

MESOTELIOMA MALIGNO PLEURICO IN UN GATTO

WALTER BERTAZZOLO

Med. Vet. - Libero Professionista, "Pronto soccorso veterinario - Lodi" via Defendente 29/a, - 26900 Lodi

ELENA POGLIANI

Med. Vet. - Libero Professionista, "Pronto soccorso Viale Tibaldi", v.le Tibaldi, 66 - 20136 Milano

MAURIZIO FRATI

Med. Vet. - Libero Professionista, "Pronto soccorso Viale Tibaldi", v.le Tibaldi, 66 - 20136 Milano

MARIO CANIATTI

*Med. Vet., Dipl. ECVP - Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Aviaria
Università degli Studi di Milano - via Celoria, 10 - 20123 Milano*

Riassunto

Un gatto europeo, comune maschio castrato, di circa 8 anni venne visitato a causa di anoressia persistente da una settimana. Alla visita il soggetto presentava cianosi delle mucose orali e attenuazione del murmure respiratorio. Radiografie toraco-addominali rivelavano la presenza di versamento pleurico bilaterale. L'esame citologico del liquido pleurico suggeriva la presenza di una neoplasia maligna di probabile origine mesoteliale che venne confermata tramite necropsia ed istopatologia.

Summary

A 8 year old, neutered male, domestic shorthaired cat was presented with a one week history of anorexia. On clinical examination the cat had cyanotic oral mucosae and attenuation of respiratory murmur. Thoracic and abdominal radiographs revealed bilateral pleural effusion. Cytological aspect of effusion suggested malignant neoplasia, probably mesothelial in origin. Malignant mesothelioma was confirmed at necropsy and histopathology.

CASO CLINICO

Un gatto maschio castrato, europeo comune a pelo corto di 7 anni e 9 mesi di età, veniva portato alla visita clinica a causa di inappetenza pressoché assoluta della durata di circa una settimana. Il soggetto viveva in casa, era regolarmente vaccinato e non aveva mai presentato problemi clinici di rilievo in precedenza. All'esame clinico il gatto si presentava vigile e in ottimo stato di nutrizione, a dispetto dell'anoressia prolungata. Le uniche anomalie riscontrate alla visita clinica consistevano nella comparsa di cianosi delle mucose orali osservabile durante il contenimento forzato del gatto e nell'attenuazione del murmure respiratorio all'ascoltazione del torace. Gli esami emocromocitometrico, ematobiochimico (proteine totali, albumine, globuline, BUN, creatinina, glucosio, ALT, ALP, GGT, bilirubina totale, calcio, fosforo) ed analisi urine rivelavano lievi alterazioni solo nei seguenti parametri: ematocrito 46,3 (range 24,0-45,0), glucosio 175 mg/dl (range 76-145

mg/dl), ALT 137 U/l (12-130 U/l). Vennero effettuate radiografie toraco-addominali in proiezione laterolaterale e sagittale che mettevano in evidenza la presenza di un versamento pleurico bilaterale, più pronunciato nell'emittorace di destra, oltre ad un'irregolare ispessimento radiopaco a carico del terzo medio della 5^a e 6^a costa sinistra (Figg. 1A, 1B). Mediante toracentesi (effettuata tra 7° e 9° spazio intercostale con "butterfly" da 21 G, valvola a tre vie e siringa da 10 ml) venivano raccolti circa 60 ml di liquido dal cavo pleurico destro. Un drenaggio completo dell'emittorace di sinistra non era possibile a causa dell'agitazione del soggetto ma alcuni millilitri di campione vennero prelevati a fini diagnostici. Il liquido prelevato nei due emitoraci presentava le medesime caratteristiche macroscopiche, chimico-fisiche e microscopiche: il fluido si presentava di colore siero-ematico, leggermente torbido, Ps 1034, proteine totali 5,5 g/dl. La cellularità era medio-elevata, tuttavia una conta accurata delle cellule nucleate non era possibile a causa della presenza di numerosi ag-



Figura 1A



Figura 1B

FIGURA 1 - Proiezione laterolaterale (A) e ventro-dorsale (B) "total body". Si osserva la presenza di versamento pleurico bilaterale e irregolari ispessimenti radiopachi a carico della 5^a e 6^a costa sinistra.

gregati cellulari tridimensionali. Dal liquido appena raccolto venivano allestiti dei preparati citologici mediante citoconcentrazione e colorati con May-Grunwald-Giemsa. La popolazione cellulare era costituita da occasionali granulociti neutrofili non degenerati, rare cellule schiumose di aspetto macrofagico e numerosi elementi rotondocellulari con tendenza alla coesività, con nucleo prevalentemente eccentrico, citoplasma basofilo, talora bimultinucleate, con variabile rapporto nucleo citoplasma,

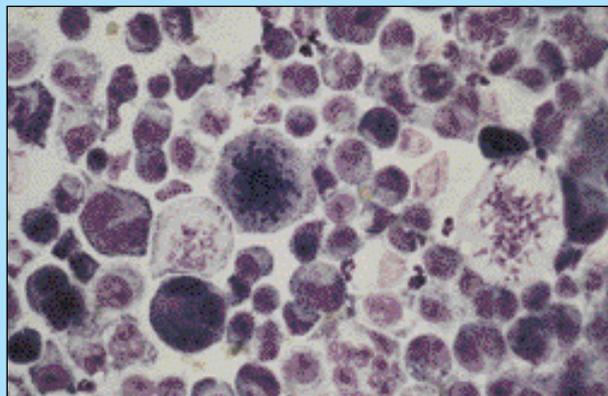


Figura 2A

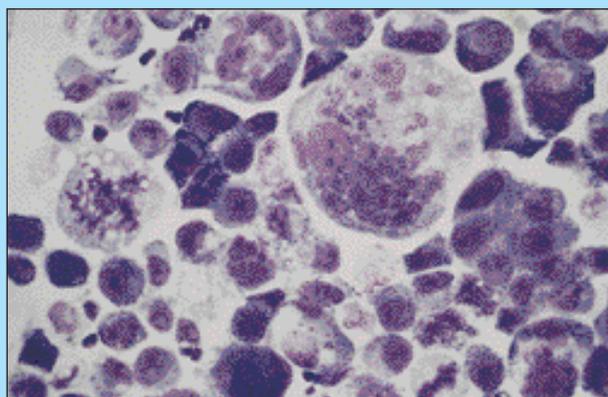


Figura 2B

FIGURA 2A e B - Aspetto citologico del liquido pleurico dopo citoconcentrazione: si osserva l'assoluta predominanza di elementi di origine mesoteliale marcatamente atipici e con elevato indice mitotico in assenza di evidente flogosi (May Grunwald Giemsa, 1000 x).

anisocitosi ed anisocariosi di grado elevato, nucleoli dismetrici, polimorfi e in numero variabile, mitosi frequenti e spesso estremamente atipiche. Nell'ambito di tale pleomorfa popolazione gli elementi meglio differenziati apparivano del tutto simili alle comuni cellule mesoteliali reattive, mentre gli elementi più indifferenziati avevano caratteri di anaplasia tali da rendere impossibile individuare una loro origine (Figg. 2A, 2B). Venne emessa una diagnosi di versamento neoplastico con citologia suggestiva di neoplasia maligna scarsamente differenziata, di probabile origine mesoteliale. I proprietari rifiutavano ulteriori indagini ed eventuali tentativi terapeutici e richiesero l'eutanasia. Il gatto venne soppresso e venne immediatamente effettuata la necropsia. L'autopsia rivelò la presenza di modica steatosi epatica; versamento pleurico siero-ematico bilaterale; numerose neoformazioni di aspetto lardaceo adese alla superficie pleurica viscerale e soprattutto parietale (Fig. 3), altre liberamente fluttuanti nel liquido cavitario, delle dimensioni variabili da alcuni mm a 4 cm; una di tali neoformazioni infiltrava la parete toracica sinistra fino a coinvolgere la 4^a-5^a-6^a costa; non vi erano altri segni di infiltrazione parietale o viscerale, né altre neoformazioni in altri organi. L'esame istopatologico confermò la diagnosi di mesotelioma maligno con aspetto bifasico (Fig. 4).



FIGURA 3 - Neoformazioni nodulari lardacee a carico della pleura parietale.

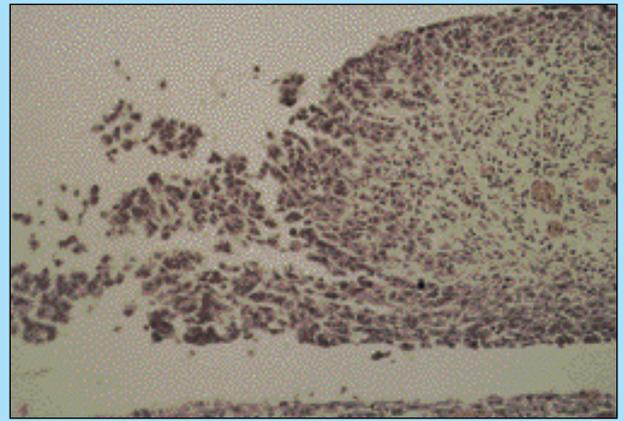


FIGURA 4 - Aspetto istologico di una delle neoformazioni in Figura 3; proliferazioni mesoteliali neoplastiche esfoliano cellule verso il cavo pleurico (Ematossilina-Eosina, 200 x).

DISCUSSIONE

I mesoteliomi sono neoplasie che originano dal mesotelio che riveste le sierose del cavo pleurico, peritoneale, pericardico e della tunica vaginale dello scroto^{1,2}. In medicina umana tra le neoplasie di origine mesoteliale si riconoscono il tumore adenomatoide, il mesotelioma multicistico peritoneale, il mesotelioma papillare ben differenziato e il mesotelioma diffuso maligno (Diffuse Malignant Mesothelioma, DMM).

Tra queste il DMM rappresenta la forma più comune ed è caratterizzato dalla crescita di neoformazioni mesoteliali nodulari multiple, la cui tendenza a confluire conduce con il tempo ad un ispessimento diffuso della membrana sierosa di origine. Nella maggior parte dei casi la crescita neoplastica si manifesta esclusivamente verso la cavità celomatica; tuttavia non sono infrequenti i casi di infiltrazione tumorale e di metastasi a distanza nelle forme dotate di maggiore malignità. Ciò è legato al fatto che i DMM sono per lo più neoplasie dal comportamento biologico benigno (crescita non infiltrante e non metastatica).

Dal punto di vista clinico tali tumori hanno tuttavia un comportamento sempre maligno (da cui il nome, DMM), in quanto per effetto dell'esfoliazione neoplastica e dell'accumulo di liquido intracavitario, essi conducono ineluttabilmente alla morte del paziente^{2,3,4,5,6,7,8}. In medicina veterinaria viene utilizzato il termine generico di mesotelioma per indicare sia le forme diffuse (del tutto simili al DMM dell'uomo), sia alle forme ben più rare di neoplasie localizzate.

I mesoteliomi sono considerati neoplasie rare nel cane ed ancor meno frequenti nel gatto. I rari casi descritti in quest'ultima specie, per lo più in forma diffusa, riguardavano il peritoneo^{9,10,11,12,13}, il pericardio¹⁴ e le pleure¹⁵. Un solo caso di mesotelioma localizzato benigno è stato descritto nel gatto¹⁶.

Nell'uomo è ben documentata l'associazione frequente tra DMM e una pregressa e spesso prolungata esposizione ad asbesto². Tale possibile eziologia è stata proposta anche nel cane^{17,18}, mentre nel gatto tale associazione non è mai stata dimostrata.

Le manifestazioni cliniche associate ai mesoteliomi dipendono per lo più dalla presenza di versamenti cavitari e conseguente tamponamento cardiaco, insufficienza respiratoria restrittiva, distensione addominale ed insufficienza d'organo a seconda delle sierose interessate. Più rare sono le manifestazioni associate ad infiltrazione tumorale e metastasi a distanza^{1,2}.

La diagnosi di mesotelioma rappresenta una sfida per il clinico e per l'anatomopatologo: questa è più agevole se l'estensione della neoplasia è limitata (o è comunque nettamente prevalente) alla superficie sierosa e l'eventuale coinvolgimento di altri organi e tessuti appare decisamente secondario. Tuttavia va considerato che il mesotelio reagisce con fenomeni iperplastici ai più svariati insulti (chimico-fisici, infiammatori, infettivi, neoplastici, ecc.) assumendo talora caratteristiche indistinguibili da proliferazioni tumorali. Non solo: non è improbabile che proliferazioni diffuse mesoteliali di natura reattiva in origine possano, con il persistere dello stimolo che le ha generate, trasformarsi in vere e proprie neoplasie (meccanismo invocato per la genesi del DMM secondario all'asbestosi). All'estremo opposto vi sono forme estremamente aggressive che invadono per contiguità o per via linfo-ematica altri organi fino a rendere impossibile individuare una sede primitiva di origine. In questi casi gli esami citologici ed istologici possono non essere in grado di distinguere un mesotelioma da una neoplasia epiteliale, anche ricorrendo ad indagini approfondite (isto/citochimica, immunisto/immunocitochimica, microscopia elettronica, ecc.).^{1,2,7} La chiave per giungere ad una diagnosi citologica di mesotelioma risiede nella possibilità di discriminare l'origine neoplastica piuttosto che reattiva della popolazione cellulare mesoteliale presente. In assenza di possibili cause di reattività mesoteliale (flogosi settica o asettica, chilo o pseudochilo, altre neoplasie, ecc.), il rilevare un'abbondante numero di cellule di aspetto mesotelioide, con segni di atipia variabili, riuniti spesso in "cluster" voluminosi, rappresenta un buon motivo per emettere una diagnosi di mesotelioma. Ciò è avvenuto nel caso descritto. Purtroppo talvolta l'esfoliazione neoplastica è viceversa accompagnata da abbondante flogosi oppure non è possibile ascrivere gli elementi neoplastici ad un'origi-

ne precisa (epiteliale piuttosto che mesoteliale): in questi casi è necessario ricorrere a metodi diagnostici più invasivi e a biopsie istologiche.

Tuttavia, anche in medicina umana, non sono rari i casi in cui un'origine precisa della neoplasia non può essere individuata^{1,2,7}.

Il DMM viene classificato istologicamente in forme epiteliali, sarcomatose e bifasiche (miste)³. La distinzione ha valore prognostico in medicina umana, essendo le prime associate a tempi di sopravvivenza medi più lunghi (rispettivamente 18, 4 e 5 mesi)².

Storicamente il DMM è sempre stato associato a prognosi immancabilmente infausta. Le possibili terapie hanno valore palliativo e consistono nella riduzione chirurgica (decorticazione) della diffusione neoplastica e nella somministrazione sistemica ed intracavitaria di chemioterapici.² Questi ultimi (in particolare il cisplatino) hanno dimostrato una efficacia in caso di proliferazioni di spessore non superiore ai 3 mm¹⁹.

Un recente "case report" dimostra come anche i DMM possano essere trattati con successo se l'estensione della neoplasia non è imponente²⁰. Da qui l'importanza di una diagnosi precoce e corretta per un eventuale trattamento appropriato.

Ringraziamenti

Gli Autori desiderano ringraziare il Dr. Gabriele Ghisleni per la disponibilità e per l'esecuzione delle fotomicroscopiche.

Parole chiave

Versamento pleurico, mesotelioma, gatto.

Key words

Pleural effusion, mesothelioma, cat.

Bibliografia

1. Kravis L.D., Dubielzig R.R., MacEwen E.G.: Mesothelioma. In: Withrow S.J., MacEwen E.G.: Small animal clinical oncology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2nd Ed., 1996, pp 538-542.
2. Enzinger F.M., Weiss S.W.: Mesothelioma. In: Soft tissue tumors. Mosby Company, St. Louis, 2nd. Ed., 1988, pp 689-718.
3. Meis-Kindblom J.M., Enzinger F.M.: Mesothelial tumors. In: Color atlas of soft tissue tumors. Mosby-Wolfe, St. Louis, 1996, pp 201-210.
4. Gibbs A.R., Whimster W.F.: Tumors of the lung and pleura. In: Fletcher C.D.M.: Diagnostic histopathology of tumors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995, pp 127-150.
5. Clement P.B.: Tumors of the peritoneum. In: Fletcher C.D.M.: Diagnostic histopathology of tumors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995, pp 611-633.
6. Becker A.E.: Tumors of the heart and pericardium. In: Fletcher C.D.M.: Diagnostic histopathology of tumors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995, pp 7-41.
7. Battiflora H.: The pleura. In: Sternberg S.S.: Diagnostic surgical pathology. Raven Press Ltd., New York, 2nd Ed., 1994, pp 1095-1123.
8. Clement P.B., Young R.H., Scully R.E.: Peritoneum. In: Sternberg S.S.: Diagnostic surgical pathology. Raven Press Ltd., New York, 2nd Ed., 1994, pp 2299-2328.
9. Raflo C.P., Nuernberger S.P.: Abdominal mesothelioma in a cat. *Vet Path.* 15: 781-783, 1978.
10. Akiyama K., Akiyama K., Suzuki Y.: A case of feline peritoneal mesothelioma with psammoma bodies. *Jpn J Vet Sci.* 44: 975-979, 1982.
11. Suzuki Y., Sugimura M., Atoji Y., Akiyama K.: Lymphatic metastasis in a case of feline peritoneal mesothelioma. *Jpn J Vet Sci.* 47: 511-516, 1985.
12. Umphlet R.C., Bertoy R.W.: Abdominal mesothelioma in a cat. *Mod Vet Pract.* 69: 71-73, 1988.
13. Kobayashi Y., Usuda H., Ochiai K., Itakura C.: Malignant mesothelioma with metastases and mast cell leukaemia in a cat. *J Comp Path.* 111: 453-458, 1994.
14. Tilley L.P., Owens J.M., Wilkins R.J., Patnaik A.K.: Pericardial mesothelioma with effusion in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 11: 60-65, 1975.
15. Andrews E.J.: Pleural mesothelioma in a cat. *J Comp Path.* 83: 259-263, 1973.
16. Schaer M., Meyer D.: Benign peritoneal mesothelioma, hyperthyroidism, nonsuppurative hepatitis, and chronic disseminated intravascular coagulation in a cat: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc.* 24: 195-202, 1988.
17. Humphrey E.W., Ewing S.L., Wrigley J.V., Northrup W.F., Kersten T.E., Mayer J.E.: The production of malignant tumors of the lung and pleura in dogs from intratracheal asbestos instillation and cigarette smoking. *Cancer.* 47: 1994-1999, 1981.
18. Harrison M.L., Godlesky J.J.: Malignant mesothelioma in urban dogs. *Vet Path.* 20: 531-540, 1983.
19. Moore A.S., Kirk C., Cardona A.: Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J Vet Int Med.* 5: 227-231, 1991.
20. Clossa J.M., Font A., Mascort J.: Pericardial mesothelioma in a dog: long-term survival after pericardiectomy in combination with chemotherapy. *J Small Anim Pract.* 40: 383-386, 1999.