia más común en équidos, siendo susceptible toda la familia *Equidae* (lo cual incluye burros, mulas y cebras) (Knottenbelt *et al.*, 2015).

Es localmente invasivo, rara vez amenaza la vida del animal pero aparece en zonas que afectan el uso de este (Taylor y Haldorson, 2012). No metastatiza y suelen reaparecer o empeorar tras el tratamiento (Scott y Miller, 2003, citado en Brandt, 2008).

Los traumas de cualquier tipo agravan el sarcoide. Nunca hay 2 sarcoides iguales (cada sarcoide debe ser tratado de forma individual) y pueden ser impredecibles en todos los aspectos relacionados al tratamiento y desarrollo (*Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016). Implican un desafío veterinario ya que son difíciles de tratar y tienden a recidivar en una forma más severa, como ya se ha mencionado (Hainisch y Brandt, 2015, citado en Abel-Reichwald, H. *et al.*, 2016). Esto conlleva a que existan muchas formas de tratamiento pero ninguno sea realmente efectivo.

Por otra parte, es más difícil tratar el cáncer en équidos que en otros animales domésticos. Esto se debe a que los équidos son animales de gran envergadura, con un patrón de comportamiento susceptible al dolor y a la mayoría se les otorga un valor “limitado” (son considerados animales de compañía pero tiene un valor o uso comercial asociado). Todo esto se transforma en una encrucijada de valores (tanto sentimentales como económicos) a la hora de tomar decisiones por parte de los dueños, sobre todo en relación a tratamientos y procedimientos diagnósticos (Knottenbelt *et al.*, 2015).

1.2 Etiología

La etiopatogenia del sarcoide equino no está completamente comprendida (Knottenbelt *et al.*, 2005). Tiene una etiología multifactorial (Bergvall, 2013, citado en Vindas *et al.*, 2013) como traumas, infecciones virales y predilección genética (Jubb *et al.*, 2007, citado en Vindas *et al.*, 2013). Los sitios que presentan heridas abiertas son más susceptibles a la aparición de sarcoides (Sundberg *et al.*, 1977, citado en Taylor y Haldorson, 2012).

Es considerado como un tumor inducido por virus Papilomavirus bovino 1 y 2 (BPV1/2) (Cremasco y Siquiera, 2010, citado en Escoto, 2015). Por lo tanto estamos ante una carcinogénesis de origen viral. De hecho, desde 1858, Wood afirmó en su libro *Practice of Medicine* que el cáncer podría ser diseminado como una enfermedad infecciosa (Graner, 2000, citado en Pinheiro *et al.*, 2017), y la asociación entre cáncer y agentes infecciosos se realizó a partir de la mitad del siglo XIX por Rudolf Maier (Graner, 2000; zur Hausen, 2009, citado en Pinheiro *et al.*, 2017). Se debe mencionar que, además de la etiología viral, también hay otras etiologías del cáncer (carcinogénesis de origen químico, carcinogénesis inducida por radiación, carcinogénesis hormonal y carcinogénesis inducida por parásitos y bacterias) (Meuten, 2002), pero en este caso se hace incapié en la etiología viral, los Papilomavirus bovino 1 y 2 (BPV1/2).

Éstos son una familia de virus ADN heterogéneos, pequeños, sin envoltura, con cápside icosaédrica y con doble hebra de ADN (Campo, 2006, citado en Brandt, 2016), capaces de infectar a todos los vertebrados (zur Hausen, 2009, citado en Pinheiro *et al.*, 2017).

La prevalencia de BPV1/2 puede variar con la ubicación geográfica (Angelos *et al.*, 1991; Otten *et al.*, 1993; Martens *et al.*, 2001; Bogaert *et al.*, 2007; Wobeser *et al.*, 2010, citado en Wilson *et al.* 2012), pero es posible encontrar ambos en las lesiones de un mismo animal. Se ha demostrado que un animal puede ser infectado por BPV1 a nivel dérmico y BPV2 a nivel epidérmico (Bogaert *et al.*, 2010, citado en van del Kolk y Veldhuis, 2012).

A pesar que Papilomavirus se considera específico de especie, la similitud entre lesiones causadas por BPV en ganado bovino y los sarcoides equinos dan lugar a la primera muestra de infección interespecies (bóvido-équido) por un Papilomavirus (demostrado cuando el material de fibropapiloma bovino inoculado en la piel de équidos dió lugar a lesiones de tipo sarcoide, Olson y Cook, 1951, citado en Wilson, *et al.*, 2012).

En estudios realizados, el 100% de los sarcoides examinados resultaron positivos a BPV (Otten *et al.*, 1993; Carr *et al.*, 2001; Martens *et al.*, 2001; Bogaert *et al.*, 2007, citado en Taylor y Haldorson, 2012). La sangre también podría otro reservorio de ADN viral que contribuiría a la propagación de la enfermedad (Campo *et al.*, 1994; Campo, 1998; De Freitas *et al.*, 2003; Wosiacki *et al.*, 2005, citado en Brandt, 2008).

Por lo tanto BPV no son específicos a una especie (son una excepción) ya que tienen la capacidad de infectar a équidos (Hainisch y Brandt, 2015, citado en Brandt, 2016), lo que conduce a un soporte tácito sobre la teoría de que una variante equina de BPV podría ser la causante del sarcoide equino (Wilson *et al.*, 2012).

Sin embargo, el sarcoide equino cuenta con una variedad de manifestaciones resultado de la interacción entre el agente etiológico, entorno y genética del hospedador. Debe existir una susceptibilidad genética asociada a su aparición, ya que a pesar que se acepta el factor de que es necesaria la presencia de BPV para el desarrollo de sarcoide, la infección por sí misma no es suficiente para la inducción tumoral (Bogaert *et al.*, 2005, 2008, citado en Taylor y Haldorson, 2012).

1.2 a) Oncogénesis

El genoma del Papilomavirus se separa en genes tempranos (E) que codifican proteínas no estructurales y genes tardíos (L) que codifican proteínas estructurales (cápsides virales). Entre estas oncoproteínas es relevante mencionar E5, E6 y E7 las cuales desempeñan importantes funciones en la transformación neoplásica. La oncoproteína E5 suele expresarse en la mayor parte de los sarcoides, en las líneas celulares de sarcoides y los fibroblastos equinos transformados por BPV1. El mecanismo subyacente por el cual BPV produce carcinogénesis sería la vinculación de la proteína E5 con el receptor del factor β de crecimiento plaquetario (PDGF β -R). En el caso de sarcoide equino, no se han encontrado mutaciones en la proteína supresora de tumores p53. Sin embargo, se considera que dicha proteína está involucrada en la oncogénesis del sarcoide ya que se han encontrado expresiones citoplasmáticas y nucleares anormales, así como la pérdida de transcripción de ciertos genes en la línea celular de sarcoide. En 44% de 50 sarcoides, los niveles de p53 estaban elevados. Se sugiere que la

pérdida de función de la proteína p53 podría ser causada por la proteína BPV E6, tal como ocurre en las infecciones por Papilomavirus humano. La proteína E6 podría tener una actividad anti-apoptótica que interferiría con el sistema de señalización celular normal anti-proliferativo (Knottenbelt *et al.*, 2015). Por lo tanto, el sarcoide es un tumor que se desarrolla debido a la falta de apoptosis por la pérdida de funcionalidad de la p53 (Nixon *et al.*, 2005, citado en van del Kolk y Veldhuis, 2012).

La proteína E7 es importante en el desarrollo de fibropapilomas y coopera con las proteínas E5 y E6 en la transformación celular, así mismo coopera con E2 en la evasión de la respuesta inmune. La proteína E2 es la reguladora de la transcripción viral, por lo cual también juega un papel relevante ya que es necesaria para el mantenimiento extracromosómico del genoma viral (Knottenbelt *et al.*, 2015).

1.3 Epidemiología

Reid *et al.* (1994) y Nel *et al.* (2006), citado en Wilson *et al.* (2012), mencionan que a pesar de la evidencia epidemiológica de la transmisión mediante contagio del sarcoide equino, no hay clara evidencia científica consistente de la transmisión de BPV entre équidos. Nasir y Campo (2008), citado en Abel-Reichwald, H. *et al.* (2016), en cambio, mencionan que hay suficientes estudios que sugieren que BPV1/2 se transmite de equino a equino, demostrándose que existe la transmisión a individuos sanos. Esta última información también se confirma mediante estudios realizados que mencionan que BPV1/2 puede ser propagado por vía directa (contacto corporal) o indirecta (con material contaminado de un animal a otro) (Bogaert *et al.*, 2005, citado en Bogaert, 2008), así como que ADN viral ha sido detectado en moscas que se alimentan de sarcoides (Kemp-Symonds, 2000; Finlay *et al.*, 2009, citado en Abel-Reichwald *et al.*, 2016).

En estudios realizados por Chambers *et al.*, 2003; Nasir *et al.*, 2007; Nasir y Reid, 2009; Sczerba-Turek *et al.*, 2014; Trewby *et al.*, 2014, citado en Abel-Reichwald, H. *et al.* (2016), se recolectó material obtenido de forma no invasiva de équidos (tal como costras, caspa, hisopos y raíces de pelo de un kit de aseo) y tabánidos de las cercanías, obteniendo como resultados que todos los animales afectados, así como 2 de 55 tabánidos, dieron positivo a BPV1/2. Los hallazgos en las muestras de sarcoides recolectadas albergaba variantes equinas específicas de BPV1 (variantes ausentes en bovinos), lo que refuerza la teoría de que BPV1 es transmitido de équido a équido. De hecho se han descrito epizootias en manadas cerradas (Ragland *et al.*, 1966; Nel *et al.*, 2006, citado en Bogaert, 2008), y se recomiendan tomar medidas sanitarias profilácticas cuando équidos con lesiones de tipo sarcoide se encuentren entre équidos sanos Knottenbelt *et al.* (2015).

Otros factores predisponentes serían raza, sexo y edad. Knottenbelt (2008) menciona que existe una predilección por caballos castrados, animales jóvenes entre 1 a 6 años y razas de piel fina (como raza Árabe y Cuarto de milla). Sin embargo, Vanderstraeten *et al.* (2011), citado en van del Kolk y Veldhuis (2012), mencionan que hay predilección por équidos jóvenes pero no por una raza o sexo. Según Meuten (2002) la mayor parte de los casos ocurre en individuos menores de 4 años. En clínica de campo (La Rioja y Navarra) se observa una

mayor prevalencia por machos jóvenes (menores de 4 años) así como por équidos que viven en contacto con ganado bovino (Zalaya, comunicación personal).

También son predisponentes para el desarrollo de sarcoides los lugares expuestos a traumas, ya que en el caso de que la piel tuviera una herida, BPV que se encontrara en el ambiente podría entrar directamente en contacto con fibroblastos subepidérmicos por medio de insectos, los cuales actuarían como vectores (Reid et al., 1994; Torrontegui y Reid, 1994; Knottenbelt et al., 1995; Pascoe y Knottenbelt, 1999, citado en Bogaert, 2008). Algunas áreas expuestas a traumas frecuentes serían la cabeza y las extremidades (Moulton, 1990).

1.4 Respuesta inmune

Se necesitan investigaciones sistemáticas para desvelar los mecanismos que se esconden tras la persistencia y progresión del sarcoide. En estudios realizados, la inmunización intramuscular de équidos con BPV1 L1 VLP (*Virus Like Particles*, partículas similares al virus) demostró elevar los títulos de anticuerpos serológicos neutralizantes de BPV1 (Hainisch y Brandt, 2015, citado en Brandt, 2016). Sin embargo, la infección natural o experimental por la cepa salvaje de BPV1/2 no indujo una respuesta medible por parte de los anticuerpos (Hartl et al., 2011, citado en Brandt, 2016). Esto puede ser explicado parcialmente por varias características que presentan los BPV1/2 que infectan a équidos, ya que la infección afecta principalmente fibroblastos dérmicos (el genoma viral reside en fibroblastos infectados y en múltiples episomas) que se replican en sincronía con el ciclo celular. La expresión de la proteína viral parece estar restringida a proteínas reguladoras tempranas y proteínas transformadoras, las cuales más tarde inducirían una proliferación celular excesiva (Hainisch y Brandt, 2015, citado en Brandt, 2016). Junto a lo anteriormente mencionado en el apartado de oncogénesis, se comprende entonces el sarcoide como un tumor que se desarrolla debido a la hiperproliferación y falta de apoptosis.

2. Presentación clínica

Las lesiones pueden darse en cualquier lugar del cuerpo, pero la mayoría de las lesiones se dan en zonas con poco pelo, axilas, cara, párpados, orejas (Quinn, 2003). Según McMahon et al., 2011, citado en Vindas, R. et al., 2013, preferiblemente en la cabeza, abdomen ventral y miembros. En el caso que exista epidermis, es decir que no haya sido destruída, ésta se encuentra hiperplásica o hiperqueratótica, con presencia de sarcoides planos (forma oculta) (Quinn, 2003).

Las lesiones suelen ocurrir en zonas donde previamente han habido traumas (heridas 3 a 6 meses antes), o áreas frecuentemente expuestas a traumas por contacto constante (roce con otros caballos, mordeduras), así como también el contacto mediante fómites o insectos (se asocian artrópodos a la patogénesis y epidemiología, como ya se ha mencionado anteriormente) (Knottenbelt et al., 2015).

Se clasifican en 6 formas clínicas según la apariencia macroscópica y comportamiento (Knottenbelt *et al.*, 1995; Pascoe y Knottenbelt, 1999, citado en Taylor y Haldorson, 2012) y su clasificación es importante ya que cada tipo y subtipo debe recibir un tratamiento específico (Knottenbelt *et al.*, 2015).

Formas clínicas

1) Oculto

Es la forma más leve de sarcoide. Generalmente presentan un crecimiento lento, con zonas alopecicas ovoides o circulares (Fig.1, Knottenbelt *et al.*, 2015), algunas veces con hiperqueratosis o nódulos epidérmicos (Knottenbelt *et al.*, 2015). Según Sant'Ana y Tostes (2015), es la forma menos frecuente.



Son lesiones planas (Elce y Green, 2008). Son comunes en la parte interna del muslo, prepucio, cuello y cara, pero también pueden encontrarse en otras zonas. Podría no progresar pero, en caso de hacerlo, cambiaría a la forma verrugosa o fibroblástica (Knottenbelt *et al.*, 2015).

Fig. 1

Puede estar rodeado de halos con masas fibroblásticas y nodulares (Fig.2, Knottenbelt *et al.*, 2015).



Fig.2

2) Verrugoso



Los sarcoides verrugosos (de formas verrugosas) son masas secas, generalmente difusas con márgenes poco definidos (Fig.3, Knottenbelt *et al.*, 2015).

Fig. 3

Tienen una superficie papilar, alopecica e hiperqueratósica, con nódulos dérmicos y subepidérmicos. Generalmente son lesiones inferiores a 6 cm de diámetro pero en algunos casos pueden ser muy extensas. Pueden presentar áreas de ulceración. Las axilas, región inguinal, tronco en general y el cuello son descritos como las zonas más comunes para esta forma de sarcoide. También se han descrito en zonas de la cabeza donde haya ocurrido un

trauma previo. El comportamiento de este sarcoide se encuentra entre la forma oculta y la fibroblástica (Knottenbelt *et al.*, 2015). Según Sant'Ana y Tostes (2015), esta forma no ocurre en extremidades y corresponde a la segunda forma de presentación más frecuente (30,3%).

3) Nodular: Es la siguiente forma y progresión del sarcoide. Se divide en:

Tipo A: sarcoides nodulares firmes, esferas bien demarcadas o masas ovoides en el tejido subcutáneo. La epidermis suprayacente se encuentra intacta, pero puede ser delgada (Knottenbelt, 2015).

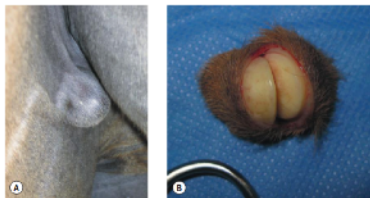


Fig. 4

A1 (Fig.4, Knottenbelt *et al.*, 2015): nódulos con cápsulas bien definidas que se mueven libremente bajo la piel y sobre los tejidos subyacentes.

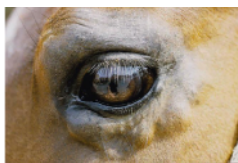


Fig.5

A2 (Fig. 5, Knottenbelt *et al.*, 2015): nódulos que no involucran la piel pero están unidos a tejidos más profundos por lo cual no se mueven de forma independiente.

Tipo B: son similares pero la epidermis se encuentra comprometida en diversos grados (Knottenbelt *et al.*, 2015).

B1 (Fig.6, Knottenbelt *et al.*, 2015): nódulos que involucran la piel (no se mueven independientemente de la piel pero sí de tejidos subyacentes).

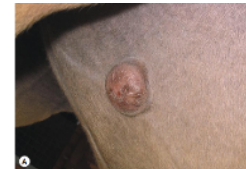


Fig.6

B2 (Fig.7, Knottenbelt *et al.*, 2015): nódulos que involucran la piel y tejidos subyacentes por lo que no se mueven de forma independiente. Esta forma de sarcoide tiene predilección por los párpados y la región inguinal. El comportamiento es similar al sarcoide verrugoso.



Fig.7

Esta forma suele presentarse en la zona periorcular y en la región inguinal Knottenbelt *et al.*, 2015). Según Sant'Ana y Tostes (2015), esta forma corresponde a la tercera forma de presentación más frecuente (15,1%).

4) Fibroblástico: Tienen una apariencia “carnosa” con ulceración marcada y exudado inflamatorio o seroso, por lo que puede ser confundido con tejido de granulación. Este tipo de sarcoide es propenso a traumas, hemorragias e infección local. Se divide en:

Tipo 1: pedunculados.

En clínica de campo son la forma más frecuente (Zalaya, comunicación personal).



1a (Fig.8, Knottenbelt *et al.*, 2015): con base estrecha pero sin extensión más allá del pedículo.

Fig.8



1b (Fig. 9, Knottenbelt *et al.*, 2015): con base estrecha pero el tumor se extiende más allá del pedículo en la piel circundante y el tejido subcutáneo.

Fig. 9

Tipo 2 (Fig.10, Knottenbelt *et al.*, 2015): tienen una base mas amplia y márgenes pobremente delimitados. Son sésiles e invasivos. El tejido circundante se encuentra inflamado.



Fig.10

En la ausencia de traumas, este tipo de sarcoide rara vez se encuentra en el cuello o tronco y tiene un comportamiento localmente agresivo. El de tipo 1b es una complicación frecuente de heridas de la piel, especialmente de extremidades. Los sarcoides ocultos, verrugosos o nodulares pueden llegar a transformarse en fibroblásticos a pesar de estar años estables. Si un bulto de una forma menos indolente es incidido, el 60% se transformará en una forma fibroblástica (Knottenbelt *et al.*, 2015). Según un estudio realizado por Sant'Ana y Tostes (2015), las formas fibroblásticas son la forma más frecuente (45,4%).

5) Mixta (verrugoso, nodular y fibroblástico) (Fig. 11, Taylor y Haldorson, 2012).

Suelen presentarse en axilas, zona inguinal y cara. Hasta un 84% de los caballos afectados tienen múltiples sarcoides (Knottenbelt *et al.*, 2015).

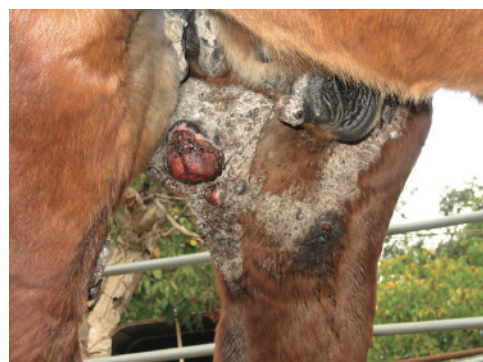


Fig.11

También es posible que un mismo animal presente más de un tipo de tumor (Knottenbelt *et al.*, 2015).

En la Fig. 12 (Knottenbelt, 2008) se observan varios tumores en los párpados de un poni cremello de 12 años. La flecha roja es un sarcoide, las verdes son melanoma y la amarilla carcinoma de células escamosas.

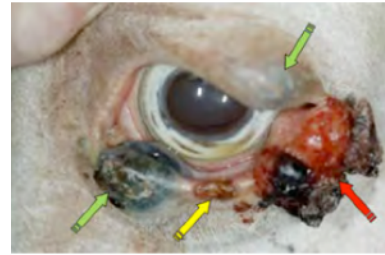


Fig.12

6) Maligno: También conocidos como agresivos, son la forma más severa de la enfermedad. Generalmente se compone de nódulos múltiples y ulcerados, así como también de cordones que forman un anillo generalmente de 2-5 cm de diámetro (Fig.13 y Fig.14, Knottenbelt *et al.*, 2015).



Fig. 13

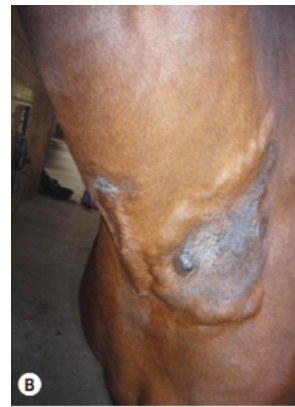


Fig. 14

Esta forma de sarcoide generalmente se desarrolla por un tumor fibroblástico mecánicamente irritado, generalmente en el codo, flanco prefemoral o laterales de la cara (Fig.15, Knottenbelt *et al.*, 2015). Es frecuente que crezcan más rápido que otras formas. Sobre todo invaden el tejido a lo largo de vasos linfáticos y se extienden hasta linfonodos. No se extienden internamente (Knottenbelt *et al.*, 2015).



Fig. 15

A nivel clínico, es la forma menos frecuente (Zalaya, comunicación personal). La respuesta inflamatoria es leve en todas las formas clínicas (Sant'Ana y Tostes, 2015).

En resumen, las formas por orden de incidencia serían: fibroblástica, verrugosa, nodular, mixta, maligna y oculta (siendo estas 2 últimas las menos frecuentes) (Sant'Ana y Tostes, 2015).

3. Diagnóstico

Primero se debe identificar la categoría del sarcoide (forma clínica). Luego se debe realizar un diagnóstico diferencial (DD) con otras lesiones tanto neoplásicas como no neoplásicas.

Diagnóstico Diferencial (DD) (Knottenbelt *et al.*, 2015)

En el cuadro siguiente figuran los principales DD con otras lesiones neoplásicas, independientemente de la forma clínica de presentación:

DD CON LESIONES NEOPLÁSICAS
-Papiloma -Carcinoma de células escamosas -Fibroma -Fibrosarcoma -Melanoma -Histiocitoma -Tumor de la vaina de nervio (s) periférico (s)

Dependiendo de la forma clínica de presentación, los principales DD figuran en la siguiente tabla:

DD CON LESIONES NO NEOPLÁSICAS			
Sarcoide oculto	Sarcoide Verrugoso	Sarcoide Nodular y Mixto	Sarcoide Fibroblástico y Maligno
-Dermatofitosis -Alopecia areata -Vitiligo Lesiones traumáticas	-Dermatofitosis -Dermatofitosis -Lesiones traumáticas	-Reacción a cuerpo extraño -Abscesos -Tejido cicatricial -Quiste -Granulomas -Pólipos inflamatorios	-Tejido de granulación exuberante

Diagnóstico histopatológico

En cuanto a las muestras, se recomienda la toma de éstas mediante biopsia escisional, ya que un trauma realizado directamente sobre la lesión podría estimular el desarrollo del sarcoide. Además es difícil para el patólogo diagnosticar un sarcoide basándose en la muestra obtenida mediante una punción o biopsia que no fuera de este tipo, ya que existen factores de confusión tales como tejido de granulación (el cual puede ser exuberante), inflamación y pérdida de la epidermis, lo que puede dar un diagnóstico erróneo (Knottenbelt *et al.*, 2015). La biopsia escisional, además de evitar causar un trauma aún mayor en la lesión, se utiliza para obtener tanto tejido sano como enfermo (Knottenbelt, 2009).

A nivel clínico se recomienda siempre realizar biopsias de las lesiones perioculares (como la que se puede observar en la Fig. 12) para identificar ante el tipo de lesión que nos encontramos, ya que existe una amplia posibilidad de lesiones que pueden instaurarse en esta zona (distintos tipos de tumores y Habronemiasis, entre las más frecuentes) (Zalaya, comunicación personal). También se recomienda realizar biopsias cuando el diagnóstico macroscópico es incierto debido a una posible apariencia atípica que no encaje con ninguna forma clínica descrita o bien debido a la zona anatómica en la cual se encuentre la lesión (Taylor y Haldorson, 2012).

En cuanto a la presentación histopatológica, los sarcoides han sido clásicamente descritos como bifásicos, con componentes epiteliales (epidérmicos) y mesenquimatosos (dérmicos). El componente mesenquimatoso destaca mas en sarcoides fibroblásticos y es infiltrativo con márgenes poco definidos (Knottenbelt *et al.*, 2015).

La mayor parte de las lesiones se componen de una epidermis hiperplásica que se extiende en una proliferación dérmica de fibroblastos y proporciones de colágeno (Meuten, 2002).

Fig. 16 (Knottenbelt *et al.*, 2015) Infiltración entre haces de colágeno (indicados por las flechas).

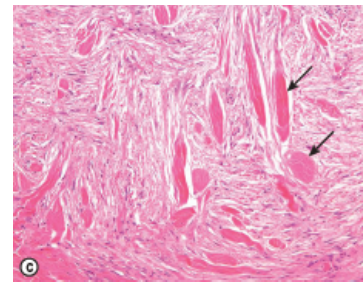


Fig. 16

Ya que el estroma de colágeno es muy prominente (Fig. 17, Knottenbelt *et al.*, 2015), es posible realizar un diagnóstico erróneo y pensar en un fibroma. Sin embargo, la falta de un patrón repetitivo (como ocurre en muchos casos de sarcoide) y particularmente un margen que se infiltra, debería descartar el diagnóstico de fibroma. En algunos sarcoides el orden celular mimetiza un tumor de la vaina del nervio periférico (Knottenbelt *et al.*, 2015).

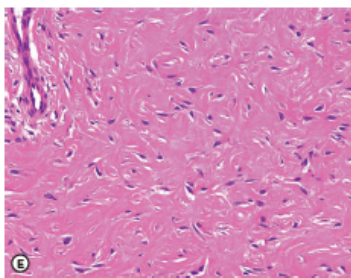


Fig. 17

La hiperplasia de la epidermis puede ser regular, irregular, papilomatosa o pseudocarcinomatosa, con ortoqueratosis (queratinización superficial en la que las células pierden los núcleos) y/o hiperqueratosis con paraqueratosis (Knottenbelt *et al.*, 2015).

La apariencia histológica típica de sarcoide presenta, siempre de forma constante en alguna parte del tumor, células fibroblásticas neoplásicas fusiformes (de apariencia larga y delgada), las cuales forman empalizadas (Wobeser, 2017) (Fig. 18, Knottenbelt *et al.*, 2015).

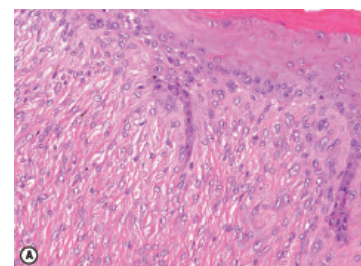
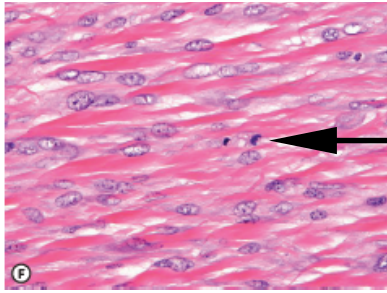


Fig. 18

En la Fig. 19 (Knottenbelt *et al.*, 2015) se pueden observar células tumorales fibroblásticas con tinción pálida, citoplasma eosinofílico y núcleos ovoides conteniendo cromatina finamente punteada. Estas células tienen forma de huso con un citoplasma fibrilar eosinofílico



con márgenes pobremente delimitados. Los núcleos son delgados y elongados, rellenos y ovoides y/o con forma irregular con cromatina punteada o formando vesículas.

En esta imagen se puede observar una figura mitótica.

Fig. 19

El pleomorfismo celular es variable, puede haber marcada anisocitosis y anisocariosis en algunas masas o en algunas regiones de la misma neoplasia. El índice mitótico es generalmente baja; tiende a ser más elevada en tumores de crecimiento rápido y en regiones superficiales o ulceradas (Knottenbelt *et al.*, 2015).

En la Fig. 20 (Knottenbelt *et al.*, 2015) se pueden observar haces con ordenación de tipo empalizada pobremente definida.

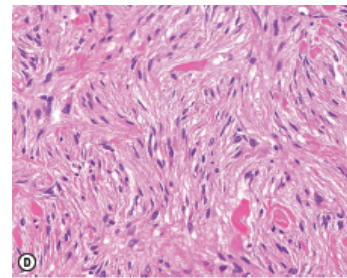


Fig. 20

La apariencia histológica no está relacionada al tipo de BPV presente, pero hay diferencias distintivas entre las distintas formas clínicas (Knottenbelt *et al.*, 2015). Sin embargo, según Wobeser (2017) no es posible observar características histopatológicas que permitan diferenciar la forma clínica del sarcoides. Knottenbelt *et al.* (2015) afirman, en cambio, que casi todos los sarcoides verrugosos y mixtos muestran cambios dérmicos y epidérmicos típicos, con lesiones fibroblásticas proliferativas, una epidermis que puede estar atrófica (con o sin hiperqueratosis), normal o incluso ausente debido a una extensa ulceración. Moulton (1990) también afirma que algunos sarcoides fibroblásticos, especialmente los ulcerados, tienen un componente epidérmico mínimo o inexistente.

En la Fig. 21 (Knottenbelt *et al.*, 2015) se puede observar un sarcoides fibroblástico con extensa ulceración y dermis hiperplásica (marcada con una flecha) lo que puede confundir el diagnóstico con un fibroma, neurofibroma o fibrosarcoma.

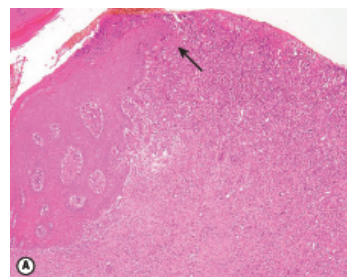


Fig. 21

En los sarcoides ocultos (mas difíciles de diagnosticar) y nodulares tipo A no suelen observarse cambios epidérmicos y los fibroblastos no suelen mostrar patrones ni una organización particular (Knottenbelt *et al.*, 2015). Mientras las sarcoides ocultos y verrugosos solo afectan las capas superficiales de la piel, los otros tipos crecen de forma más agresiva, extendiéndose a capas mas profundas de la piel e incluso infiltrándose a nódulos linfáticos en el caso de la forma maligna (Knottenbelt y Pascoe, 1999; Knottenbelt, 2009, citado en Stadler *et al.*, 2011).

El tejido de granulación puede desconcertar el diagnóstico histopatológico (Fig. 22, Knottenbelt *et al.*, 2015).

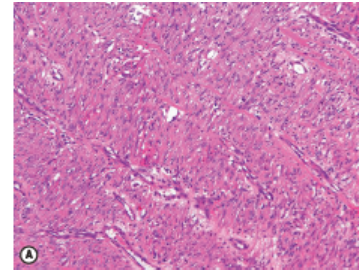


Fig. 22

Para realizar diagnóstico diferencial a nivel microscópico, se acude a técnicas tales como inmunohistoquímica, microscopio electrónico y diagnóstico molecular. En la inmunohistoquímica se buscan marcadores como Ki67 (proteína nuclear asociada a la proliferación celular), colágeno tipo III con una marcada organización en las fibras de las lesiones, o localizar la proteína E5 en el citoplasma yuxtannuclear. El diagnóstico molecular (PCR) debe apoyarse en los hallazgos histopatológicos, ya que es posible encontrar ADN de BPV en otras patologías de la piel así como en piel sana (Knottenbelt *et al.*, 2015). Bogaert *et al.* (2011) utilizan como método diagnóstico la presencia conjunta de ADN de BPV y S100 (proteína utilizada como marcador tumoral), aunque luego se menciona que estos marcadores no permiten diferenciar los sarcoides de otros tumores de células fusiformes (Wobeser, 2017), tales como el tumor de la vaina del nervio periférico. Knottenbelt *et al.* (2015) mencionan el uso de PCR para el estudio de las muestras obtenidas (tras biopsia escisional) de los márgenes donde estuvo presente la lesión, para saber si habrá recidiva o no, ya que los pacientes cuyos márgenes son negativos a ADN de BPV no muestran recidivas. Sin embargo, Taylor *et al.* (2015), mencionan que el uso de PCR no es un método fiable para predecir la recurrencia tras la exéresis quirúrgica.

4. Tratamiento

Se debe destacar que no existe una sola forma de tratamiento y que lo más recomendado es la combinación de varias terapias para lograr la regresión clínica completa (Knottenbelt *et al.*, 1995, citado en Vindas *et al.*, 2013).

En cuanto a decidir si tratar o no, el clínico se debe plantear si el paciente sufrirá más con el tratamiento que con la propia enfermedad. Se realiza una exploración física no solo para detectar el tumor sino también para valorar el estado del animal, lo cual ayuda a determinar la posibilidad de aplicar terapias que pueden ser agresivas (Martínez de Merlo, 2012).

El éxito de la terapia depende de factores tales como tamaño de la lesión, localización, agresividad, número de lesiones, experiencia y herramientas clínicas. El tratamiento debe ser elegido en función del valor del animal y el coste del tratamiento, la localización anatómica de la lesión, tratamientos previos e historial del animal, complicaciones por la coexistencia de factores tales como tejido de granulación, infección u otros tumores en el mismo sitio y facilidades en cuanto a la aplicación práctica del tratamiento (Knottenbelt, 2008). Pero siempre se debe tener en cuenta que la progresión del sarcoide equino es notoriamente impredecible y escoger un tratamiento adecuado es un reto (Berruex *et al.*, 2016).

Existe una larga lista de tratamientos posibles: cirugía, terapia con láser, radioterapia, fármacos antivirales, fármacos quimioterápicos, ligación, terapia fotodinámica, terapia génica, inmunoterapia y terapias combinadas, entre otros.

A continuación se listan y desarrollan los tratamientos más utilizados en la actualidad:

1) Solo controlar: En el caso de sarcoides ocultos, Quinn (2003) recomienda no intervenir esta forma de sarcoide (así como tampoco la forma verrugosa) y solo vigilar. Elce y Green (2008) tampoco recomiendan intervenir esta forma de sarcoide ya que si sufren traumatismos o se toman biopsias, se pueden transformar en la forma fibroblástica. En resumen y a nivel clínico, se evita tocar este tipo de sarcoides y se recomienda seguir este “tratamiento”.

El clínico tomará la decisión de aplicar o no otro tratamiento más intervencionista en función de algún signo de crecimiento o desarrollo, ya que algunos sarcoides son pequeños y se mantienen así durante años. También existe la posibilidad de la remisión espontánea. En un estudio realizado por Berruex *et al.* (2016), se comprobó que en 48% de los individuos estudiados hubo remisión espontánea (siendo el 65% sarcoides de tipo ocultos), concluyendo que existe un alta tasa de remisión espontánea en casos leves, por lo que se aconseja esperar un tiempo (Dick *Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

2) Fármacos locales

2.1) Aciclovir: Es una pomada de uso tópico comúnmente utilizada contra el Herpesvirus. Muy utilizado en lesiones leves, como sarcoides de tipo oculto y verrugoso pequeños ya que no penetran capas profundas de la piel. Es una opción de tratamiento como adyuvante (pomada al 5%) tras otros tratamientos tales como escisión quirúrgica (Stadler, 2011).

Actualmente es lo más utilizado en clínica de campo (por facilidad de uso, efectividad y economía) durante 10 - 15 días, tras escisión quirúrgica con bisturí eléctrico (Zalaya, comunicación personal).

2.2) Imiquimod (Aldara ®): Es una pomada con una potente actividad antiviral y antitumoral. Hace poco tiempo ha comenzado a usarse en Escocia para el tratamiento de sarcoides en équidos y ha desmotrado dar buenos resultados, a pesar que su tratamiento es a largo plazo. Se aplica una delgada capa de pomada sobre el sarcoide, inicialmente 3 veces por semana. Como en los casos anteriores, se puede inflamar la zona y la lesión puede verse peor antes de

mejorar. Pueden pasar 2-4 meses hasta ver que el tumor disminuye y se puede usar en zonas sensibles (tales como articulaciones) (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

En España en clínica de campo se utilizaba para el tratamiento de placas aurales en équidos, pero resultaba un medicamento caro para este tipo de clínica (Zalaya, comunicación personal). Como dato, las placas aurales también están inducidas por un Papilomavirus (Langue *et al.*, 2011, citado en van del Kolk y Veldhuis, 2012). Sin embargo, este fármaco sí que utiliza en España en clínica hospitalaria de pequeños animales para el tratamiento de carcinoma de células escamosas en gato (Gill *et al.*, 2008). También se utiliza en clínica hospitalaria equina en Francia, como se puede comprobar en los casos clínicos.

2.3) 5-Fluorouracilo (5FU): Es un quimioterápico antimetabolito con efectos citotóxicos (que debe ser manipulado con cuidado debido a sus efectos adversos). Se presenta en forma de pomada generalmente al 5% para uso tópico, y también se presenta en viales (solución acuosa) para uso intralesional (inyectado directamente en el sarcoide). En Reino Unido la pomada es muy utilizada para el tratamiento de carcinoma de células escamosas en équidos, así como también sarcoides de formas ocultas y verrugosas en esta especie. Se recomienda su uso combinado con cirugía para tratar tumores superiores a 2-3 cm (solo una vez la herida ha dejado de sangrar). Un protocolo recomendado sería la aplicación 2 veces al día durante 7 días y luego una vez al día durante 7 días más. Luego se deja descansar la lesión durante 7 días. Es posible que sea necesario repetir el tratamiento durante 7-12 meses (Knottenbelt, 2009).

El uso de 5FU intralesional tiene un porcentaje de resolución del 60% y es recomendado para pequeños tumores que no hayan recibido tratamiento previo (Carr, 2013).

2.4) Pomada AW4-LUDES: Esta pomada, también conocida como “la pomada de Liverpool para sarcoides” o también conocida como “la pomada para sarcoides de Knottenbelt” (debido a su creador D. Knottenbelt de la Universidad de Liverpool), es un quimioterápico tópico cuyo principio activo es 5FU. También contiene una variedad de metales pesados, químicos citotóxicos y aceites naturales de plantas. Al usar esta pomada, los sarcoides suelen tener una peor apariencia (suelen inflamarse) antes de mejorar, además de poder ocurrir una inflamación local alrededor de la lesión por lo que se recomienda en tal caso el uso de antiinflamatorios. (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

Esta pomada solo está disponible bajo prescripción veterinaria especial de la Universidad de Liverpool y es cara, por lo que su uso se limita a hospitales equinos fuera de España (Zalaya, comunicación personal). En los casos clínicos cedidos por *Clinéquine* se describen algunos protocolos de tratamientos con esta pomada.

2.5) Cisplatino: El Cisplatino es un quimioterápico citotóxico (que debe ser manipulado con cuidado debido a sus efectos adversos), el cual ha demostrado buenos resultados al ser aplicado de forma intralesional. Se mezcla con aceite para darle propiedades de liberación lenta y es administrado 3-4 veces en intervalo de 2 semanas. También puede inflamar la zona

y la lesión puede verse peor antes de mejorar (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

Según Knottenbelt (2008) tanto Cisplatino como 5FU intralesional pueden ser utilizados en esponjas biodegradables o en formas de liberación retardada, las cuales aseguran un tratamiento más seguro y efectivo. Sin embargo, recomienda que la infiltración con 5FU es más segura y efectiva que la infiltración con Cisplatino.

3) Electroquimioterapia: Este tratamiento consiste en aplicar de forma conjunta el uso de quimioterápicos combinados con impulsos eléctricos de alto voltaje en el área afectada. Se considera un tratamiento efectivo y simple de aplicar localmente, siempre y cuando se combine, por ejemplo, con el uso de Cisplatino intralesional. Dependiendo del tamaño de tumor y localización anatómica, se podría realizar el tratamiento individual o combinado también con cirugía (Tozon *et al.*, 2016).

4) Remoción quirúrgica: Recomendada para pequeños tumores y lesiones con márgenes bien definidos y con suficiente piel alrededor para que sea posible la cicatrización por primera intención (Knottenbelt, 2009) y así evitar complicaciones en la cicatrización. Los sarcoides nodulares generalmente responden favorablemente a la remoción quirúrgica. Es un tratamiento viable pero debe ser realizado con cuidado ya que si no se elimina completamente el sarcoide recidivará. La decisión de practicar la remoción quirúrgica depende de muchos factores tales como el tipo de sarcoide, su localización, estructuras vitales cercanas y cómo el sarcoide puede repercutir en la vida del paciente. (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016). Es importante realizar exéresis con márgenes amplios de 2-3 cm para evitar recidivas (Carstanjen *et al.*, 1997; McCauley *et al.*, 2002, citado en Taylor y Haldorson, 2012). Quien realiza la cirugía debe ser consciente de la necesidad de realizar autotrasplantes (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

En el caso de sarcoide de formas verrugosa y nodular tipo B2, aquellos que se encuentran en los párpados tienden a infiltrarse profunda y extensivamente, y la escisión quirúrgica no está recomendada ya que es posible que se ulcere y se transforme rápidamente en la forma fibroblástica (Knottenbelt *et al.*, 2015). No es recomendable la cirugía en sarcoides de forma fibroblástica a partir del tipo 1b, formas mixtas y maligna. Sin embargo se podría mejorar el pronóstico tras cirugía si se realizara una combinación de otros tratamientos tales como criocirugía o uso de fármacos citotóxicos como Cisplatino intralesional, entre otros (Knottenbelt, 2009).

Si solo se realiza remoción quirúrgica, el éxito es del 30-50%, apareciendo recidivas tras 6 meses (Genetzky *et al.*, 1983; McConaghy *et al.*, 1994; Knottenbelt y Kelly, 2000, citado en Taylor y Haldorson, 2012) y generalmente recidivan en forma más agresiva o en mayor número (Knottenbelt, 2009). Esto se debe a que BPV latente se encuentra presente en la piel sana, pero como esta piel se ve sometida a un trauma por la cirugía, dicho BPV se activa (Carr *et al.*, 2001; Bogaert *et al.*, 2008, citado en Taylor y Haldorson, 2012).

4.1) Criocirugía: La aplicación de nitrógeno líquido para congelar un sarcoide puede ser realizada en casos concretos y debe evitarse cuando bajo el tejido afectado se encuentren estructuras vitales de tejido blando, como en el caso de extremidades o zona periocular (Scott *et al.*, 2003). La criocirugía consiste en realizar primero de una congelación rápida y luego una descongelación lenta de los tejidos con el objetivo de frenar la rápida división de las células tumorales. Solo es efectivo en pequeñas superficies y en sarcoides ocultos. También puede ser utilizado en tejido afectado que haya quedado tras la cirugía de uno o varios sarcoides de grandes dimensiones. Existe una alta tasa de recidiva tras este tratamiento, por lo que rara vez es el tratamiento de elección (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016). Las complicaciones frecuentes de la criocirugía son retraso en la cicatrización, cicatrices, depigmentación de pelo y piel (Scott *et al.*, 2003). Este tratamiento se reserva para hospitales.

4.2) Cirugía con láser: Se ha transformado en un tratamiento popular ya que el calor que contiene el laser vaporiza las células neoplásicas y genera un área de necrosis coagulativa (irreversible) alrededor del sitio en el que se realizó la exéresis. Más allá de los márgenes de exéresis, la zona circundante también se inflama y edematiza, pero esto es reversible. El problema asociado es el largo tiempo de cicatrización. Se recomienda el tratamiento combinado con Iridio y Cisplatino. Si existe recurrencia, suele suceder en un período entorno a los 6 meses tras la intervención (Compston *et al.*, 2016).

4.3) Electrocirugía (con bisturí eléctrico): Utiliza una corriente de alta frecuencia, y la técnica que utiliza para cortar el tejido es quemarlo (mediante el uso de dicha corriente) mientras lo va cauterizando, lo cual disminuye considerablemente la hemorragia y resulta una técnica rápida. Puede ser de tipo monopolar o bipolar (Knottenbelt *et al.*, 2015).

5) Braquiterapia: Este tratamiento se basa en aplicar radioterapia local. Es recomendada para lesiones oculares leves (así como el uso de Iridio). Con estos tratamientos se obtienen buenos resultados a largo plazo (Quinn, 2003).

6) Inmunoterapia: el propósito es fortalecer el rechazo del tumor por parte del hospedador (Bogaert, 2008), mediante la estimulación local de la respuesta inmunitaria, la cual ataca y elimina las células tumorales (Taylor y Halderson, 2012).

6.1) Inyección con BCG (Bacilos Calmette-Guerin): Es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. En la vacuna se utilizan organismos vivos, muertos y extractos de pared celular combinados con adyuvantes, lo cual se inocula intratumoralmente (Bogaert, 2008). Este método funciona razonablemente para lesiones de tipo nodulares y fibroblásticas alrededor de los ojos pero es menos efectivo en otras zonas y no debe ser usado para lesiones en las extremidades ya que, por alguna razón desconocida, empeoran con este tratamiento. La inyección de BCG se inocula 3 veces con un intervalo de 1 semana. Este tratamiento conlleva riesgos significativos y se requiere medicación de apoyo ya que el paciente podría tener reacciones adversas a la proteína presente en la inyección. (Hospital Equino *Dick Vet Equine Hospital*, Universidad de Edimburgo, 2016).

6.2) Vacuna autóloga: según Knottenbelt (2008), es considerado como un tratamiento que en ocasiones agrava la condición del paciente, pero estudios mas recientes hablan de lo contrario. En un estudio realizado por Vindas *et al.* (2013), los pacientes que no desarrollaron recidiva fueron aquellos tratados con remoción quirúrgica, cauterización y autovacuna, en comparación con los pacientes tratados exclusivamente con remoción y cauterización. La autovacuna se elabora a partir de tejido tumoral siguiendo el protocolo descrito por Marais y Page (2011). En resumen, la vacuna se prepara a partir de tejidos macerados en solución salina, congelados a -70°C y luego descongelados, clarificados mediante centrifugación e inactivados con Formaldehído, para finalmente diluirlo en solución salina y glicerol (Vindas *et al.*, 2013).

En otro estudio realizado por Hainisch *et al.* (2017), se inocularon équidos experimentalmente con una vacuna BPV1 L1 *VLP*. Dicha vacuna produjo un pseudo sarcoide en los lugares en los que fue inoculada, otorgando un efecto profiláctico a largo plazo en dichos équidos. Previamente en otro estudio realizado por Hainisch *et al.* (2017) ya se había demostrado que la inmunización con BPV1 L1 *VLP* otorgaba una inmunización segura.

6.3) Implantación autóloga: En la actualidad este tratamiento descrito por Epsy (2008), es muy recomendado en clínica de campo. También es conocido como “tratamiento con injerto autólogo de sarcoide inactivado” y como “autovacuna”. Este se recomienda sobre todo para sarcoides que no pueden ser eliminados mediante cirugía, ya sea porque se encuentran en una localización anatómica de difícil acceso, por su tamaño o porque se desea evitar los efectos secundarios de la cirugía (tales como recuperación o anestesia general). El procedimiento consiste en la escisión de una muestra del sarcoide obtenido por exéresis, la cual se sumerge en nitrógeno líquido durante 7-10 minutos. Posteriormente se inserta dicha muestra en la región cervical del paciente, y tras 180 días se comienza a observar regresión del tumor. Como medida preventiva perioperatoria, el paciente debe estar vacunado contra el tétanos. En un estudio realizado entre el 2009 y el 2014 por Rothacker *et al.* (2015) en el cual se usó este tratamiento, 75% de pacientes demostraron una disminución en el número de lesiones y un 93,8% demostraron una disminución en los tamaños de las lesiones. También se menciona el uso de este tratamiento como coadyuvante de la resección quirúrgica en pacientes con varios sarcoides. Localmente no se presentan complicaciones significativas (Vázquez y Adrados, 2013).

A continuación, en uno de los casos clínicos se aplica este tratamiento, el cual se encuentra más explicado y detallado con imágenes.

Resultados y discusión

1. Casos clínicos

Se incluyen los casos clínicos como el resultado (aplicación práctica) de la parte teórica mencionada, pero también para mostrar cómo varían los tratamientos en España y Francia, así como también en clínica hospitalaria y en clínica de campo. Los dos primeros casos son pacientes tratados en el hospital equino *Clinéquine*, de la Universidad de Lyon, Francia (casos cedidos por la Dr. Monika Gangl). Todas las imágenes de estos 2 casos son propiedad intelectual de dicho hospital equino. El tercer caso es un paciente tratado en clínica de campo, en La Rioja, en la yeguada “Pascual Jaen”. Todas las imágenes de dicho caso son propiedad intelectual de la yeguada.

Caso 1 “Lome”: yegua de raza de Silla Francés, de 14 años de edad.

El 27/05/2013 este paciente se presenta a consulta por masas que evolucionan tras 2 años. Vacunas y desparasitaciones al día. Anteriormente ya se extirparon 2 masas en las mamas, pero volvieron a aparecer otras masas en la misma zona. Acude para la exéresis de dichas masas en vientre y tronco, las cuales interceden con el uso de la silla, así como también para la revisión de masas presentes en la cara.

En el examen clínico de admisión se detectan nódulos linfáticos submandibulares ligeramente aumentados de tamaño.



Se observa la presencia de una masa de tipo verrugosa (compatible con sarcoide), ulcerada, de tamaño 3 x 10 cm en la oreja izquierda (Fig C1.1), así como también una pequeña masa subcutánea de 1 cm de diámetro en la base de esta misma oreja (que podría ser compatible con habronemiasis, sarcoide, carcinoma epidermoide u otro tipo de masa tumoral). También se observa una masa de color negro de 1 cm de diámetro presente en el subcutáneo de la cara interna del párpado inferior izquierdo, compatible con un melanoma.

Fig C1.1

En el resto del cuerpo se observan también 5 masas de 5 cm de diámetro en la zona de las mamas, así como un melanoma en la zona perianal.

El 28/05/2013 se realiza exéresis de las masas de la zona central y reconstrucción de la oreja izquierda. Se envían las masas para estudio histopatológico. El tratamiento post operatorio consta de Penicilina IM 22000UI/kg 2 veces al día durante 3 días y Fenilbutazona 2,2 mg/kg 2 veces al día durante 3 días. Se plantea un tratamiento con Cisplatino, pero se esperan los resultados del estudio histopatológico, el cual indica que las masas son sarcoides fibroblásticos.



Fig C1.2

Tras 2 semanas de la última inyección, el propietario envía imágenes (Fig C1.3) de la evolución de las masas de la oreja.



Fig C 1.3

La clínico tratante pide un protocolo de tratamiento para sarcoide a la Universidad de Liverpool, desde donde recomiendan el tratamiento con la pomada para sarcoides AW4-LUDES. El informe de dicha Universidad comenta que una vez ha comenzado la progresión del sarcoide, ninguna dosis de Cisplatino será efectiva. Sin embargo, se menciona que utilizar este tratamiento en esta zona conlleva un alto riesgo, pero es el único tratamiento que se considera viable en este caso. Se menciona también que la lesión mas preocupante es la que se encuentra a mitad, en el borde de la oreja (área en rojo, Fig C1.4), ya que ha crecido rápidamente lo que implica que tiene un gran aporte de sangre. Se advierte que se espera un corte de la oreja a dicho nivel tras el tratamiento con AW4 (lo cual deformará la oreja), pero que el problema real asociado es que las raíces del sarcoides son muy extensas y la pomada también tendrá sus efectos sobre éstas, por lo que el dueño deberá asumir dichos riesgos. Se recomienda la hospitalización del paciente durante el tratamiento. Se dividen las áreas de la oreja en 3 tipos de lesiones, ya que a cada una se le otorgará un acercamiento distinto. El tratamiento aquí citado se dirige exclusivamente al área en rojo.



Fig C1.4

La pomada solo debe ser aplicada en las áreas lesionadas, no a la piel sana, para minizar los efectos secundarios del tratamiento. Sin embargo, se advierte que habrá un daño inevitable ya que no se puede remover el tumor sin dañar el cartílago. También se advierte que el personal en contacto con el paciente debe adoptar las medidas de seguridad adecuadas.

Tratamiento

Duración: 2-3 semanas

Protocolo:

Día	**% de P.A. en pomada	Intervalo (hrs)
1	50	24
2	75	48
3	75	24
4	50	48
5	50	24
6	50	Terminar

**El % de Principio Activo (P.A.), el cual es 5FU, permite aplicar pomadas a distintas concentraciones. Cada concentración hace que la pomada sea más fuerte o suave, siendo la más suave a 50%.

Las otras lesiones en la oreja reciben un protocolo de tratamiento distinto. En este trabajo solo se ha incluido este protocolo de tratamiento como referencia de tratamiento a la lesión mas agresiva. El paciente permanece hospitalizado y recibe este tratamiento hasta el día 05/10/13

Los siguientes informes de *Clinéquine* son aproximadamente cada 5-6 meses. En todas las ocasiones el paciente presenta recidiva de los sarcoides en la oreja izquierda y siempre recibe la misma pauta de tratamiento con AW4.

En una de las ocasiones en que estuvo hospitalizado, una de las lesiones de la oreja se desprendió tras el tratamiento. Sin embargo, el paciente muestra recidiva de los sarcoides a nivel de las mamas, así como signos de laminitis, hipertermia y cojera. El último informe, fotografías y tratamiento son en Mayo de 2015. La propietaria no vuelve a llevar al paciente a *Clinéquine*.

Fig C1.5, Junio 2014



Fig C1.6, Diciembre 2014

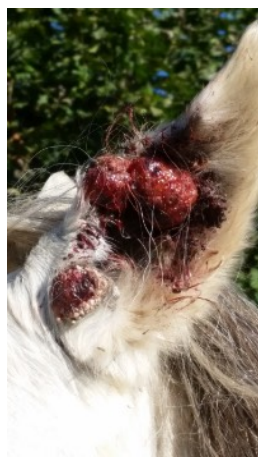


Fig C1.7, Mayo 2015



Caso 2 “Undigo”: macho entero de raza Angloárabe, de 2 años de edad.

El 03/11/2010 Se presenta en consulta para la exéresis de 2 masas de tipo sarcoide localizadas en el III er metatarso derecho de 10 cm de diámetro. También presenta una masa en el hombro izquierdo de 1,5 cm de diámetro en evaluación después de 6 meses de evolución.

Se realiza exéresis de las masas de la extremidad (enviándolas para estudio histopatológico) y desbridamiento, dejando 2 cm de margen y cicatrización por segunda intención. Se trata con Penicilina 22.000 UI/kg IM 2 veces al día durante 2 días (cobertura perioperatoria).

Una vez recibido el informe histopatológico, se confirma un sarcoide fibroblástico. Se trata con Cisplatino (3 mg) inyectados en las zonas de exéresis. Se aplica una segunda dosis el día 29/11/2010, fecha en que el paciente presenta un tejido de granulación exuberante en el la zona de exéresis del metatarso derecho, así como otra pequeña masa de tipo sarcoide aparece al lado derecho del cuello. Se programa un nuevo control tras 10-14 días, en el cual se realiza una resección del tejido de granulación exuberante (lo cual hace sospechar de una recidiva). Se receta con Imiquimod (Aldara ®) para las lesiones sospechosas.

El 11/02/2011 (3 meses después de la primera intervención quirúrgica) se vuelve a realizar exéresis de la masa recidivante en el metatarso derecho (la cual nuevamente presenta tejido de granulación exuberante y se encuentra ulcerada). Se envía esta masa a estudio histopatológico el cual confirma la recidiva de un sarcoide que además se encuentra ulcerado. Se vuelve a inyectar Cisplatino (misma dosis) y también se trata con Penicilina (misma dosis) y Fenilbutazona 2,2 mg/kg IV.

El 21/11/2012 (tras 21 meses de la última intervención quirúrgica), vuelve a consulta con recidiva de la masa en el metatarso derecho (la masa presenta un tamaño de 7,8 x 13,5 cm de diámetro).

Tratamiento: AW4, similar protocolo que el caso anterior, durante 6 días.

Tras este tratamiento algunos de los sarcoides se resuelven, pero rápidamente una masa vuelve a aparecer en la parte proximal de la lesión (Fig C2.1).

Transcurrido aproximadamente un año, se vuelve a realizar tratamiento con AW4, con el siguiente protocolo:

Día	% de pomada	Intervalo (hrs)
1	75	24
2	50	48
3	75	24
4	50	Terminar



Fig C2.1

Tras los dos primeros días de tratamiento, el paciente muestra dolor, inflamación en la extremidad afectada e hipertermia (39°C). Se trata con Fenilbutazona (2 g) V.O. Sigue presentando dolor por lo que se trata con Flunixin (12 ml) IV durante 11 horas. Su estado mejora durante el transcurso de la jornada y su temperatura desciende. Se decide interrumpir el tratamiento (debido a la fuerte reacción inflamatoria) y se administra nuevamente Fenilbutazona (2 g) V.O.

El 11/02/2013 (3 meses después de la última consulta) el paciente presenta una masa úlcero-costrosa (Fig C2.2) que se extiende por la parte dorso medial del metatarso derecho.



Fig C2.2

Se realiza nuevamente tratamiento con AW4 con el siguiente protocolo:

Día	% de pomada	Intervalo (hrs)
1	75	48
2	50	48
3	50	72
4	50	Terminar

A este tratamiento se añade una terapia complementaria de antiinflamatorio a base de Fenilbutazona (2,2 mg/kg) dos veces al día durante el tiempo que dura el tratamiento.

El 01/07/2013 (5 meses después), se observa que la lesión tiene mejor aspecto (Fig C2.3) y se realiza una biopsia para saber si aún hay presencia de sarcoide o solo es tejido de granulación, siendo confirmada la recidiva de sarcoide por el análisis histopatológico.



Fig C2.3

Se realiza nuevamente tratamiento con AW4 con el siguiente protocolo:

Día	% de pomada	Intervalo (hrs)
1	50	24
2	50	48
3	75	24
4	50	48
5	75	Terminar

El 30/08/2013 (1 mes después), la lesión en el metatarso derecho se muestra bien cicatrizada pero con la presencia de nódulos que vuelven a aparecer en el miembro y al paciente le cuesta mantenerse en estación, así como también presenta pulso digital + en dicha extremidad. El paciente recibe un último tratamiento con AW4. Tras unos meses las lesiones en el metatarsiano derecho recidivan y la propietaria decide practicar eutanasia.

Caso 3: “Cerburón”: macho castrado, cruce de razas, de 3 años de edad.

Cerburón vive en contacto con un buey (un manso) y aproximadamente a unos 100-200 metros de la yeguada se encuentra una granja de vacas Frisonas.

Este caso se trata el día 25/10/2017.

Este paciente presenta 2 sarcoides, uno de apariencia fibroblástica (que podría ser subtipo 1a) en la zona ventral (Fig C3.1) de aproximadamente 2 cm de diámetro, y otro de apariencia nodular (que podría ser subtipo B1) en la parte interna de la extremidad posterior derecha (EPD) (Fig C3.2) de aproximadamente 1 cm de diámetro. El propietario comenta que las lesiones han tenido una evolución de 2 meses y que el paciente no ha tenido lesiones similares anteriormente, así como tampoco ninguno de los otros équidos de la yeguada.

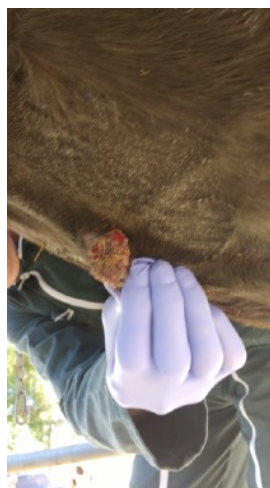


Fig C3.1



Fig C3.2

En la Fig. C3.2, parte interna de la extremidad posterior derecha, se puede observar que también existe una herida que afecta la continuidad de la piel cercana a la lesión de tipo sarcóide.

Se realiza una tranquilización del paciente y posteriormente se aplica anestesia local en las zonas a intervenir. Una vez rasuradas y desinfectadas dichas zonas, se realiza la exéresis de

ambos tumores con bisturí eléctrico monopolar (Fig C3.3). En ambas se dejan amplios márgenes para evitar recidivas (Fig C3.4 y C3.5).



Fig C3.3



Fig C3.4



Fig C3.5

Ambos tumores se envían a estudio histopatológico, pero se separa un trozo del tumor que estaba en la zona ventral para realizar la implantación autóloga.

Se cortan trozos (del tumor que ha sido separado) de 0,5 cm x 0,5 cm x 0,5 y se limpian de tejido necrótico siguiendo el protocolo de Epsy (Fig C3.6), para posteriormente introducirlos en Nitrógeno líquido durante 5 minutos.



Fig C3.6

Mientras tanto, se realizan 3 incisiones en la zona del cuello, bajo la crinera, para luego introducir (una vez pasados los 5 minutos) los trozos de sarcoide, 1 en cada incisión. Finalmente se cierra cada incisión del cuello con hilo absorbible (Fig C3.7).

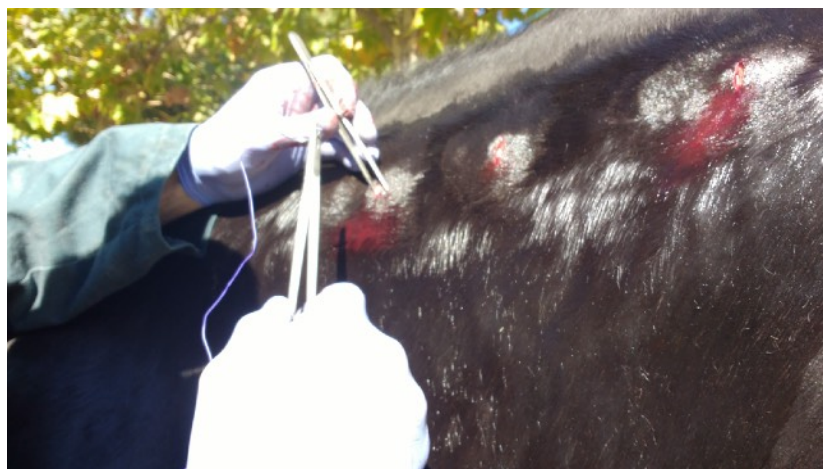


Fig C3.7

Las heridas resultado de las exéresis realizadas no se suturan y se tratan con Aciclovir al 1% durante 10 días, de aplicación tópica. Sobre todas las heridas se aplica spray cicatrizante tras la intervención. El paciente se vacuna, de forma profiláctica, contra tétanos y también recibe una inyección de antibiótico (Sulfamida) para cobertura perioperatoria.

Tras 2 semanas después de la intervención no muestra reacciones adversas a la implantación autóloga. La herida resultado de la exéresis en la extremidad posterior derecha supura un poco por lo que se vuelve a inocular Sulfamida y se indica al propietario aplicar diariamente Betadine en pomada.

Tras 180 días (el 25/04/2018) se podrá valorar si ha habido o no recidiva.

2. Discusión

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	14 años	2 años	3 años

La mayor parte de los animales afectados tienen < 4 años (Meuten, 2002), siendo la media entre los 3.5 y 4 años (Bromstrom, 1995; Studer *et al.*, 2007, citado en Bogaert, 2008). En nuestros casos, 2 de los 3 casos cumplen este postulado. Sin embargo, según Mohammed *et al.* (1992) citado en Bogaert (2008), vuelve a presentarse un aumento en la prevalencia en torno a los 15 años, como se observa en el caso 1, aunque esta paciente ya presentaba lesiones de tipo sarcoide por lo que se encuentra sobre la media de edad de presentación e interesaría saber cuándo presentó por primera vez lesiones de este tipo.

Sexo	Hembra	Macho	Macho (castrado)
------	--------	-------	------------------

En asnos se observa una predisposición al sarcoide en machos (Reid *et al.*, 1994; Reid and Gettinby, 1996, citado en Bogaert, 2008) y en équidos es más frecuente en machos castrados (Mohammed *et al.*, 1992, citado en Bogaert, 2008). En nuestros casos, 2 de 3 son machos, y solo 1 de estos 2 machos se encuentra castrado.

Raza	Silla Francés	Angloárabe	Mezcla de razas
------	---------------	------------	-----------------

No está descrita una predilección racial en el sarcoide (Vanderstraeten *et al.*, 2011, citado en van del Kolk y Veldhuis, 2012), y esto concuerda con 2 de los 3 casos. Sin embargo, según Angelos *et al.*, 1988, citado en Taylor, 2012, mencionan en cambio que razas tales como la Árabe tienen mayor prevalencia, lo que tendría concordancia parcial (ya que no es 100% Árabe) con la raza del caso 2.

Múltiples sarcoides	Sí	Sí	Sí
---------------------	----	----	----

Según Knottenbelt *et al.* (2015), hasta un 84% de los équidos afectados presentan múltiples sarcoides. En los casos aquí tratados, el 100% mostraban múltiples sarcoides.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Forma clínica de la/s lesión/lesiones en las que se centra el caso clínico	Sarcoide Fibroblástico	Sarcoide Fibroblástico	-Sarcoide Fibroblástico (S.F) -Sarcoide Nodular (S.N)

El sarcoide fibroblástico es la forma más frecuente de presentación (Sant'Ana y Tostes, 2015), lo cual concuerda con todos los casos presentados.

Localización anatómica	Oreja	Extremidad	-S.F. zona ventral -S.N. extremidad
-------------------------------	-------	------------	--

Las zonas más comunes de localización de las lesiones tipo sarcoide son la cabeza y cuello (39%), seguido por las extremidades (35%) y vientre (26%) (Miller y Campbell, 1982; Sullins et al., 1986; Knottenbelt y Kelly, 2000, citado en Taylor, 2012).

En los casos tratados, el 2 de 3 mostraban lesiones de tipo sarcoide en extremidades. Las extremidades son zonas expuestas a traumas frecuentes, por lo que la cicatrización se ve dificultada y además los traumas constantes estimulan la proliferación de las lesiones de tipo sarcoide (Knottenbelt, 2008). Los sarcoides nodulares suelen ubicarse en la zona inguinal (Knottenbelt *et al.*, 2015) (en el caso 3 una de las lesiones se encuentra en la zona interna de la extremidad posterior, cercano a la zona inguinal). Los sarcoides fibroblásticos también suelen ubicarse en la zona inguinal, así como en la parte distal de las extremidades (Reed et al., 2004; Yuan et al., 2011, citado en Escoto, 2015). Son comunes en zonas de roce frecuente o traumas constantes cuando existen otros sarcoides en una zona anatómica distinta (Knottenbelt, 2008).

Tiempo de evolución	2 años	6 meses	2 meses
Tamaño (diámetro)	10 cm	10 cm	Ambas lesiones < 5 cm
Recidiva	Sí	Sí	Se desconoce

Se asocia el tamaño al tiempo de evolución. A más tiempo de evolución, peor pronóstico y más deterioro de la condición general del paciente (Knottenbelt, 2008). La forma fibroblástica es muy infiltrativa (Knottenbelt, 2008) y es lógico pensar que a mayor tiempo de evolución habrá mayor infiltración (lo cual explicaría las recidivas). También, a mayor tamaño, el tratamiento se vuelve más difícil (Knottenbelt, 2008).

Hábitat	Se desconoce	Se desconoce	Vive en contacto con bóvidos y otros équidos
----------------	--------------	--------------	--

Posibles vías de transmisión incluyen el contacto con bóvidos y équidos afectados con BPV, así como con artrópodos que actúen como vectores del BPV (Bogaert, 2008). De esto solo se tiene constancia en el caso 3.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Tratamiento	Terapia combinada: remoción quirúrgica, aplicación de Cisplatino y AW4 LUDES	Terapia combinada: remoción quirúrgica, aplicación de Cisplatino, Imiquimod (Aldara®) y AW4 LUDES	Terapia combinada: exéresis con bisturí eléctrico, implantación autóloga, aplicación de Aciclovir

En los casos 1 y 2 sería interesante saber el método quirúrgico que se llevó a cabo y como no se encuentra indicado se presupone que fue mediante escisión quirúrgica tradicional (con bisturí). Ya que ambas lesiones se encontraban en zonas que no permitían márgenes amplios (en el caso 1 la oreja, zona que no permite márgenes amplios por motivos estéticos y/o funcionales, y en el caso 2 la zona distal de la extremidad, zona que tampoco permite márgenes profundos). Un margen amplio que evitara recidivas sería uno de 2-3 cm, pero con márgenes de 1.5 cm sólo se asegura un 65-70% de éxito (Knottenbelt *et al.*, 2015). La recurrencia tras escisión con bisturí es de 50-80% de los casos (Knottenbelt *et al.*, 2015). La oreja es una zona muy irrigada por lo que aumenta la posibilidad de recidiva tras escisión con márgenes pequeños, y la extremidad es una zona expuesta a traumas (ya comentado en el apartado de localización anatómica). En cuanto a la aplicación de fármacos locales, los tumores de presentación temprana son más sensibles a estos ya que hay menores células tumorales que eliminar, y mientras más tiempo pasa, las células tumorales van mutando y volviéndose más resistentes al tratamiento, por lo que cuando la quimioterapia no logra llegar al centro del tumor, se podría recurrir a métodos alternativos de destrucción celular, tales como hipertermia (Knottenbelt *et al.*, 2015). A todo esto se debe sumar que la progresión del sarcoide equino es notoriamente impredecible y escoger un tratamiento adecuado es un reto (Berruex *et al.*, 2016).

En el caso 3, se destaca el tratamiento aplicado (implantación autóloga, protocolo Epsy), cuyo resultado aún está por ser evaluado. Esta terapia se está realizando cada vez con mayor frecuencia en España y resulta rápida y fácil de realizar tanto en clínica hospitalaria como en clínica de campo. Sería interesante llevar un control de la tasa de éxito de este tipo de tratamiento cada vez que fuera realizado (en función al porcentaje de recidiva de la/s lesión/ lesiones tratada/s). Sin embargo, se debe destacar que el tratamiento aplicado no solo fue implantación autóloga sino que se realizó la combinación de varias terapias. Todo esto hace que el resultado obtenido no sea el mismo que si solo se hubiese realizado implantación autóloga. Además, el veterinario puede indicar la administración de un tratamiento, pero dicho tratamiento puede depender de terceros, por lo que no es posible comprobar si se ha realizado correctamente la aplicación de dicho tratamiento o no, lo que incidirá en la tasa de éxito y como siempre, aumentará el número de variables en torno al resultado de los tratamientos administrados y sus tasas de efectividad.

Propongo una ficha clínica que permitiría estandarizar la obtención de datos y entregaría resultados más concretos (idealmente, con los datos obtenidos se podrían realizar estudios estadísticos), siendo de posible utilidad para estudios posteriores sobre sarcoide equino.

Conclusiones

1. El sarcoide equino afecta principalmente a machos menores de 4 años, y según la información práctica recopilada, especialmente a équidos que viven cerca de bóvidos. Los traumas serían un factor predisponente.
2. En relación con la etiología, es inducido por un BPV, el cual muta y se adapta al hospedador equino (es necesaria una predisposición genética), dando como resultado una variante equina de BPV. Es por lo tanto una infección que comienza como interespecie pero que, una vez instaurada en un individuo susceptible, pasa a ser intraespecie. El contagio parece ser siempre de tipo indirecto mediante fómites y artrópodos.
3. En cuanto a las formas clínicas (presentación macroscópica) existen 6, las cuales, descritas por orden de incidencia, serían: fibroblástica, verrugosa, nodular, mixta, maligna y oculta (siendo estas 2 últimas descritas como las menos frecuentes).
4. Se debe realizar un correcto diagnóstico diferencial (DD) tanto de la forma clínica como de la presentación histopatológica, siendo la biopsia escisional la forma de diagnóstico más recomendada cuando la forma clínica es poco clara o en ciertos casos de lesiones perioculares. Hoy en día, aún no se han encontrado métodos fiables para valorar si habrá o no recidiva.
5. Es importante la detección a tiempo y observar antes de decidir tratar y cómo tratar, para determinar con esto un tratamiento adecuado a cada forma clínica (tipo y subtipo). No existe una sola terapia, por lo que esta variará en función de distintos factores, lo cual otorga una amplia posibilidad de resultados. Se concluye que el mejor tratamiento es aquel que combina varios tipos de terapias.
6. Reformulo lo expuesto en un principio (en el resumen de la propuesta de este trabajo de fin de grado). El cáncer en équidos no tiene una prevalencia alta, sin embargo, la incidencia real se desconoce debido a la falta de información precisa.
7. Propongo como posible abordaje a nivel general no tener en el mismo recinto a équidos y bóvidos, para evitar el contagio inter especie. También propongo aislar (hasta que el sarcoide fuese extirpado) al primer équido de una manada que presente lesiones compatibles de tipo sarcoide, para evitar el contagio intra especie, y tratar esta enfermedad con las precauciones de cualquier enfermedad infecto contagiosa.
8. Ya que en la realidad práctica no existe la especialidad en oncología equina y tampoco una compilación minuciosa de datos, sería muy interesante crear una forma de registro de la información, la cual podría ser recopilada por cualquier clínico.
9. Propongo una ficha clínica tipo (adjunta como Anexo), la cual posteriormente se introduciría en una base de datos, con el fin de estandarizar la información obtenida y sacar conclusiones más concretas en relación a las incógnitas en torno esta patología.

Conclusions

1. The equine sarcoid mainly affects males under 4 years of age, and, according to the practical information gathered, especially equines living close to bovines. Traumas would be a predisposing factor.
2. Regarding the aetiology, it is induced by BPV, which mutates and adapts to the equine host (a genetic predisposition is necessary), resulting in an equine variant of BPV. It is therefore an infection that begins as inter-species but it becomes intra-species once established in a susceptible individual. The contagion seems to be always indirect through fomites and arthropods.
3. Regarding the clinical forms (macroscopic presentation), there are 6 types which, described by order of incidence, would be: fibroblastic, verrucous, nodular, mixed, malignant and occult.
4. A correct differential diagnosis (DD) of both the clinical form and the histopathological presentation should be performed, with excisional biopsy being the most recommended form of diagnosis when the clinical form is unclear or in certain cases of periocular lesions. Today, reliable methods have not yet been identified to assess whether or not there will be recurrence.
5. Early detection and observation before deciding to treat and how to treat is crucial to determine appropriate treatment for each clinical form (type and subtype). There is no single therapy, it varies depending upon a number of different factors, which creates a wide possibility of results. It concludes that the best treatment is one that combines several types of therapies.
6. I reformulate what was stated at the beginning (in the abstract of the proposal for this Bachelor's Degree Final Project). Equine cancer does not have a high prevalence, however, the actual incidence is unknown due to the lack of accurate information.
7. I propose as a possible approach at a global level not to have equines and bovines in the same area in order to avoid inter-species contagion. I also propose to isolate (until sarcoid is removed) the first equid of a herd that presents compatible lesions of sarcoid considerations, to avoid intra-species contagion, and to treat this disease with the precautions of any infectious contagious disease.
8. Since in the practical reality there is no specialization in equine oncology, and neither a meticulous compilation of data, it would be very interesting to create a form of information registration, which could be collected by any clinician.
9. I propose a model clinical record (annexed hereto), which would later be entered into a database to standardise the information obtained and draw more concrete conclusions in relation to the unknowns surrounding this pathology.

Valoración personal

En relación a la metodología de trabajo he aprendido a cómo realizar la búsqueda de fuentes de información recientes, a la utilización de nueva terminología científica y a interpretar y resumir tanto la información bibliográfica encontrada como la relacionada a los casos clínicos.

En cuanto al tema tratado, he aprendido que el tema debe respetar un tiempo de maduración, es decir, una idea inicial es la expuesta en el resumen de la propuesta, pero dicha idea inicial puede ir madurando (e incluso modificarse) conforme se va encontrando información actualizada.

En más de una ocasión encontré controversias sobre un mismo tema, lo cual me hizo recordar que la biología y todo estudio relacionado a seres vivos muchas veces no entrega resultados absolutos, ya que dichos estudios están sujetos a numerosas variables. Como aprendizaje de esto obtengo que es enriquecedor buscar más de una fuente de información y leer a más de un autor, con el fin de contrastar distintos puntos de vista y así tener una visión más global, aunque siempre debo otorgar a los expertos en un tema la importancia que merecen.

En el caso de sarcoide equino, Derek Knottenbelt sería el experto en cuestión, y es por eso que en muchas ocasiones he acudido a dicho autor.

Mi aprendizaje de este trabajo queda plasmado en las conclusiones, que son reflejo de la maduración de la información extraída.

Bibliografía

- Abel-Reichwald, H. *et al.* (2016). Epidemiologic analysis of a sarcoid outbreak involving 12 of 111 donkeys in Northern Italy. *Veterinary Microbiology* 196: 85-92. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.10.021
- Brandt, S. (2016). Immune response to bovine papillomavirus type 1 in equine sarcoid. *The Veterinary Journal*, 216: 107-108. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.07.012
- Brandt, S. (2008). Peripheral blood mononuclear cells represent a reservoir of bovine papillomavirus DNA in sarcoid-affected equines. *Journal of General Virology*, 89: 1390-1395. DOI: 10.1099/vir.0.83568-0
- Berruex, F. *et al.* (2016). Clinical course of sarcoids in 61 Frances-Montagnes horses over 5-7 year period. *The Veterinary Quarterly Journal*, 36 (4): 189-196. DOI: 10.1080/01652176.2016.1204483
- Bogaert, L. *et al.* (2011). Molecular and immunohistochemical distinction of equine sarcoid from schwannoma. *Veterinary Pathology Journal*, 48 (3): 737-741. DOI: 10.1177/0300985810377070
- Bogaert, L. *et al.* (2008). Equine sarcoids - Part 2: current treatment modalities. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78. Recuperado de: <https://biblio.ugent.be/publication/671294/file/706816.pdf>
- Carr, E. (2013). *Proceedings of the Annual Resort Symposium of the American Association of Equine Practitioners AAEP*. Oranjestad, Aruba, Netherlands Antilles. Recuperado de: www.ivis.org
- Compston, P. *et al.* (2016). Laser surgery as a treatment for histologically confirmed sarcoids in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 48: 451-456. DOI: 10.1111/evj.12456
- Elce, Y. y Green, E., The Ohio State University, Veterinary Continuing Education, College of Veterinary Medicine (2008). Equine Sarcoids. Recuperado de: <https://vet.osu.edu/assets/pdf/hospital/equineFarmAnimals/equine/articles/2008/sarcoids.pdf>
- Escoto, J., Universidad de Zaragoza (2015). Trabajo de fin de Grado: El Sarcoide Equino. Recuperado de: <https://zaguan.unizar.es/record/32321?ln=es>
- Epsy, B. (2008). *Proceedings of the 54th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners AAEP*. San Diego, California. Recuperado de www.ivis.org
- Gill, V., *et al.* (2008). Use of imiquimod 5% cream (Aldara™) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002–2005). *Veterinary and Comparative Oncology*. 6 (1), 55-64. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2007.00144.x
- Hainisch, E., *et al.* (2017). Potential of a BPV L1 VLP vaccine to prevent BPV1- or BPV2-induced pseudo-sarcoid formation and safety and immunogenicity of EcPV2 L1 VLPs in horse. *Journal of Genetic Virology*, 98 (2), 230-241. DOI: 10.1099/jgv.0.000673
- Harnacker, J. *et al.* (2017). Type-specific L1 virus-like particle-mediated protection of horses from experimental bovine papillomavirus 1-induced pseudo-sarcoid formation is long-lasting. *Journal of Genetic Virology*, 98 (6), 1329-1333. DOI: 10.1099/jgv.0.000791
- Klopfleisch, R. (editor) (2016). *Veterinary Oncology: A Short Textbook*. Springer, Edición ilustrada. Páginas consultadas 90-98. ISBN 3319411241, 9783319411248
- Knottenbelt, D. *et al.* (2015). *Clinical Equine Oncology*. Elsevier. Páginas consultadas 7-10, 203-217. ISBN 9780702042669
- Knottenbelt, D. (2009). *Pascoe's Principles and Practices of Equine Dermatology*. Elsevier, Segunda edición. Páginas consultadas 67, 114-126, 378-406. ISBN 978-0-7020-2881-6

- Knottenbelt, D. (2008). *Proceedings of the 10th International Congress of World Equine Veterinary Association*. Moscow, Russia. Recuperado de: www.ivis.org
- Knottenbelt, D. (2008). *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference y Congreso Nacional AVEPA*. Barcelona, España. Recuperado de: www.ivis.org
- Martínez de Merlo, E. (2012). Introducción al diagnóstico en oncología equina. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 6 (2). Recuperado de: <http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/40086/0>
- Meuten, D. (2002). *Tumors in Domestic Animals*, Cuarta Edición. Páginas consultadas 3-21, 88-89. ISBN 978-0-8138-2652-3
- Moulton, J. (1990). *Tumors in Domestic Animals*, Tercera Edición. Páginas consultadas 27-30. ISBN 0-520-05818-6
- Pinheiro, R. *et al.* (2017). Papillomaviruses: a systematic review. *Genetics and Molecular Biology*, 40 (1): 1-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0128>
- Quinn, G. (2003). Skin tumours in the horse: clinical presentation and management. *In Practice*, 25, 476-483. DOI 10.1136/inpract.25.8.476
- Rothacker, C. *et al.* (2015). Autologous vaccination for the treatment of equine sarcoids: 18 cases (2009–2014). *The Canadian Veterinary Journal*, 56 (7): 709–714. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Sant’Ana, R. y Tostes, R. (2015). Aspectos clínicos, Anatomo-Patológicos e Epidemiológicos do Sarcóide Equino - Estudio de 30 Casos. *Archives of Veterinary Science*, 20 (2): 64-75. Recuperado de: <https://www.researchgate.net>
- Scott, D. *et al.* (2003). *Equine Dermatology*. Saunders Elsevier. Páginas consultadas 698-731. ISBN 0-7216-2571-1
- Stadler, S. *et al.* (2011). Successful treatment of equine sarcoids by topical Aciclovir application. *Veterinary Record*, 168-187. DOI: 10.1136/vr.c5430
- Taylor, S. y Haldorson, G. (2012). A review of equine sarcoid. *Equine Veterinary Educ*, 25 (4) 210-216. DOI: 10.1111/j.2042-3292.2012.00411.x
- Taylor, S. *et al.* (2015). Lack of Correlation Between Papillomaviral DNA in Surgical Margins and Recurrence of Equine Sarcoids. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34: 722-725. DOI: 10.1016/j.jevs.2013.12.012
- Tozon, N. *et al.* (2016). Electrochemotherapy as a single or adjuvant treatment to surgery of cutaneous sarcoid tumours in horses: a 31-case retrospective study. *Veterinary record*. DOI: 10.1136/vr.103867
- Vázquez, A. y Adrados, P. (2013). Tratamiento con Injerto Autólogo de Sarcoide Inactivado (Autovacuna). EQUISAN Veterinaria Equina Integral. Recuperado de: equisan.com
- van del Kolk, JH y Veldhuis, EJB (2012). *Infectious Diseases of the Horse: Diagnosis, pathology, management, and public health*. Manson Publishing. Páginas consultadas: 134-137. ISBN 978-1-84076-165-8
- Vindas, R. *et al.* (2013). Tratamiento de sarcoide equino: Reporte de cuatro casos clínicos. *Rev. Ciencias Veterinarias*, 31 (2): 59-68. Recuperado de: www.revistas.una.ac.cr/index.php/veterinaria/article/download/6863/7035
- Wilson, A. *et al.* (2012). Characterisation of early and late bovine papillomavirus protein expression in equine sarcoids. *Veterinary Microbiology*, 162: 369-380. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.10.010
- Wobeser, B. (2017). Making the Diagnosis: Equine Sarcoid. *Veterinary Pathology*, 54 (1): 9-10. DOI: 10.1177/0300985816664793

No citada por nombre de autor: Dick Vet Equine Hospital, Universidad de Edimburgo (2016). Sarcoid fact sheet. Recuperado de: <http://www.ed.ac.uk/vet/services/equine-services/practice/fact-sheets>

Sarcoide equino

Ficha clínica para posterior introducción en base de datos. Cada lesión requiere una ficha.

Número de ficha : _____

(este número será asignado al introducir esta información en la base de datos)

Fecha de tratamiento:

Desde dd/mm/aaaa

Hasta dd/mm/aaaa

1. Identificación del équido afectado (número de microchip): _____

2. Especie/Raza: _____

3. Localidad explotación (provincia/país): _____

4. Edad:

- ☐ < 4 años
- ☐ 4 - 6 años
- ☐ > 6 años

5. Sexo:

- ☐ Hembra
- ☐ Macho

6. Castrado:

- ☐ SI
- ☐ NO

7. Convive con bóvidos:

- ☐ SI
- ☐ NO

8. Existe alguna explotación con bóvidos en las cercanías:

- ☐ SI
- ☐ NO

9. Si la respuesta a la pregunta 8 fue SI, a cuántos kilómetros se encuentra dicha explotación. Si la respuesta fue NO, pase a la pregunta 10.

- ☐ < de 1 km
- ☐ 1 - 5 km
- ☐ 5 - 10 km
- ☐ > de 10 km

10. El paciente ha presentado lesiones de tipo sarcoide anteriormente:

- ☐ SI
- ☐ NO

11. Si la lesión actual es recidiva de una lesión ya tratada, responder las siguientes preguntas (si la respuesta es NO, pase a la pregunta número 12):

11.1) Indicar qué número de tratamiento es el actual:

- ☐ Segundo
- ☐ Tercero
- ☐ Cuarto o superior

11.2) Especificar cuánto tiempo ha tardado en recidivar:

- ☐ < de 1 mes
- ☐ 1 - 3 meses
- ☐ 3 - 6 meses
- ☐ > 6 meses

11.3) Si se conoce, introducir el número de ficha de la lesión anterior (sobre la cual ha recidivado):

Número de ficha: _____

12. Antecedentes de los antepasados (si presentaron lesiones de tipo sarcoide):

PADRES

- ☐ SI
- ☐ NO
- ☐ SE DESCONOCE

ABUELOS

- ☐ SI
- ☐ NO
- ☐ SE DESCONOCE

13. El équido afectado vive con otros équidos o ha estado en contacto con otros équidos:

- ☐ SI
- ☐ NO

14. Dichos équidos, presentaban lesiones de tipo sarcoide:

- ☐ SI
- ☐ NO
- ☐ SE DESCONOCE

15. El équido afectado ha compartido fómites con otros équidos (material ecuestre, etc):

- ☐ SI
- ☐ NO
- ☐ SE DESCONOCE

16. Forma clínica:

- | | |
|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fibroblástica | <input type="checkbox"/> Verrugosa |
| <input type="checkbox"/> Nodular | <input type="checkbox"/> Oculta |
| <input type="checkbox"/> Mixta | <input type="checkbox"/> Maligna |
| <input type="checkbox"/> SE DESCONOCE | |

17. Tamaño aproximado de la lesión (se mide el lado más largo):

- ☐ < 1 cm de diámetro
- ☐ 1 cm - 5 cm de diámetro
- ☐ 5 cm - 10 cm de diámetro
- ☐ > 10 cm de diámetro

18. Zona anatómica en la que presenta la lesión:

- | | | | |
|---|---------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oreja | <input type="checkbox"/> Cuello | <input type="checkbox"/> Zona ventral | <input type="checkbox"/> Otra zona |
| <input type="checkbox"/> Zona periocular | <input type="checkbox"/> Tronco | <input type="checkbox"/> Zona inguinal | |
| <input type="checkbox"/> Otra zona de la cabeza | <input type="checkbox"/> Axilas | <input type="checkbox"/> Extremidades | |

19. Presenta traumatismos en la lesión o cercanos a la lesión:

- ☐ SI
- ☐ NO

20. La lesión se encuentra en una zona de roce constante (con la silla, por ejemplo) o es susceptible a traumas frecuentes:

- ☐ SI
- ☐ NO

21. Presenta otro tipo de lesiones de tipo tumorales (ceranos o no a la lesión de tipo sarcoide):

- ☐ SI
- ☐ NO

22. Tiempo de evolución de la lesión antes de ser tratada:

- ☐ < 1 mes
- ☐ 1 - 3 meses
- ☐ 3 - 6 meses
- ☐ > 6 meses

23. Tratamiento administrado (es posible marcar más de una terapia):

Cirugía (especificar):

- ☐ Cirugía tradicional
- ☐ Cirugía con bisturí eléctrico
- ☐ Criocirugía
- ☐ Cirugía con láser

Aplicación de fármacos locales (especificar):

- ☐ 5-Fluorouracilo de uso tópico
- ☐ 5-Fluorouracilo de uso intralesional
- ☐ AW4-LUDES
- ☐ Cisplatino
- ☐ Aciclovir
- ☐ Imiquimod (Aldara ®)

☐ Inyección con BCG (Bacilos Calmette-Guerin)

☐ Autovacuna (protocolo Marais y Page)

☐ Implantación autóloga (protocolo Epsy)

☐ Electroquimioterapia

☐ Braquiterapia

☐ Otro tratamiento (rellenar pregunta 25)

24. El tratamiento siempre fue administrado por un clínico (veterinario o auxiliar veterinario), o también dependió de terceros (tales como el dueño del équido afectado, mozo de cuadra, etc):

- ☐ Siempre un clínico
- ☐ Dependió de terceros

25. Especificar el/los tratamientos administrados (solo en caso de no estar listados en la pregunta 23):

Equine sarcoid

Clinical record for later introduction in database. Each lesion requires a record sheet.

Record number : _____

(this number will be assigned when entering this information in the database)

Date of treatment:

From mm/dd/yyyy

To mm/dd/yyyy

1. ID of the affected equid (microchip number): _____

2. Species / Breed: _____

3. Location (province / country): _____

4. Age:

- ☐ < 4 years
- ☐ 4 - 6 years
- ☐ > 6 years

5. Sex:

- ☐ Female
- ☐ Male
- ☐ Gelding

6. Live with bovines:

- ☐ YES
- ☐ NO

7. There is any farm with bovines in the near surroundings:

- ☐ YES
- ☐ NO

8. If the answer to question 7 was YES, how many kilometres away is the farm. If the answer was NO, go to question 9.

- ☐ < 1 km
- ☐ 1 - 5 km
- ☐ 5 - 10 km
- ☐ > 10 km

9. The patient presented with sarcoid-like lesions before:

- ☐ YES
- ☐ NO

10. If the current lesion is a recurrence of an already treated lesion, answer the following questions (if the answer is NO, go to question 11):

10.1) Indicate what number of treatment is the current one:

- ☐ Second
- ☐ Third
- ☐ Fourth or higher

10.2) Specify how long it has taken to relapse:

- ☐ < 1 month
- ☐ 1 - 3 months
- ☐ 3 - 6 months
- ☐ > 6 months

10.3) If known, enter the record number of the previous lesion (on which it has relapsed):

Record number: _____

11. Background of the ancestors (if they presented sarcoid-like lesions):

PARENTS

- ☐ YES
- ☐ NO
- ☐ UNKNOWN

GRANDPARENTS

- ☐ YES
- ☐ NO
- ☐ UNKNOWN

12. The affected equine lives with other equines or has been in contact with other equines:

- ☐ YES
- ☐ NO

13. Those equines presented with sarcoid-like lesions:

- ☐ YES
- ☐ NO
- ☐ UNKNOWN

14. The affected equid has shared fomites with other equines (equestrian equipment, etc.):

- ☐ YES
- ☐ NO
- ☐ UNKNOWN

15. Clinical presentation

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Fibroblastic | <input type="checkbox"/> Verrucous |
| <input type="checkbox"/> Nodular | <input type="checkbox"/> Occult |
| <input type="checkbox"/> Mixed | <input type="checkbox"/> Malignant |
| <input type="checkbox"/> UNKNOWN | |

16. Approximate size of the lesion (the longest side is measured):

- ☐ < 1 cm de diameter
- ☐ 1 cm - 5 cm de diameter
- ☐ 5 cm - 10 cm de diameter
- ☐ > 10 cm de diameter

17. Anatomical location of the lesion:

- | | | | |
|---|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ear | <input type="checkbox"/> Neck | <input type="checkbox"/> Ventral region | <input type="checkbox"/> Other Area |
| <input type="checkbox"/> Periocular region | <input type="checkbox"/> Trunk | <input type="checkbox"/> Inguinal region | |
| <input type="checkbox"/> Another area of the head | <input type="checkbox"/> Armpits | <input type="checkbox"/> Legs | |

18. Has trauma on the lesion or in the area near the lesion:

- ☐ YES
- ☐ NO

19. The lesion is in a constant friction area (e.g., by the saddle) or is susceptible to frequent trauma:

- ☐ YES
- ☐ NO

20. Presents with another type of tumour-like lesions (close or not to the sarcoid-like lesion):

- ☐ YES
- ☐ NO

21. Progression time of the lesion before being treated:

- ☐ < 1 month
- ☐ 1 - 3 months
- ☐ 3 - 6 months
- ☐ > 6 months

22. Treatment received (it is possible to check more than one therapy):

Surgery (specify):

- ☐ Traditional surgery
- ☐ Surgery with electric scalpel
- ☐ Cryosurgery
- ☐ Laser surgery

Application of local drugs (specify):

- ☐ Topical 5-Fluorouracil
- ☐ Intralesional 5-Fluorouracil
- ☐ AW4-LUDES
- ☐ Cisplatin
- ☐ Acyclovir
- ☐ Imiquimod (Aldara®)

☐ Injection with BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

☐ Auto-vaccine (Marais & Page protocol)

☐ Autologous implantation (Epsy protocol)

☐ Electrochemotherapy

☐ Brachytherapy

☐ Other treatment(s) (fill in question 24)

23. Treatment was always administered by a clinician (veterinarian or veterinary assistant), or it was also dependent on third parties (such as the owner of the affected equine, groom, etc.):

- ☐ Always a clinician
- ☐ It depended on third parties

24. Specify the treatment(s) administered (only if it is not listed in question 22):