

ASPECTOS PATOLOGICOS E HISTOLOGICOS DE LOS LINFOSARCOMAS EN DIFERENTES ESPECIES DOMESTICAS (*)

Por Bernardo Epstein⁽¹⁾, Mercedes Miranda⁽²⁾ y Florencio Ciprian⁽³⁾

RESUMEN

Se analizan los antecedentes de los linfomas en diferentes especies domésticas, destacando sus características y orígenes histopatológicos.

Se describen seis linfomas y linfosarcomas del perro y gato como casos comprobados en la clínica y estudiados histopatológicamente destacando su estructura citológica para cada caso individual en animales en los que se conocía su evolución.

Sobre casos bien identificados de linfomas del bovino se realizan los estudios histopatológicos correspondientes para clasificarlos por su tipo celular, destacando su arquitectura y caracteres macroscópicos anátomo-patológicos. De los 18 casos estudiados se realiza la ilustración macro y microscópica adecuada para ilustrar los procesos, con diferentes técnicas histopatológicas para elementos celulares y para la estructura reticular.

Se destaca la importancia de estos procesos confundibles con otros procesos, particularmente en el vacuno y su importancia con relación a la salud pública con sus vinculaciones con el cáncer y con las zoonosis por su presumible origen virósico. Se insinúa la conveniencia de reproducir experimentalmente estos procesos para su mejor conocimiento pato-inmunológico.

PATHOLOGY AND HISTOPATHOLOGY OF LIMPHOSARCOMAS FROM DIFFERENT DOMESTIC SPECIES

SUMMARY

The origins and characteristics of limphomas of different domestic species are studied.

(*) Trabajo realizado en la Cátedra de Patología General, Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Buenos Aires y "Centro de Oncología Experimental" del Instituto de Patología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.

(1) Doctor en Medicina Veterinaria, Profesor Titular de Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata y Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Buenos Aires. Director del Instituto de Patología.

(2) Doctora en Medicina Veterinaria, Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Patología General y Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Universidad Nacional de Buenos Aires.

(3) Doctor en Medicina Veterinaria, Profesor Adjunto de Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.

Six lymphomas and lymphosarcomas of cats and dogs found of the Clinic were studied microscopically, determining their cytological structure in each case, whose evolution was known.

The histopathology with suitable techniques of well identified lymphomas of cattle, was done looking for their classifications. Their architecture and macroscopic characters are reported. Macro and microphotographs were obtained from 18 cases studied; techniques for cytologic and reticular structures were used.

The importance of this kind of process is emphasized because of the possibility to confuse them, particularly in cattle, with granulomatous lesions of microbial origin. The problem is also related from a zoonosis and public health point of view with neoplasms of viral origin. The convenience of reproducing the picture for a better knowledge of its patho-immunology, is insinuated.

ANTECEDENTES

Linfomas en las Diferentes Especies

En vacunos:

En el año 1949, las autoridades sanitarias de los Estados Unidos en inspección de carnes, decomisaron 1718 linfomas malignos, siendo este tipo de tumor el más frecuentemente encontrado en el vacuno. Las edades relacionadas con la presencia de Linfomas no tienen importancia significativa, ya que se observa en animales jóvenes, adultos o viejos. La caracterización es un aumento exagerado de los ganglios linfáticos que puede oscilar entre los cinco centímetros y los treinta centímetros de diámetro longitudinal. Estas descripciones abundan en la literatura, especialmente para los ganglios preescapulares. En animales magros se destacan fácilmente los ganglios afectados, a los que pueden acompañar en las observaciones de la necropsia, casos de metástasis en pulmones, bazo e hígado y también infiltrados en el miocardio del tipo leucócico. Las clasificaciones histopatológicas, lo colocan entre los tipos linfoblásticos o reticulares, y se les reconoce como leucemias aleucémicas. Si bien denominamos estos procesos en diferentes especies como linfosarcomas o linfomas malignos, existe una

tendencia en los especialistas de este tipo oncológico a denominarlas Leucosis Linfoides por las profundas modificaciones del tejido linfopoyético. Como señalásemos anteriormente estos procesos pueden ser aleucémicos diferenciándose de las leucemias, que son también de evolución lenta con hipertrofia ganglionar simétrica e invasión del torrente sanguíneo que se evidencia por el diagnóstico hematológico, mientras que los linfosarcomas corresponden al examen histopatológico de los tejidos neoformados, y los elementos citológicos del tumor podrán ser linfocitos, linfoblastos o células reticulares, empleándose las denominaciones: histiosarcoma, linfocitosarcoma y linfoblastosarcoma, respectivamente, que dan forma y nombre a los diferentes orígenes histiogénicos. Esta clasificación corresponde a las enfermedades del Sistema Reticulo Endotelial, S R E, que pueden dividirse en categorías mayores de dos tipos: neoplásicas y no neoplásicas, que responden a injurias reaccionales, hiperplasias de diferentes tipos celulares y a trastornos funcionales del S R E. Si bien las leucosis del bovino se conocen hace más de un siglo, se le dió toda la importancia al proceso

como corresponde a toda afección patológica animal, pero fundamentalmente por sus procesos leucémicos y leucemoides semejantes a los del hombre, pensando que podía tratarse de una virosis y también de una zoonosis del mismo origen. Desde los trabajos de Dobberstein (1) y colaboradores, del año 1934, a las últimas comunicaciones de trabajos experimentales presentados en el IV International Symposium on Comparative Leukemia Research, del año 1969, en New Jersey, Estados Unidos, se puede sacar la conclusión más valedera de que los linfomas malignos son los tumores más comunes y expandidos en el mundo, para el bovino y otras especies, ya que fueron descritos para el bovino como problema sanitario de importancia en Europa Oriental, y Septentrional, y en los Estados Unidos en algunos casos con porcentajes alarmantes, atacando a diferentes poblaciones bovinas, no existiendo razas especialmente susceptibles, sospechando, como sostiene Lombard (2) que es un problema de líneas genéticas, como sucede en los ratones con las leucemias murinas. Se señala en la bibliografía que existen tropas en las que se encuentran con regularidad tumoraciones de tipo leucósico, en animales con excelente apariencia sanitaria, pero la sangre sometida a un examen hematológico, revela una desviación hacia la hiperlinfocitosis (3), agregando que la enfermedad presenta una fase subclínica, denominada silenciosa, lo que hace más dificultosa su identificación motivo por el cual se le considera como una enfermedad latente, que se manifiesta clínicamente luego de un período inaparente, estimándose como una enfermedad del S R E, en el que puede jugar un rol importante la herencia y las condiciones que favorezcan el contagio y la infección.

Por lo tanto se considera una enfermedad de etiología complicada que requiere, como se está haciendo en diferentes centros especialistas, una investigación profunda, no solamente pa-

ra evitar las importantes pérdidas económicas e instaurar una profilaxis adecuada para proteger la producción, sino para ampliar también el conocimiento de esta enfermedad y aclarar aspectos del cancer en el hombre y otros mamíferos. (4).

En caninos y felinos:

Desde la primera descripción de la leucemia del perro (5), hace ya un siglo, a la actualidad, se realizaron interesantes descripciones de casuística para esta especie y el gato, como también en otros animales domésticos y de laboratorio, llegándose en muchos de ellos a identificar un agente transmisible de la leucemia, que está íntimamente vinculado con las neoplasias del perro y del gato. Los linfomas o linfosarcomas de estas especies mantienen relaciones muy estrechas con las que se conocen en el hombre, con la leucemia, y resulta difícil delimitar un proceso del otro. El término de linfoma, incluye en muchos aspectos a la denominación de leucosis y también el de leucemia más empleado por los que trabajan en el terreno experimental que por los clínicos, para nuestro caso consideramos la denominación adecuada la de linfoma, en las diferentes especies por tratarse de un estudio de las estructuras histopatológicas en procesos espontáneos, en los que no indagamos ni investigamos por el momento el agente etiopatogénico.

La incidencia de estos procesos en la práctica profesional cada día es más abundante, entre los animales observados en servicios policlínicos, como en materiales remitidos por colegas a los servicios de diagnóstico histopatológico de la Cátedra. Lamentablemente este valioso material no siempre llega acompañado de una información complementaria de raza, edad, sexo y estudios clínicopatológicos. Los linfomas del sistema hematópoyético para todas las especies, incluyendo el hombre, se diagnostican en una relación aproximada de un caso cada ocho tumores de diferentes

orígenes como causa de muerte por neoplasias (6), considerando que los linfoblastomas son los tumores más frecuentemente observados en los animales domésticos. Los especialistas que actuaron en los últimos años en las reuniones organizadas por la O M S, Organización Mundial de la Salud, se orientaron a dilucidar los siguientes aspectos de gran interés, a) identificar el agente etiogénico que provoca la enfermedad, como se ha demostrado para otras especies su origen viral y b) investigar las relaciones que pueden existir entre las leucemias del hombre y la de los animales, destacando la importancia que puede tener la convivencia de los animales con leucosis y los seres humanos. Estas últimas correlaciones fueron analizadas con su distribución geográfica en cuarenta comunidades, por el programa de Control del Cáncer por el Bureau of Veterinary Public Health del Estado de New Jersey de los Estados Unidos (7), ya que el perro por su modo de vida puede ser un excelente indicador de la presencia de un factor linfogénico al que está expuesto y corroborar la incidencia para el hombre y el perro con quien convive.

En lo referente a etiopatogenia existen investigaciones demostrativas del grupo de Hickard (8) y colaboradores del departamento de Patología de Cornell, que por sus investigaciones oncológicas provocan tanto para el gato como el perro la transmisión de leucemias por pases seriados de material libre de células de casos originalmente espontáneos de leucemias linfocíticas, que se obtienen en un período de latencia que oscila entre un mes y cinco luego de inyectados, demostrando en el microscopio electrónico las partículas C de virus observables en cortes ultrafinos procedentes de tejido hematopoyético, similares a las que se encuentran en las leucemias de gallina y de ratón. Igualmente Theilen (9) y colaboradores de la Universidad de California, Davis, reproducen induciendo fibrosar-

comas en el gato, con homogenados tisulares libres de células y filtrados, procedentes de sarcomas primarios del gato, reproduciéndose en un período de latencia de uno a dos meses en gatos recién nacidos.

Finalmente se puede agregar que existen diferentes criterios para clasificar los linfosarcomas en las distintas especies, relacionados con los criterios empleados para el hombre, donde se observa un criterio clínico y anatómico, como el tipo multicéntrico para el bovino, agrandamiento de los ganglios superficiales, e infiltración de los órganos internos, tipo tímico cuando afecta este tejido, tipo cutáneo cuando su localización es la piel y el tejido subcutáneo.

En nuestro trabajo preferimos el criterio histiogénico para su clasificación agrupando los tumores en linfoides y reticulares de acuerdo al tipo de células que predominan y denominando linforeticulares a aquellos con participación de los dos tipos celulares sin predominancia.

Marshall (10) definió a las células reticulares como "células fijas solitarias que conforman el elemento celular de la estructura de los principales órganos reticulares, los histiocitos y los monocitos."

Estas células reticulares son grandes, con el citoplasma pobremente teñido y de contornos indefinidos. El núcleo es grande, pálido, vesicular, de forma redonda u ovoide y, a veces, de bordes irregularmente dentados, con distribución irregular de la cromatina y nucléolo prominente. Pueden observarse de tamaño y forma variable dentro de un mismo tumor.

Diferenciamos los tumores linfoides en linfoblásticos, células inmaduras o poco diferenciadas, y linfocíticos, células maduras y bien diferenciadas.

Las células linfoblásticas poseen un núcleo grande, redondo, o ligeramente dentado, núcleo vesicular con nucléolo prominente y con una relación núcleo citoplasmática mayor que en los linfocitos. En estos tumores se

observan muchas figuras mitóticas y áreas necróticas. Las células neoplásicas de tipo linfocíticas son prácticamente indiferenciables de los linfocitos normales. Mantienen su núcleo redondo, con cromatina granular y ocasionalmente un solo nucleolo. En estos tumores no se observan casi mitosis y son escasas las células reticulares y linfoblásticas. En muchos casos es dificultoso diferenciar una célula reticular primitiva de un linfocito inmaduro. Las fibras de reticulina puestas en evidencia mediante la impregnación argéntica se ven distri-

buidas irregularmente en los tumores de células reticulares. En muchos casos estas células forman verdaderos sincitios y pueden estar acompañadas por células multinucleadas tanto en los tumores reticulares como en los linfoides. Siguiendo el mismo criterio que Marshall dividimos los tumores del tejido reticular en: a) Unifocales que corresponden a los tumores benignos; b) Multifocales, neoplasias benignas y c) neoplasias malignas, que incluyen los linfosarcomas, sarcomas reticulares, sarcomas de Hodgkins y sarcoma plasmocíticos.

MATERIAL Y METODO

El material utilizado procede del diagnóstico rutinario que llega a nuestra Cátedra enviado por clínicos que requieren confirmar su diagnóstico, con el informe histopatológico; también se emplea el material procedente de los centros de faena de vacunos.

Se trata en lo posible de que el material enviado por los profesionales, venga acompañado de su historia clínica y datos anamnésticos para poder conocer la evolución del proceso y si es posible su terminación. Para los materiales de bovino conocemos el estado sanitario de la res, sexo, edad y peso aproximados.

Al analizar cada caso consignamos dichos datos de interés.

Descripciones

Material N° 1.718, especie: canina, sexo: hembra, edad: 7 años. El material tumoral, comprende también parte de bazo, se estudia en diferentes cortes con técnicas de anilinas y de impregnación. En el tejido neoplásico se observan áreas necróticas que llegan a la calcificación.

Domina el desarrollo abundante de tejido conectivo y proliferación marcada de linfoblastos con infiltración

de dichas células en el conectivo. En el corte esplénico se destacan las estructuras groseras del conectivo pero hay evidente desaparición de la fina estructura reticular, tanto en el estroma como en los corpúsculos de Malpighi, destacándose las estructuras hipertrofiadas del tejido trabecular.

El otro material procedente de la clínica, identificado como caso 1.715 corresponde a un ganglio submaxilar

de un canino al que le fuera extirpada la rama izquierda del maxilar inferior, se trata de un proceso de evolución rápida, tres meses. Este tumor es de predominancia a células linfoides poco diferenciadas con una proliferación abundante y desordenada, el tejido conectivo, estudiado por métodos argénticos, está también aumentado.

Material N° 1.762, procede de un canino hembra de cinco años de edad, de raza Boxer. La neoplasia estaba localizada y adherida firmemente al cuello e infiltrada en la piel. El proceso corresponde a una recidiva a los tres meses de habersele practicado una intervención quirúrgica. Este tumor se diagnosticó como linforeticular por el aumento de las células reticulares primitivas, acompañadas de linfoblastos, confundiendo los tipos celulares por el grado de anaplasia y estados intermedios de actividad del tumor, las mitosis son abundantes y variadas.

Material procedente de un felino macho identificado con el número 1.851, muerto por retención urinaria, con localización del tumor en la vejiga urinaria e hígado. En el corte correspondiente a las secciones del hígado, además de congestión, procesos hemorrágicos y de tumefacción, se observaron infiltrados de células linfocitarias en los espacios porta, recordando los infiltrados de tipo leucémico por células redondas, con participación del S R E.

Canino, macho N° 2.086, de edad aproximada a los 10 años, neoplasia localizada en el tejido celular subcutáneo y adherida firmemente a los músculos abdominales, de evolución rápida, no alcanzó a 30 días desde su primera observación. Al examen histopatológico se observó que se trataba de un proceso maligno de tipo linfocítico, donde se encontraron tanto formas linfoblásticas como linfocíticas, siendo dominantes las formas juveniles.

N° 2.096, felino macho, castrado, con informe de la clínica que

padecía ascítis. Los tumores secundarios abarcaban el hígado y riñones. Macroscópicamente, de tipo Leucosis o Linfoma, de color gris blanquecino y consistencia firme. En los cortes histopatológicos se observa el hígado alterado por esteatosis y acúmulo pigmentario destacándose los grandes infiltrados linfoblásticos que se organizaron en focos separados, dentro del parenquima. Las estructuras reticulares estaban profundamente alteradas, pérdida de la fina trama reticular y engrosamiento del tejido capsular y de las fibras reticulares.

Bovino identificado con el N° 2.126 sexo, hembra. Se trata de un ganglio retromamario, que llamó la atención durante la inspección de la res. El estado general de la carcasa era satisfactorio, lo que llamó la atención fué la hipertrofia de dicho ganglio.

Al corte histopatológico se observa la superficie ganglionar homogeneizada, no es fácil distinguir cortical de medular, las células predominantes son de tipo linfoblásticas, que cubren las zonas correspondientes a los centros germinales, o folículos, la estructura reticular está alterada y se observan algunas zonas de necrosis. Este material es negativo para tuberculosis por sus lesiones histopatológicas y por la reacción de coloración para ácido resistentes.

Novillo identificado con el N° 2.139 estado general bueno, con agrandamiento exagerado de los ganglios preescapulares e ilíacos externos, peso de la media res: 124 kg.; peso de los ganglios preescapulares: 275 grs y 250 grs. y el de los ilíacos: 120 y 100grs.

En las fotos que se adjuntan, se puede observar la diferencia de tamaño de los ganglios con los de otras reses de igual peso sin hipertrofia ganglionar.

En el examen histopatológico se observa pérdida de la arquitectura tisular y predominio de células juveniles linfoblásticas, que se difunden sobre la zona medular y cortical, cu-

briendo los centros foliculares.

Novillo N° 2.140, estado general satisfactorio, aumento de ganglios prepectoriales, la media res pesa 114 kg., en este caso el tejido linfoide está aumentado, pero existe predominancia de linfocitos sobre los linfobláastos, descartándose procesos granulomatosos en el tejido.

N° 2.141, bovino, hembra, de aspecto general aceptable, media res pesa 120 kg., ganglio prepectoral con iguales características de leucosis que el anterior.

Materiales N° 2.157, 2.158, 2.184 y 2.185. Los dos primeros aportaron ganglios inguinales y de los dos últimos se retiraron ganglios preescapulares.

Estos tejidos presentaban el aspecto típico de los linfomas y no presentaban lesiones de tipo granulomatoso de origen infeccioso.

Estas neoplasias son de franco tipo linfocítico en los primeros casos, mientras que en los dos restantes se observaba predominancia de elementos linfoblásticos. Como en todos los casos de linfocitomas de bovino se practicó el estudio de su estructura

reticular que estaba alterada y proliferada con el complemento correspondiente del estudio de bacilos ácido resistentes para descartar tuberculosis

A los casos de bovinos estudiados, se agrega un grupo aproximado de diez casos de novillos, observados en una tropa en un frigorífico de La Plata por uno de nosotros, que identificó linfocitomas en animales jóvenes todos los cuales ofrecían un mismo origen, aparentemente un estado general saludable pero con hipertrofia ganglionar de casi todo el sistema linfoide al estudio realizado sistemáticamente, descartando tuberculosis o presencia de elementos infecciosos en cortes y tinciones adecuadas. Se identificaron como procesos leucócicos, de predominancia linfocitaria, donde se destacan histológicamente los siguientes hechos: borramiento de la estructura cortical y medular, presencia de pocos elementos juveniles, superabundancia de elementos maduros linfocitarios, aumento de la estructura reticular. Estos hechos se repitieron en todos los preparados estudiados de los diez casos procesados histopatológicamente con diferentes técnicas.

DISCUSION

De acuerdo con nuestro material protocolizado sistemáticamente en las diferentes especies de procesos que involucran a los lfosarcomas, podemos apreciar que en nuestro medio existen los procesos de leucosis en las especies canina, felina y bovina, similares a las descritas por diferentes autores en otros países, ya que la presentación de los casos espontáneos observados en la clínica y remitidos para nuestro estudio de los cuatro caninos y dos felinos, reúnen las características de evolución maligna que identifica a estos tipos de neoplasias.

Corroborando asimismo con los estudios realizados al microscopio por diferentes técnicas, la evidencia de la participación del S R E y los diferentes tipos de células linfocitarias en sus distintos períodos de desarrollo, que les dan las características propias a cada tipo de tumor observado. En los 18 bovinos procesados histopatológicamente, que corresponden a varios centenares de secciones histopatológicas, se pueden comprobar procesos de linfomas que concuerdan con los descritos en la literatura y en otros países.

Las características que reúnen los mismos se identifican por la reacción del tejido colágeno y reticular con hiperplasia del mismo (evidenciable por las técnicas de carbonato de plata y los elementos citológicos que participan obedecen a los procesos predominantemente de células linfocitarias y linfoblásticas.

Como dato de interés se debe destacar que en ninguno de estos casos se demostró la participación de otros agentes patógenos de tipo infeccioso que pudiesen provocar la adenopatía de los ganglios observados. Tampoco fué posible identificar en ningún corte lesiones que provocan la tuberculosis bovina, ni tipo reaccional semejante a las granulomatosis, descartando la presencia de bacterias ácido resistentes por las coloraciones adecua-

das. Es importante destacar en esta consideración que este tipo de lesión para la especie bovina puede ser confundible en la inspección de carnes como una adenopatía de tipo tuberculoso que es el más frecuentemente diagnosticado. Sugiere también este estudio que corresponde indagar en el bovino, la posible leucosis de tipo leucémico que en muchos casos puede ser una etapa silenciosa de las formas leucémicas que evolucionan a linfosarcomas.

Insistimos en este aspecto, ya que las autoridades sanitarias y los investigadores en este campo de otros países, dan cada día más importancia a los procesos leucósicos por su proyección dentro de la salud pública como enfermedad transmisible y por su repercusión económica si ésta se difunde en forma endémica.

CONCLUSIONES

Corresponde seguir indagando desde el punto de vista estadístico y clínico patológico, los diferentes tipos de linfosarcomas, leucosis, de los animales domésticos, por su importancia con relación a la salud pública y al aspecto económico en los animales productores de carne y leche.

Además de los estudios para identificar los tipos de lesiones descritas, es intención de los autores, proseguir in-

vestigando la posibilidad de aislamiento y reproducción de los diferentes linfomas experimentalmente en animales susceptibles, complementándolo si es posible con los aspectos inmunológicos del problema y los elementos necesarios para llegar al diagnóstico de estos procesos, haciendo participar en ese sentido las investigaciones que pueden hacerse en la Cátedra y en el Centro de Oncología Experimental del Instituto de Patología que se orienta a estos problemas.

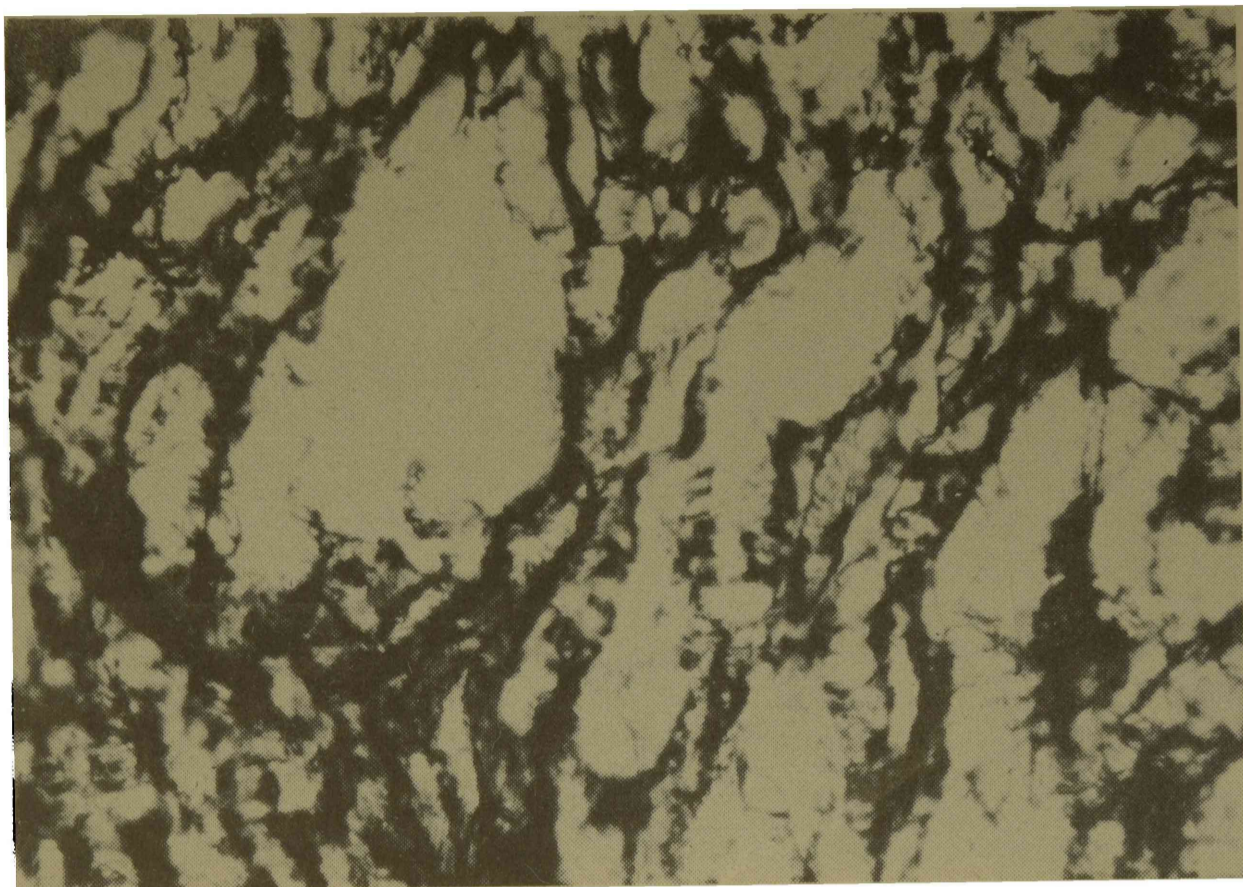


Foto 1.

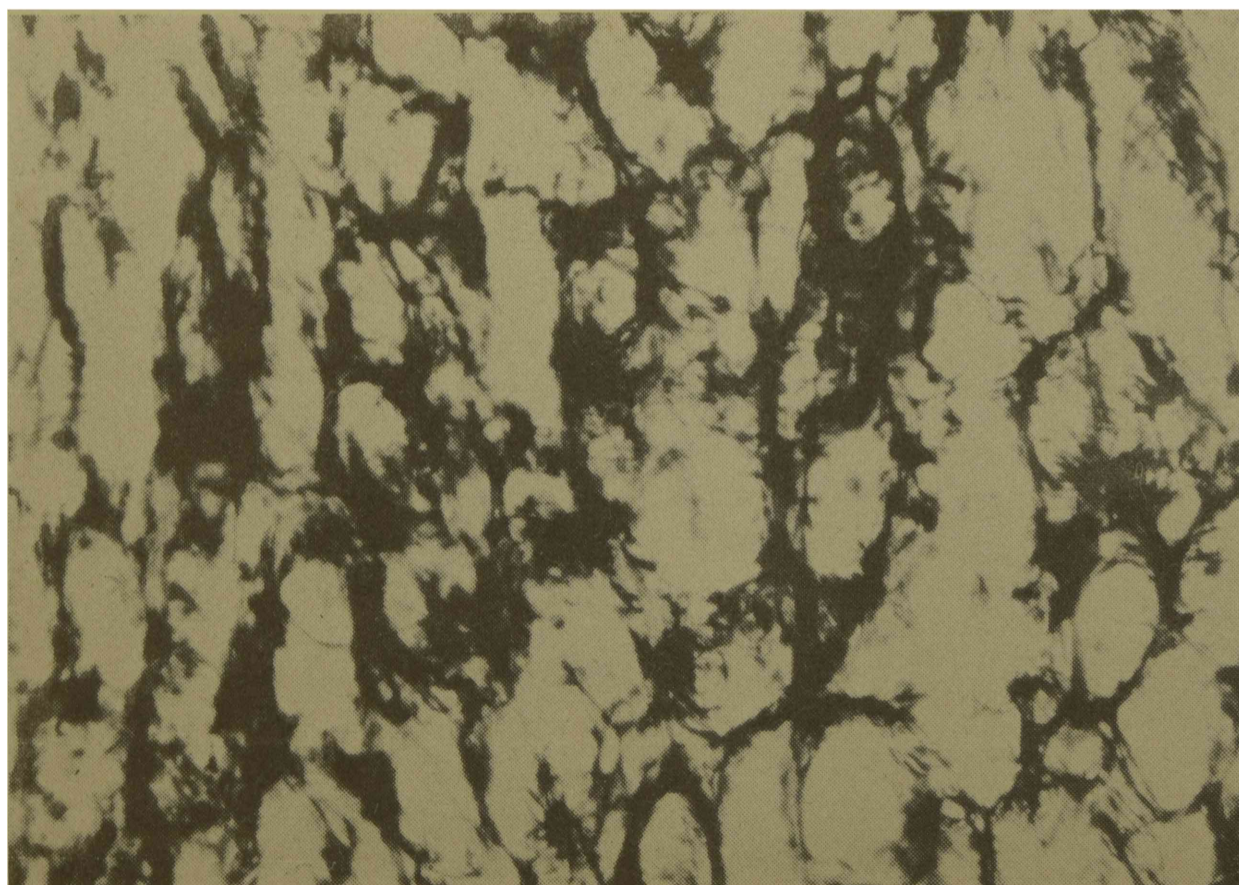


Foto 2.

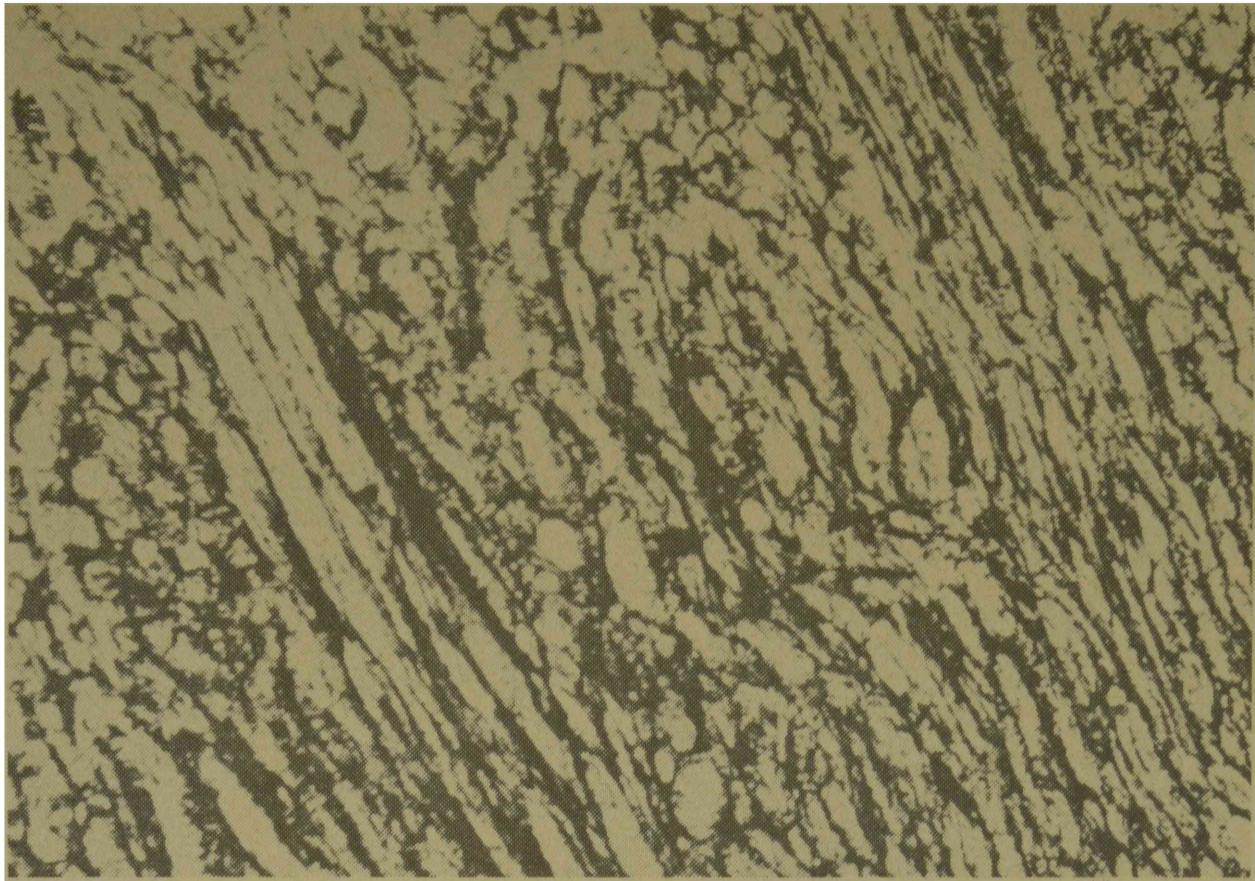


Foto 3.

Fotos 1, 2 y 3. Se observa con impregnación argéntica la estructura reticular de un riñón afectado. Debido al proceso patológico linfóide la fina trama de fibras de reticulina se ha borrado apareciendo en cambio en otras zonas estructuras groseras reticulares impregnadas fuertemente.

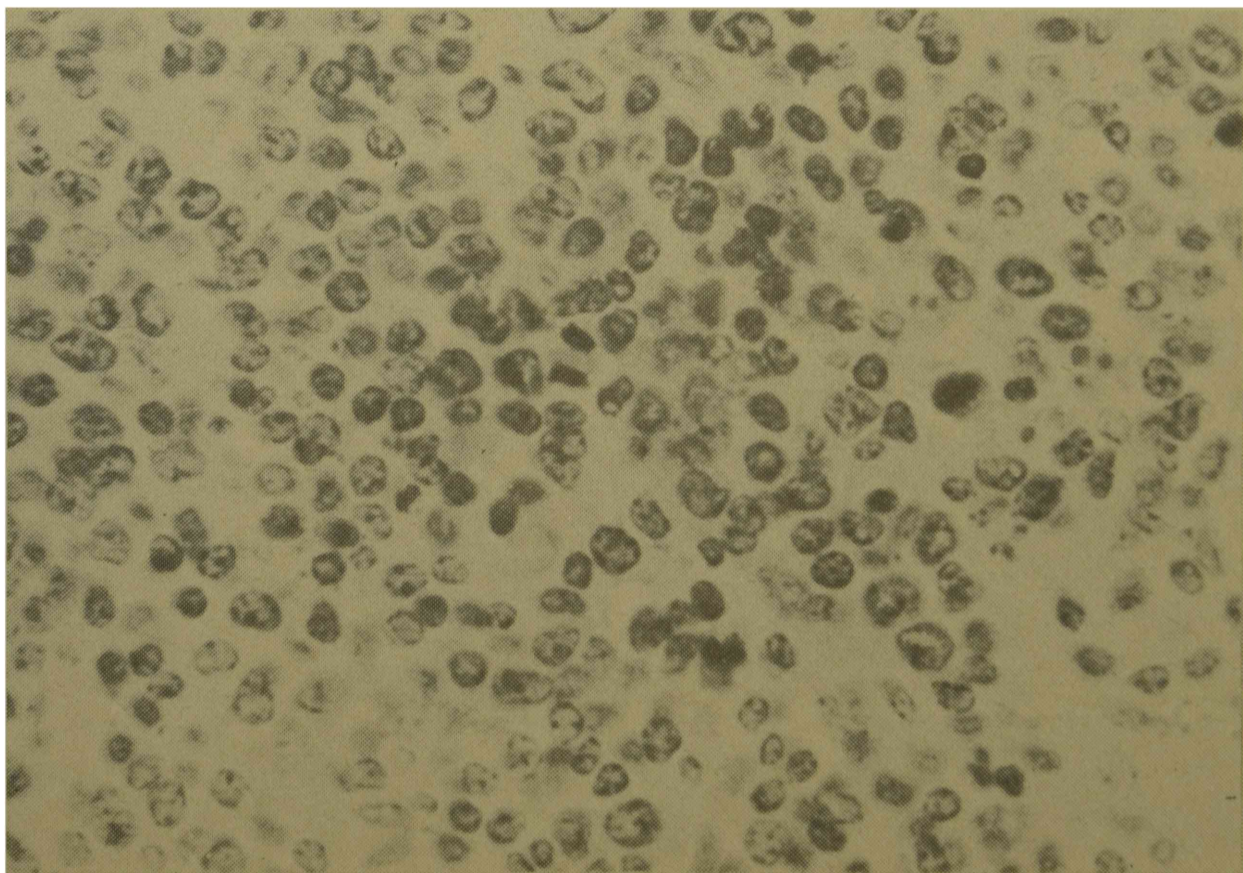


Foto 4.

Se observa con H. E. la estructura histológica de un tumor de tipo reticular de alta malignidad con predominio de células reticulares primitivas y numerosas figuras mitóticas. Permite apreciar las características histopatológicas de este tumor perteneciente a un bovino.

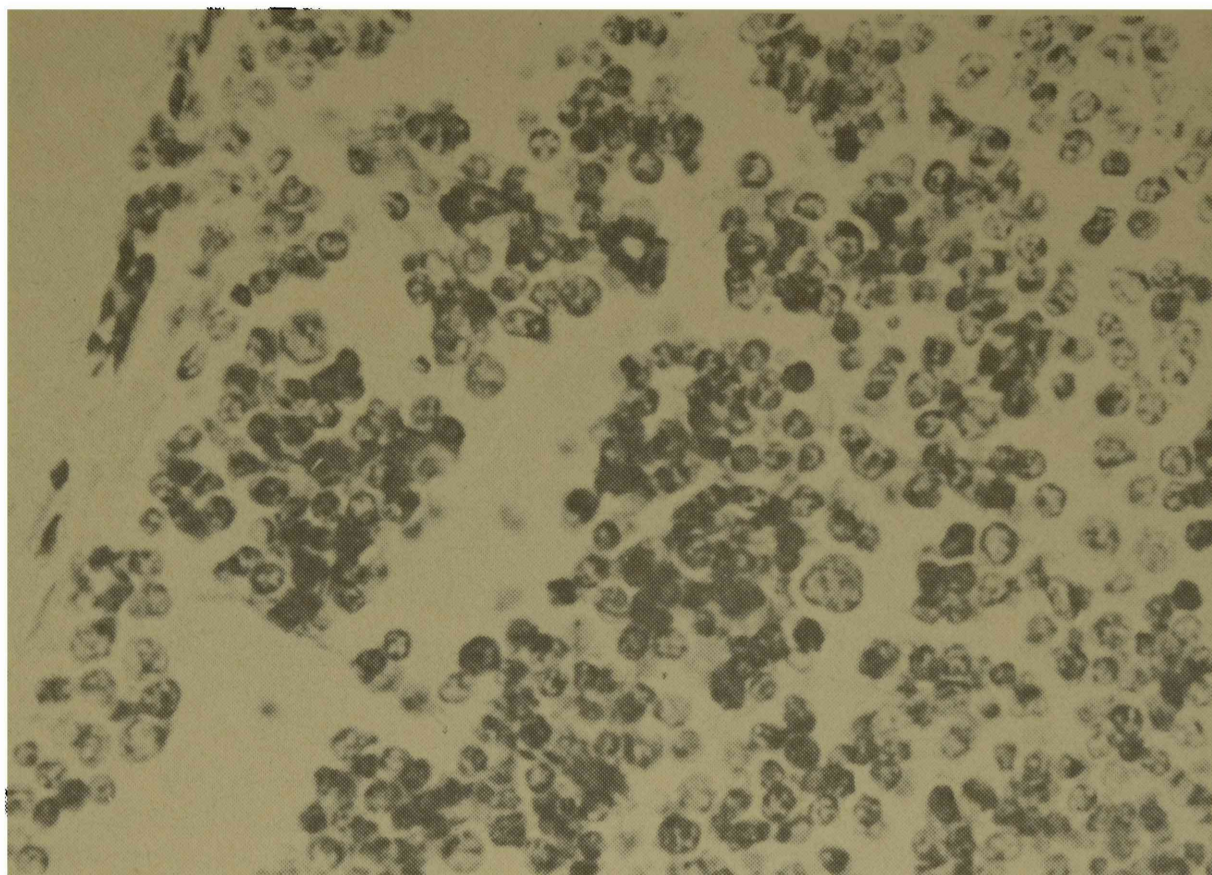


Foto 5.

Se observa con técnica al carbonato de plata variante de Río Hortega para núcleos un área de un ganglio de bovino, en el que las células muestran marcada variación en el tamaño de sus núcleos. Algunos son de gran tamaño y cromatina laxa correspondientes a células juveniles (linfoblastos) mientras que otras presentan un núcleo pequeño de cromatina condensada (linfocitos).

Entre ambos tipos hay formas intermedias.

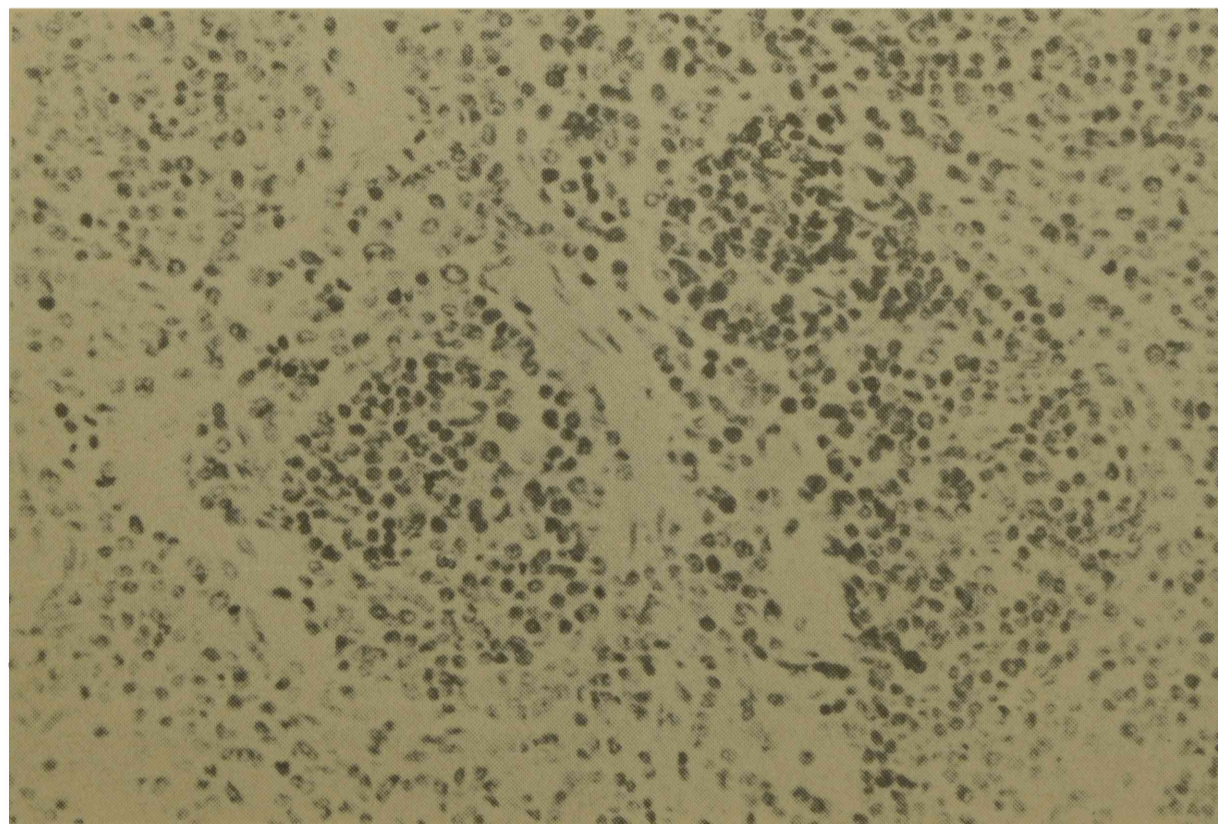


Foto 6.

Se observa a menor aumento la estructura de un ganglio linfático de un bovino afectado por linfosarcoma. Los folículos se expanden hacia las zonas vecinas infiltrándose en las zonas adyacentes dando una apariencia de homogeneidad. Las células que lo integran son linfoblastos y predominantemente linfocitos.

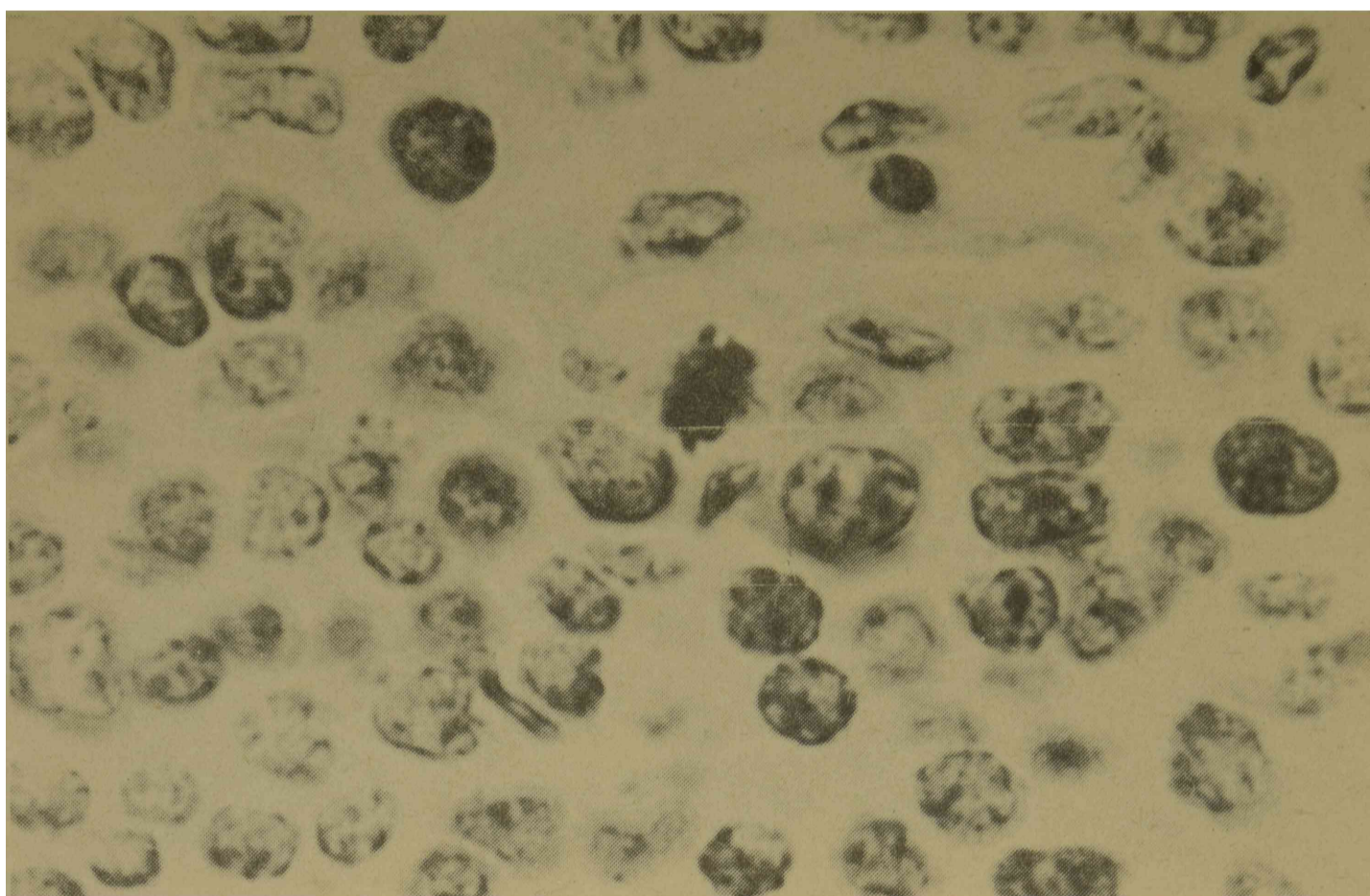


Foto 7.

Se observa a mayor aumento con técnicas de rutina (H. E.) las características de las células tumorales, la relación núcleo-citoplasma, la variación de tamaño en los diferentes tipos celulares y la presencia en el centro de la microfotografía de una figura mitótica. Corresponde a un área de un ganglio bovino afectado de linfoma maligno.