

ANATOMIA PATOLOGICA

Metastasi cardiache dell'adenocarcinoma polmonare degli ovini: indagini personali

RIASSUNTO

Gli autori, dopo una rassegna bibliografica, descrivono macroscopicamente ed istologicamente i reperti riscontrati in quattro casi di adenomatosi polmonare ovina con metastasi miocardiche. I polmoni di tutti gli animali si presentavano aumentati di consistenza, con noduli bianco-grigiastri protudenti. Nel miocardio erano presenti piccoli noduli biancastri. Le ricerche istopatologiche hanno permesso di confermare la diagnosi macroscopica di adenomatosi polmonare riscontrando proliferazioni di cellule alveolari di aspetto papilliforme separate da scarso stroma interstiziale. Nel miocardio queste proliferazioni cellulari erano circondate da tessuto connettivo fibroso o direttamente immerse nel miocardio. Le osservazioni compiute confermano come l'adenomatosi polmonare degli ovini sia una neoplasia maligna trasmissibile che può essere un buon modello animale per lo studio dei tumori ad eziologia virale.

Parole chiave: pecore, adenomatosi, cuore, metastasi.

SUMMARY
Cardiac metastasis of adenomatosis in sheep: personal investigations

The authors report, four cases of cardiac metastasis of pulmonary adenomatosis in sheep. Lungs of all animals showed focal to disseminated white consistent nodules. Small white neoformations were detected in myocardium too. Histopathology confirmed the diagnosis of pulmonary adenomatosis with cardiac involvement. The authors consider this malignant transmissible carcinoma as a good animal model to study the human tumours produced by viruses.

Keywords: sheep, adenomatosis, heart, metastasis.

Franco Guarda*, Elena Biasibetti***, Beatrice Brusa*, Sebastian Alessandro Mignacca**, Miriam Russo**, Vincenzo Di Marco**, Maria Teresa Capucchio***

*Centro di Referenza di Patologia Comparata Bruno Maria Zaini,

Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino

**Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia, Barcellona P.G. (Messina)

***Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino

Dopo la prima segnalazione dell'adenomatosi polmonare degli ovini nel 1891 in Germania da parte di Eber e di Hutcheon (1899) e contemporaneamente nel Sud Africa, la malattia si è diffusa praticamente in tutto il mondo, ad eccezione dell'Australia e della Nuova Zelanda (Verwoerd *et al.*, 1985).

Anche in Italia, l'adenomatosi polmonare o jaagsiekte è ben conosciuta; dopo le prime descrizioni di Romboli (1959) e di Carrara e Gasparini (1959), sono seguite numerose altre documentazioni dell'infezione, da parte di Ceretto e Deiana (1967), Guarda *et al.* (1984), Gula (1985), Saglia (1987), Cravero e Nervi (1992), Pittau *et al.* (1999) e Cubeddu *et al.* (2002). In Piemonte sembra che la malattia sia presente con un'incidenza variabile dall'8,7% allo 0,8% a seconda degli allevamenti considerati. In Sicilia è stata segnalata recentemente (Loria *et al.*, 2004; Monteverde *et al.*, 2004). La malattia è presente anche nei mufloni sardi (Sanna, 2001).

Nel 1899 Eber riconobbe la natura neoplastica dell'adenomatosi; mentre l'eziologia virale venne riconosciuta identificando particelle retrovirali nel tessuto tumorale con il microscopio elettronico da parte di Perk *et al.* (1971), e successivamente confermata da Perk *et al.* (1974) con l'evidenza biochimica e morfologica della presenza di un RNA virus oncogeno. La trasmissione dell'adenomatosi tramite estratti di polmone è stata dimostrata da Martin *et al.* (1976) e confermata poi da Perk (1982). Il genoma vira-

le è stato clonato e sequenziato suggerendo la sua appartenenza ai tipi B e D retrovirali. Il meccanismo della trasformazione neoplastica resta comunque non definito (Hecht *et al.*, 1996).

Ad oggi si può quindi affermare senza alcun dubbio che l'adenomatosi polmonare della pecora è una neoplasia trasmissibile di origine virale. Morfologicamente si tratta di un carcinoma bronchiolo-alveolare che origina dalle cellule alveolari di tipo II e dalle cellule di Clara (Lopez, 2007).

Se ormai la malattia nei suoi vari aspetti clinici, sperimentali e patologici è ben nota, non altrettanto bene si conosce il grado di malignità, la frequenza e la localizzazione delle eventuali metastasi. Sicuramente i linfonodi mediastinici e tracheo-bronchiali sono spesso sede di metastasi; mancano però indagini sistematiche sulla eventuale presenza di metastasi in altre sedi.

Nella tabella 1 vengono sintetizzate le metastasi sinora riconosciute in questa malattia in base alla bibliografia consultata.

Materiali e metodi

In base a quanto precedentemente esposto, gli autori hanno ritenuto interessante descrivere quattro casi di metastasi miocardiche riscontrate nell'adenomatosi polmonare ovina.

Gli animali oggetto della presente ricerca sono tre ovini adulti clinicamente silenti provenienti da allevamenti piemontesi ►►

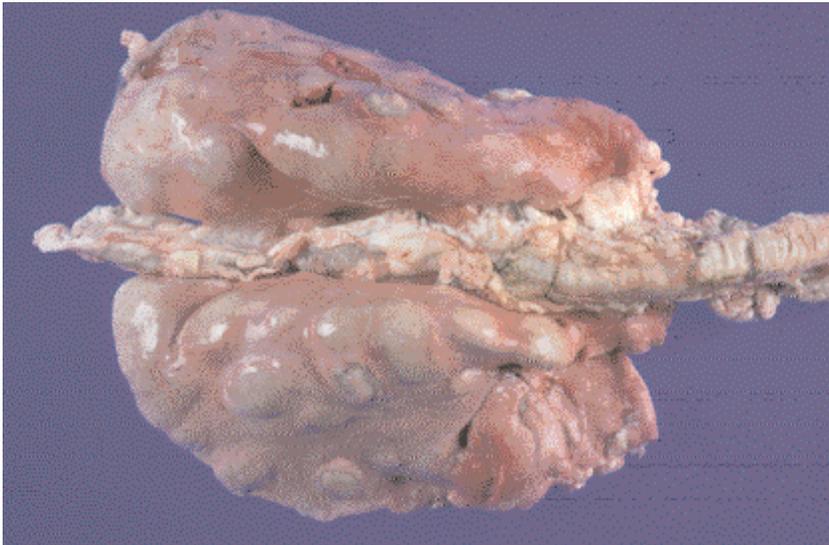


Foto 1. Ovino n. 2. Polmone. Numerosi noduli protudenti sulla superficie.

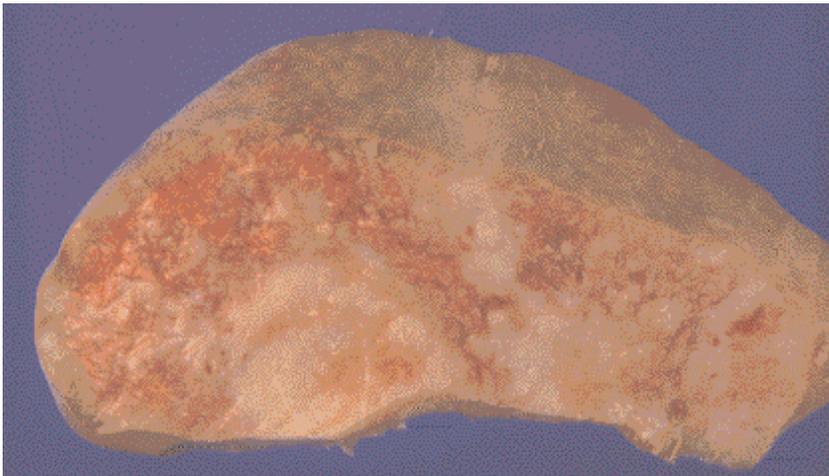


Foto 2. Ovino n. 2. Polmone. Sezione trasversale. Voluminose aree biancastre, lardacee di differenti dimensioni.

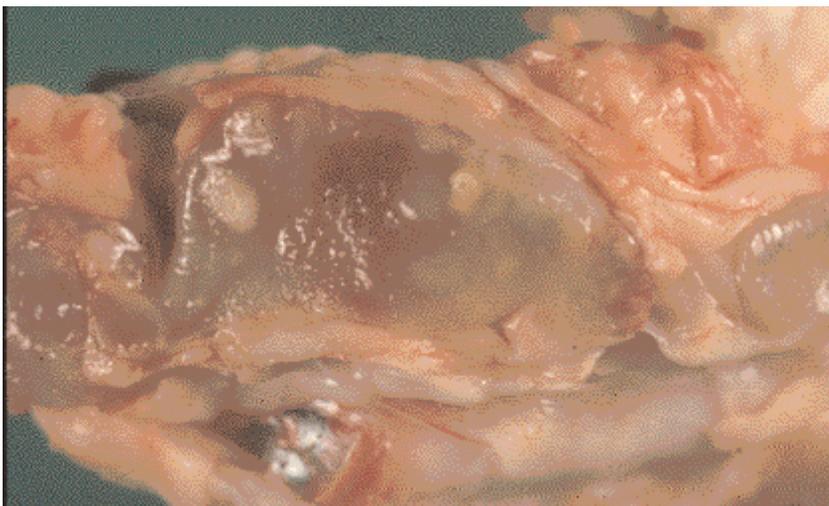


Foto 3. Ovino n. 2. Linfonodo mediastinico. Sezione trasversale. Multifocali noduli neoplastici biancastri a limiti piuttosto netti, in un organo visibilmente edematoso e iperemico.

e regolarmente macellati in un macello della provincia di Cuneo. Il quarto animale è un ariete di sei anni appartenente a un'azienda di 750 animali dell'entroterra siciliano. Quest'ultimo ovino aveva manifestato sintomatologia respiratoria, in progressivo aggravamento a partire dall'aprile 2010, caratterizzata da aumento della frequenza respiratoria dopo affaticamento, respiro superficiale e moderato, ma progressiva, dispnea con rari episodi di tosse. All'esame clinico del torace si riscontravano rumori polmonari affievoliti e presenza di versamento toracico nei quadranti inferiori. La frequenza cardiaca risultava aumentata. L'animale andava incontro a morte qualche giorno dopo, nonostante le condizioni generali permanessero buone.

Durante la visita *post mortem* dei primi tre ovini i polmoni, gli organi eventualmente coinvolti e il cuore degli animali sono stati sequestrati e inviati al Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino per la valutazione macroscopica e l'esecuzione dell'esame istopatologico.

Il quarto ovino è stato sottoposto ad esame necroscopico presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Barcellona (Me). Gli organi con lesioni macroscopicamente sospette sono stati inviati al Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino per la conferma istologica.

Risultati

Macroscopicamente si rilevava quanto segue.

1. Ovino n. 1

Polmone caratterizzato da numerosi, disseminati, noduli lardacei, aumentati di consistenza, protudenti sulla superficie. I linfonodi mediastinici apparivano diffusamente lardacei. Il fegato e il diaframma mostravano numerosi noduli biancastri a margini più o meno sfumati e talvolta con depressione centrale. Il miocardio presentava un nodulo simil-lardaceo del volume di 1cm circa nella parete del cuore sinistro.

2. Ovino n.2

Discrete condizioni di nutrizione. Polmone aumentato di peso. Presenza di noduli bianco-grigiastri di aspetto lardaceo, numerosi, disseminati, di consistenza dura, protudenti sulla superficie esterna del polmone (foto 1). Al taglio dell'orga-

no si notava come il parenchima fosse notevolmente infiltrato da un tessuto simil-sarcomatoso (foto 2). I linfonodi mediastinici erano ingrossati e al taglio si osservavano piccoli focolai biancastri, talora tra loro confluenti, a limiti piuttosto netti (foto 3).

Soltanto nel setto interventricolare del cuore si notava un piccolo nodulo di circa 0,2 cm di diametro, di colore biancastro.

3. Ovino n. 3

Il lobo diaframmatico del polmone sinistro era quasi interamente sostituito da una massa grigio biancastra che mostrava la tipica morfologia dell'adenoma (foto 4). L'intero polmone non collassava ed era aumentato di peso. Il linfonodo mediastinico posteriore, di colore bianco grigiastro e consistenza compatta, era ingrossato; al taglio presentava tre noduli, di cui uno del volume di circa 1 cm, e altri due del diametro di circa 0,5 cm, a limiti netti rispetto al tessuto linfonodale (foto 5).

Macroscopicamente nei muscoli scheletrici e negli altri organi non si rilevava nulla ad eccezione della parete del ventricolo sinistro, nel quale si notava un nodulo di circa 0,5 cm, biancastro, a limiti frastagliati rispetto al tessuto circostante.

4. Ovino n. 4

All'apertura del torace si apprezzava un copioso versamento siero-emorragico in cavità pleurica. Noduli di pochi millimetri di diametro, sessili e confluenti, di colore grigio-rosato, e corte e spesse lacinie rivestivano la superficie sierosa pleurica parietale e viscerale. Il polmone destro appariva congesto, mentre a sinistra, oltre alla congestione, si osservavano vaste aree di color grigiastro e di consistenza aumentata (foto 6). Il miocardio, e in particolar modo la superficie esterna dell'orecchietta sinistra, era ricoperto da numerosi piccoli noduli macroscopicamente simili per forma, dimensioni e colore a quelli riscontrati adesi alla superficie pleurica. I linfonodi prescapolari e quelli lombari si presentavano aumentati di volume e consistenza con alcuni noduli biancastri all'interno. Al taglio dei noduli polmonari si apprezzava una superficie di aspetto lardaceo.

Le ricerche istopatologiche sono state effettuate su diversi frammenti di polmone e sul miocardio in corrispondenza delle lesioni osservate.

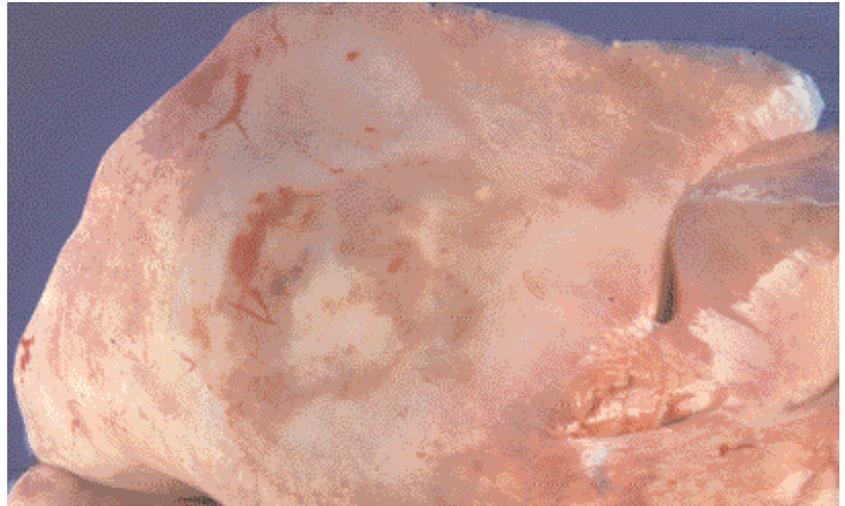


FOTO 4. Ovino n. 3. Polmone. Lobo diaframmatico quasi totalmente coinvolto dalle lesioni neoplastiche.



FOTO 5. Ovino n. 3. Linfonodo mediastinico posteriore. Focolai biancastri a limiti netti rispetto al tessuto linfonodale.



FOTO 6. Ovino n. 4. Polmone. Sezione trasversale. Lesioni neoplastiche di colore grigiastro e consistenza aumentata, in un organo diffusamente congesto.

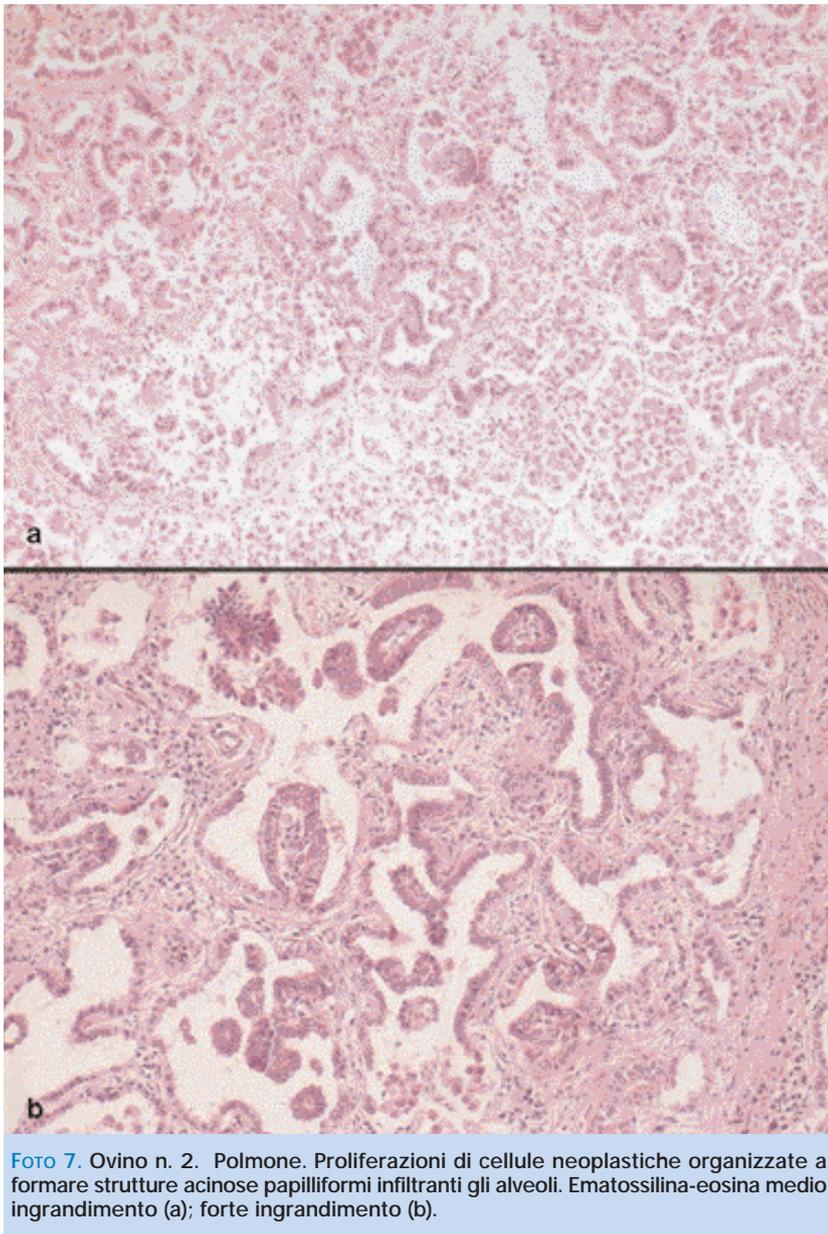


Foto 7. Ovino n. 2. Polmone. Proliferazioni di cellule neoplastiche organizzate a formare strutture acinose papilliformi infiltranti gli alveoli. Ematossilina-eosina medio ingrandimento (a); forte ingrandimento (b).

I rilievi istologici polmonari hanno permesso di confermare la diagnosi macroscopica di adenomatosi polmonare in tutti i casi. Erano infatti evidenti proliferazioni di cellule alveolari che formavano strutture acinose papilliformi infiltranti gli alveoli con formazioni digitiformi tali da colmare l'alveolo stesso, oppure da provocare dilatazioni alveolari molto irregolari (foto 7).

Le strutture neoplastiche erano costituite da cellule epiteliali, cuboidi o colonnari, generalmente monostratificate, con grossi nuclei, nucleoli multipli e citoplasma talvolta vacuolizzato.

Lo stroma interstiziale era scarso e delicato, anche se in talune parti appariva più denso e abbondante.

Nel miocardio del primo animale si osservavano numerosi lobuli o pseudo-lobuli, alcuni piccoli, altri piuttosto voluminosi, circondati da cellule cuboidi o cilindriche (foto 8). Del tutto simili apparivano le neoformazioni presenti nei linfonodi, nel diaframma e nel fegato.

Nel miocardio del secondo ovino si notavano piccole formazioni simil-alveolari rotondeggianti od oblunghe tappezzate da cellule epiteliali cuboidi simili a quelle alveolari. Tutte le neoformazioni osservate erano immerse e circondate da tessuto connettivo fibroso che le separava dal miocardio (foto 9a).

Nel terzo caso al contrario la neoformazione di cellule epiteliali formanti cavità similalveolari, erano immerse nel tessuto miocardio, circondate soltanto saltuariamente da sottili fibre collagene (foto 9b). Le formazioni alveolari avevano forme diverse, circolari, oblunghe o del tutto irregolari, ed erano composte da cellule cuboidi monostratificate o anche pluristratificate.

In alcuni punti si notavano linfociti e granulociti neutrofili indicativi di una reazione infiammatoria o di infezione secondaria.

Nel quarto animale caso le lesioni metastatiche al cuore apparivano disseminate e caratterizzate da proliferazioni di cellule epiteliali a mo' di rosette o di forma tubulare, circondate da estesa fibrosi del tessuto che le demarcava dal miocardio circostante. Alla periferia delle lesioni neoplastiche erano ben evidenti focolai di miocardite a sfondo necrotizzante.

Discussione e conclusioni

In base ai rilievi decritti in letteratura e ai risultati della presente ricerca si può affermare che l'adenomatosi polmonare non solo è una malattia infettiva e diffusiva, ma è anche una neoplasia a carattere maligno ovvero un carcinoma bronchiolo-alveolare con capacità di metastatizzare.

Molti sono i virus che provocano tumori maligni trasmissibili tanto negli animali, mammiferi, uccelli, rettili quanto nell'uomo. È sufficiente a questo proposito ricordare il primo esempio dimostrato nel 1911, quale il sarcoma di Rous del pollo.

I virus associati allo sviluppo di neoplasie appartengono a diverse famiglie quali *Papoviridae*, *Herpesviridae*, *Hepadnaviridae*, *Retroviridae*. Alcune di queste forme neoplastiche osservate negli animali possono essere considerate come validi modelli per lo studio delle relative patologie umane (Vail

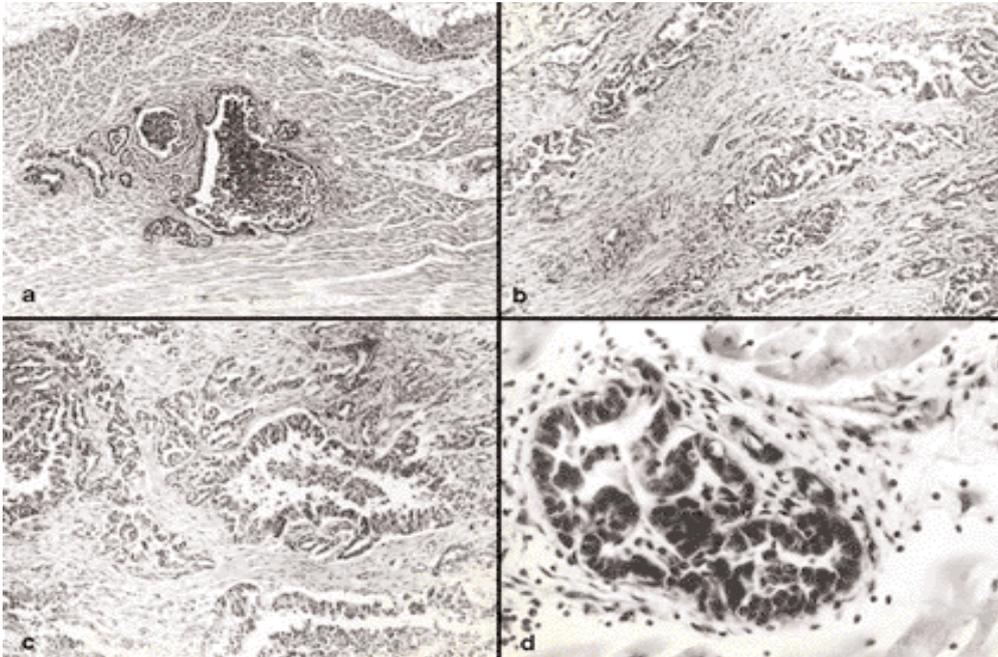


Foto 8. Cuore. Ovino n. 1. Cuore (a-b-c-d). Formazioni pseudo-lobulari di dimensioni variabili delimitate da cellule cuboidi o cilindriche circondate da minimo infiltrato infiammatorio linfocitario, immerse nel tessuto miocardico sano. Ematossilina-eosina.

TABELLA 1. Organi coinvolti da metastasi di adenomatosi polmonare ovina

Riferimenti bibliografici	Organi e numero di casi riportati
Aynaud (1926)	Linfonodi polmonari (1)
Paredes (1953)	Linfonodi polmonari (4)
Cuba-Caparò <i>et al.</i> (1961)	Linfonodi polmonari (3)
Enchev (1963)	Linfonodi polmonari (14) Fegato, milza, rene, cuore (1)
Stamp e Nisbet (1963)	Linfonodi polmonari (2)
Santiago – Luque (1963)	Linfonodi polmonari (4)
Markson e Terlecki (1964)	Linfonodi polmonari (1)
Mitrofanov (1964)	Linfonodi polmonari (2)
Martincic e Cvjetavonic (1967)	Linfonodi polmonari (2) Linfonodi meseraici (2)
Nobel <i>et al.</i> (1968)	Linfonodi polmonari (6) Mesentere e parete addominale, muscoli scheletrici, tessuto sottocutaneo (3)
Tustin (1969)	Linfonodi polmonari (2) Pleura parietale (2)
Wandera (1970)	Linfonodi polmonari (4)
Robetto <i>et al.</i> (2003)	Linfonodi polmonari (4) Fegato e cuore (2)

e MacEwen, 2000).

Per quanto riguarda l'adenomatosi polmonare degli ovini, è dimostrato che si tratta di un carcinoma bronchiolo-alveolare molto vicino e simile all'adenocarcinoma bronchiolo-alveolare dell'uomo, anche se in quest'ultimo non è mai stato dimostrato alcun

agente infettivo né alcuna forma di trasmissibilità (Mollo, 1992). Recentemente inoltre De las Heras *et al.* (2000) hanno identificato una proteina immunologicamente correlata all'adenomatosi ovina in alcuni tumori polmonari dell'uomo.

Al contrario di quanto avviene nell'uomo le

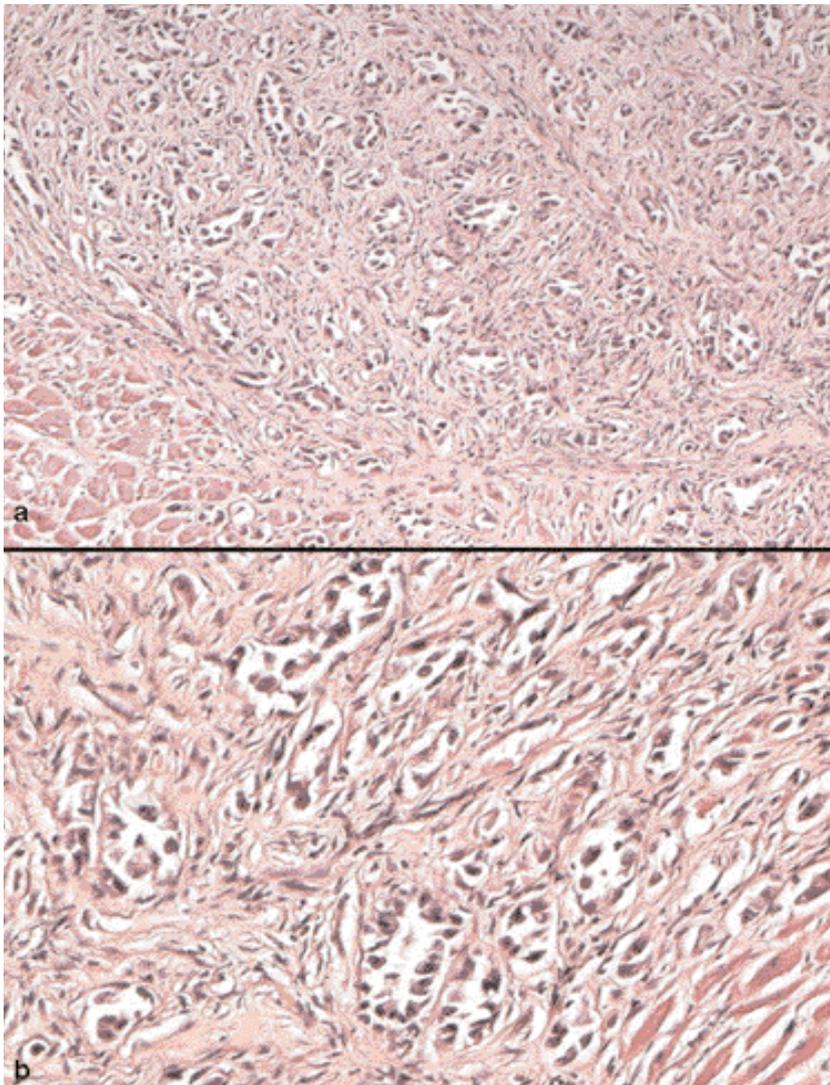


Foto 9. Cuore. Ovino n. 1 (a). Piccole formazioni simil-alveolari rotondeggianti tappezzate da cellule epiteliali cuboidi immerse e circondate da tessuto connettivo fibroso. Ematossilina-eosina, medio ingrandimento.
Ovino n. 2 (b). Neoformazioni di cellule epiteliali formanti cavitazioni simil-alveolari immerse nel tessuto miocardico. Ematossilina-eosina, forte ingrandimento

metastasi nell'ovino sembrano non essere molto comuni (Breeze e Wheeldon, 1979). Dalla bibliografia disponibile risultano comunque dati contrastanti. Infatti, in Islanda non sono mai state rinvenute metastasi, in Sud Africa risultano essere scarse, mentre in Israele se ne osserva un'alta incidenza (Verwoerd, 1990). Si tratta di un fenomeno difficile da spiegare, forse per la variazione della fase di sviluppo della neoplasia, del grado di immunità dell'animale oppure ancora dell'osservazione più o meno meticolosa all'atto ispettivo e/o necroscopico.

In ogni caso le metastasi nei linfonodi polmonari sono piuttosto frequenti, mentre negli altri organi sono scarsamente segnalate anche se sono state riportate in fegato, milza, rene, linfonodi meseraici, muscoli, diaframma, pleura e cuore (tabella 1).

Dal punto di vista ispettivo l'adenomatosi dell'ovino, rientra nella Direttiva europea 64/433 CEE del 26 giugno 1964 all'art. 5, paragrafo VII, riguardante i tumori, secondo la quale le relative carni sono dichiarate non idonee al consumo umano.

Secondo gli autori la frequenza dell'adenomatosi ovina, almeno in Italia, è sotto-stimata negli allevamenti e non viene sufficientemente presa in considerazione alla visita ispettiva al macello.

L'esame istopatologico rappresenta comunque ancora l'indagine indispensabile per la conferma diagnostica. ■



La bibliografia completa è disponibile sul sito: www.pointvet.it

Bibliografia

1-Aynaud M. Origin vermineuse du cancer pulmonaire de la brebis. C.R. Science Soc. Biol. Paris. 1926; vol. 95: pp. 1540.
2-Breeze R.G., Wheeldon E.B. Pulmonary adenomatosis. In: Andrews E.J., Ward B.C. e Altman N.H. (Eds) – Spontaneous animal models of human disease. Academic Press N.Y. 1979.
3-Carrara O., Gasparini G. Aspetti istopatologici dell'adenomatosi polmonare negli ovini. Atti Sisvet. 1959; vol. 8: pp. 450.
4-Ceretto F. e Deiana S. Adenomatosi polmonare enzootica degli ovini (Jaagziekte) in Sardegna. Atti Sisvet. 1967; vol. 21: pp. 606.
5-Cravero G.C., Nervi G. Carcinoma polmonare degli ovini e polmonite interstiziale linfocitaria nella pecora. Documenti Veterinari. 1992; vol. 1: pp. 49.
6-Cuba-Caparò A., de la Vega E. e Copaira M. Pulmonary adenomatosis of sheep- metastasi-

zing bronchiolar tumors. Am. J. Vet. Res. 1961; vol. 22: pp. 673.
7-Cubeddu T., Alberti A., Cuccurru C., Pittau M. Adenomatosi polmonare degli ovini- Diagnosi in vita. Summa. 2002; vol. 19, n. 6: pp. 15.
8-De las Heras M., Barsky S.H., Hasleton P., Wagner M., Larson E., Egan J., Ortin A., Gimenez-Mas J.A., Palmarini M., Sharp J.M. Evidence for a protein related immunologically to the Jaagziekte sheep retrovirus in some human lung tumours. Eur Respir J. 2000; vol. 16: pp. 330.
9-Eber A. Über multiple Adenombildung in der Lungen der Schafe. Z. Tiermed. 1899; vol. 3: pp. 161.
10-Enchev S. Malignant (metastasizing) forms of pulmonary adenomatosis (jaagziekte) in sheep. Iz. Vet. Inst. Zarazni, Sofia. 1963; vol. 9: pp. 19.
11-Guarda F., Valenza F., Costa R. Sulla patologia delle malattie polmonari da virus lenti negli

ovini. Summa. 1984; vol. 1, n. 2: pp. 95.
12-Gula M. Sulla frequenza e sulla patologia delle malattie lente da virus dei polmoni degli ovini. Tesi di Laurea, Torino. 1985.
13-Hecht S.J., Sharp J.M., Demartini J.C. Retroviral aetiopathogenesis of ovine pulmonary carcinoma: a critical appraisal. Brit Vet J. 1996; vol. 152: pp. 395.
14-Hutcheon D. (1891) – Reply to query n. 191 about jaagziekte or chronic catarrhal pneumonia – Agric. J. Cape Good Hope 4, 87
15-Lopez A. Respiratory System. In: Mc.Gavin e Zachary J. F (Eds). Pathologic Basis of Veterinary disease – IV ed., Mosby, St. Louis. 2007.
16-Loria, G.R., Monteverde, V., Ferrantelli, V., Chetta, M., Di Marco, P., Vazzana, I., Guercio, A. Small ruminant lentivirus infection (SRLV): un problema dimenticato. Atti del XIII Congresso SI-PAOC Siena 29/9- 2/10 2004: pag. 173.