

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DEI TUMORI PLACENTARI DEGLI EQUINI

CAMMARATA G. *, SIRONI G. *, RICCABONI P. *, COMO D°.

* *Istituto di Anatomia Patologica Veterinaria e Patologia Aviare, Milano*
° *Medico Veterinario*

Si può affermare che negli animali i tumori placentari sono segnalati molto raramente, anche se è opportuno distinguere tra le neoplasie placentari sperimentalmente indotte e quelle spontanee.

Il coriocarcinoma è stato infatti indotto in diversi animali da laboratorio soprattutto allo scopo di approfondire le conoscenze sulle moli idatiformi ed invasive e sui coriocarcinomi della placenta umana che risultano verificarsi con una frequenza media stimata di un caso ogni 2000 gravidanze (Robbins *et al.* 1987) e che in alcuni casi invadono la parete uterina e danno luogo a metastasi nella madre (Hertig e Mansell, 1956). Così sono stati indotti coriocarcinomi mediante agenti chimici, dopo fetotomia, nel ratto e nella cavia (Riser *et al.*, 1959; Rocken e Bildbericht, 1973; Shintani *et al.*, 1966; Kumaro, 1979); mediante fetotomia ed inoculazione del virus del sarcoma di Moloney nel ratto (Symeonidis e Mori-Chavez, 1953); mediante distruzione del nucleo ipotalamico in coniglie gravide (Kushima *et al.*, 1967).

Tra i tumori placentari spontanei degli animali si possono annoverare alcuni casi di coriocarcinoma (di cui uno ovarico) nel topo (Alison *et al.*, 1987; Madarama *et al.*, 1989); uno (extragenitale) in un ratto maschio (Pirak *et al.*, 1991); uno nell'armadillo (Marin-Padilla e Benirschke, 1963); due nella scimmia Rhesus (*Macaca mulatta*) (Lindsey *et al.*, 1969; Paloty e Mc Nulty, 1972). Corioepiteliomi sono stati riportati anche nel cane (Schlotthauer, 1939; Riser, 1940) e nel bovino (Ball, 1932; Folger, 1934) ma secondo diversi ricercatori (Linsey *et al.*, 1969; Nielsen e Kennedy, 1990), essi non sarebbero documentati in modo adeguato o sufficientemente convincente. Nel bovino sono inoltre segnalati due casi di angioma della placenta o corioangioma (Karlson e Kelly, 1941; Kirkbride *et al.*, 1973). Una rassegna dei tumori placentari degli animali domestici è stata redatta da Drieux e Thiery (1948) che ne descrivono anche un caso nel gatto.

Più recentemente Gopal *et al.*, (1980) riferiscono di due moli idatiformi

osservate in bovine Holstein, una dopo la nascita di un vitello sano, la seconda dopo l'aborto di un feto con osteoporosi. Non risulta che le moli idatiformi del bovino siano capaci di manifestare potenzialità maligna: secondo l'opinione dei più, esse non sarebbero neppure dei veri tumori, ma piuttosto il risultato di modificazioni cistiche e degenerative di villi corionici (Theilen e Madewell, 1979; Nielsen e Kennedy, 1990) e, in base a un'ipotesi di Folger (1934) condivisa da Gopal *et al.* (1980), potrebbero derivare da porzioni di placenta rimaste impiantate in un tratto recettivo dell'endometrio dopo la morte di un feto gemello.

Negli equini sono note alterazioni placentari a carattere quasi esclusivamente iperplastico-displastico e solo occasionalmente è stata ventilata la possibilità di considerare simili lesioni alla stregua di neoplasie benigne (Elsinghorst, 1972). I casi di iperplasia allantoidea della placenta della cavalla noti finora sono poco più di 70 e sono in gran parte segnalati in epoca recente. Infatti, dopo due casi riferiti da Elsinghorst (1972) ed un caso descritto da Mc Entee *et al.*, (1988), pochi anni or sono Hong *et al.* (1993) ne hanno segnalati 63 su 954 placentate equine esaminate dal 1 Febbraio 1988 al 31 Gennaio 1990. Inoltre, pochi anni dopo, Shivaprasad *et al.* (1994) hanno descritto altri 8 casi di iperplasia adenomatosa cistica dell'allantoide equino.

Dalla casistica nota, l'iperplasia allantoidea risulta colpire placentate di cavalle senza particolare predisposizione di razza e di età. Dette placentate vengono espulse dopo aborti, generalmente tardivi, o dopo parti prematuri, con nati morti o sopravvissuti non più di una settimana. Non di rado le madri hanno fama di buone riproduttrici e si segnalano parti normali sia precedenti, che successivi alla gravidanza con iperplasia allantoidea. Frequentemente, ma non costantemente, la lesione risulta concomitante a fenomeni infiammatori, perlopiù cronici, della placenta stessa e delle vie genitali, sostenuti da agenti batterici o talvolta fungini. Nei feti o nei neonati i quadri necroscopici, quando non sono silenti, segnalano reperti occasionali e disuniformi come una polmonite batterica, una malformazione della testa, un tamponamento cardiaco, senza evidenza di un sicuro rapporto con l'iperplasia allantoidea.

Quest'ultima lesione, sempre strettamente limitata alla placenta, consiste in ispessimenti nodulari, nodosi ed a placca della parete dell'allantocorion, sporgenti sulla superficie interna del medesimo e situati spesso lungo il decorso dei vasi sanguiferi in prossimità dell'inserzione di vasi ombelicali. Le loro dimensioni variano da cm 0,5 x 0,5 per i noduli più piccoli, a cm 20 x 30 x 1 per le lesioni a placca più grandi. Le neoformazioni hanno superficie liscia, di colore bianco-giallastro a rosso-brunastro e possono presentare al

taglio cavità cistiche più o meno numerose od apparire omogeneamente polpose.

Istologicamente le alterazioni nodulari appaiono costituite da strutture acinari cistiche, delimitate da cellule cilindriche, cuboidali o talora appiattite. L'interno delle cavità ghiandolari può presentarsi vuoto o contenente un materiale amorfo, anfofilo, eventualmente misto a cellule desquamate ed a qualche neutrofilo. In alcuni casi l'epitelio cuboidale che riveste le cavità delle ghiandole iperplastiche, forma papille intraluminali (Shivaprasad *et al*, 1994) e talvolta le sue cellule si sovrappongono tra loro formando degli ammassi (Mc Entee *et al.*, 1988). Gli elementi dell'epitelio ghiandolare proliferante presentano citoplasma abbastanza ampio, contenente granulazioni eosinofile e vacuoli. I nuclei, vescicolari, tondi od ovali, hanno forma e dimensioni piuttosto uniformi. A differenza di quanto verificato nei tumori placentari di altri animali e dell'uomo, nell'iperplasia corioallantoidea del cavallo non sono stati notati elementi epiteliali sinciziali (sinciziotrofoblasti). Lo stroma allantoideo, talora scarso, talora abbondante, è costituito da un connettivo collageneo, lasso, ben vascolarizzato, nel quale sono affondate le strutture ghiandolari, a volte contornate da un modesto infiltrato infiammatorio.

Il nostro caso riguarda una placenta equina espulsa, dopo l'aborto di un feto vivo, all'ottavo mese di gravidanza, da una cavalla che aveva alle spalle un'ottima carriera di riproduttrice. Le condizioni della madre dopo circa sei mesi dall'aborto permangono clinicamente normali.

L'allantoide presentava numerosissimi noduli, nodi e masse globose, prominenti sulla superficie interna, di diametro da 0,2 a 10 cm, di colore da giallo chiaro a rosso-bruno, di consistenza da soda a polposa-molle, con superficie di taglio da compatta a finemente porosa. Complessivamente la placenta così alterata superava di alcuni kg il peso di una placenta normale.

Alla necropsopia del feto si rilevavano, oltre a modici versamenti toracoaddominali siero-ematici, alcuni focolai epatici, bianco-giallastri, sferoidali, poco rilevati, del diametro variabile da 1 a 5 mm, ben delimitati dal circostante parenchima, ma non capsulati.

Istologicamente i nodi allantoidei risultavano costituiti da un tessuto connettivo collageneo più o meno abbondante, a tratti più denso e fibroso, a tratti lasso o anche mixomatoso, riccamente vascolarizzato, includente resti non ben conservati di strutture simil-ghiandolari, molto anastomizzate, in forma di cavità cistiche o tubulari appiattite. L'interno di dette cavità era delimitato da cellule epiteliali appiattite o cuboidali, molto spesso desquamate

ed in necrosi, talvolta sovrapposte in più strati a formare ammassi cavi o cordoni solidi. Frequenti ed estese erano aree necrotiche e necrotico-emorragiche coinvolgenti lo stroma, oltre che le strutture epiteliali. Non raramente la struttura ghiandolare perdeva ogni connotazione e cellule epiteliali o loro resti si potevano rinvenire anche sparsi nello stroma, specialmente in prossimità delle avventizie dei vasi arteriosi a parete più spessa.

Nelle sedi ove meglio erano conservate, le cellule epiteliali, in prevalenza cuboidali, presentavano citoplasma abbastanza ampio, a contorni mal definiti, contenente granuli eosinofili ed ampi vacuoli. I nuclei, tondi od ovali, apparivano da vescicolosi ad ipercromatici e presentavano una certa variabilità dimensionale. Le mitosi erano molto rare.

Nella parete allantoicoriale, le strutture ghiandolari proliferanti si estendevano attraverso lo stroma, fino all'avventizia dei vasi arteriosi maggiori senza penetrarvi. Non si notavano evidenti alterazioni degli epitelii coriale ed allantoideo.

Gli elementi epiteliali neoplastici, seguendo l'avventizia dei vasi si spingevano anche nel cordone ombelicale.

Non erano presenti reperti di natura flogistica.

I noduli epatici erano costituiti esclusivamente da cellule epiteliali simili a quelle delle ghiandole proliferanti, ma meglio conservate. Un sottile strato di parenchima epatico periferico alla metastasi era colpito da necrobiosi.

L'aspetto macroscopico della lesione placentare da noi riscontrata ricorda in modo molto suggestivo quello dell'iperplasia corioallantoidea dell'equino anche se raggiunge uno sviluppo di proporzioni esuberanti rispetto alla maggior parte dei reperti noti di lesioni consimili. Il nostro caso si discosta però dagli altri per la notevole estensione dei fenomeni necrotico-emorragici, per un certo grado di sdifferenziamento citologico e, soprattutto, per il carattere sicuramente neoplastico della lesione, che si estrinseca nell'invasività locale e nella comparsa di metastasi a distanza nel feto.

In precedenza Elsingerhorst (1972), descrivendo due lesioni placentari equine caratterizzate da proliferazione epiteliale, le aveva classificate una come adenoma ed una come iperplasia nodulare. Successivamente Mc Entee *et al.*, (1988), vagliando la possibile patogenesi di simili alterazioni placentari dell'equino, si sono dichiarati favorevoli all'ipotesi di una displasia epiteliale da cause ignote. Questi ultimi Autori, nel considerare con prudenza il possibile ruolo di agenti flogogeni, rilevavano inoltre che, mentre le placentiti degli equini sono abbastanza comuni, l'iperplasia allantoidea è invece molto rara. Ciononostante, sulla base di una casistica relativamente ampia e recen-

te Hong *et al.* (1993) e Shivaprasad *et al.* (1994), ritengono, al contrario, che l'iperplasia adenomatosa della placenta equina sia, nella maggior parte dei casi, espressione e conseguenza di processi infiammatori cronici.

Il caso da noi segnalato non fornisce ulteriori elementi utili a dirimere la questione eziologica di questa lesione, se non per il fatto che esso era esente da lesioni infiammatorie, sia alla placenta, che al feto. Esso merita piuttosto di essere evidenziato perchè sembra il solo tumore maligno della placenta equina, con lesioni metastatiche al feto, fino ad ora segnalato.

Se si considera plausibile l'ipotesi che questo tumore possa derivare da una lesione inizialmente iperplastica, ciò lo avvicina, dal punto di vista patogenetico, alle mole invasive ed ai coriocarcinomi umani, anche se il fatto di metastatizzare al feto è del tutto singolare e può essere forse relazionato con la particolare superficialità dei rapporti tra epitelio coriale e mucosa uterina della placenta equina.

Bibliografia

- 1) Alison R.H., Lewis D.J., Montgomery C.A.: *Ovarian Choriocarcinoma in the Mouse*. Vet Pathol 24: 226-230, 1987
- 2) Ball V.: *Le cancer de l'uterus chez les femells domestiques*. Rev Vet J Med Vet 84: 72-78, 1932
- 3) Drieux H., Thiery G.: *Les tumeurs du placenta chez les animaux domestiques*. Rev. Path Comp 48: 445-451, 1948
- 4) Elsingerhorst T.A.M.: *Enige pathologisch-anatomische placenta-afwijkingen bij het paard*. Tijdschr Diergeneesk 97: 1317-1326, 1972
- 5) Folger A.F.: Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Suppl. 18:104, 1934
- 6) Gopal T., Leipold H.W., Dennis S.M.: *Hydatiform moles in Holstein cattle*. Vet Rec 107: 395-397, 1980
- 7) Hertig A.T., Mansell H.: *Tumors of the Female Sex Organs. Part I - Hydatiform Mole and Choriocarcinoma*. Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of Tumor Pathology, Sections IX - Fasc. 33: 21-24, 1956
- 8) Hong C.B., Donahue J.M., Giles R.C.Jr., Petrites-Murphy M.B., Poonacha K.B., Tramontin R.R., Tuttle P.A., Swerczek T.W.: *Adenomatous Hyperplasia of Equine Allantoic Epithelium*. Vet Pathol 30: 171-175, 1993
- 9) Karlson A.G., Kelly M.D.: *Choriohemangioma of the bovine allantois-chorion*. J Am Vet Med Ass 99: 133-134, 1941
- 10) Kirkbride C.A., Bicknell E.J., Robl M.G.: *Hemangiomas of a bovine fetus with chorioangioma of the placenta*. Vet Pathol 10: 238-240, 1973
- 11) Kumaro N.: *Experimental induction of chorioepithelioma in pregnant rats*. Acta Obstet Gynecol Jpn 23: 32-42, 1976
- 12) Kushima K., Noda K., Makita M.: *Experimental production of chorionic tumor in rabbits*. Tohoku J Exp Med (Japan) 91: 209-214, 1967

- 137) Lindsey J.R., Wharton L.R., Woodruff J.D. Jr., Baker H.J.: *Intrauterine Choriocarcinoma in a Rhesus Monkey*. Path Vet 6: 378-384, 1969
- 14) Madarame H., Sakurai H., Konno S.: *Choriocarcinoma in a DDD mouse: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies*. Lab Anim Sci 39: 255-258, 1989
- 15) Marin-Padilla M., Benirschke K.: *Thalidomide induced alterations in the blastocyst and placenta of the armadillo, Dasypus novemcincus mexicanus, including a choriocarcinoma*. Am J Pathol 43: 999-1016, 1963
- 16) Mc Entee M., Brown T., Mc Entee K.: *Adenomatous Dysplasia of the Equine Allantois*. Vet Pathol 25: 387-389, 1988
- 17) Nielsen S.W., Kennedy P.C.: *Tumors of the genital system*. In: Tumors in domestic animals, ed. Moulton J.E., 3rd ed pp 510-511, University of California Press, Davis, CA 1990
- 18) Paloty J.L., Mc Nulty W.P.: *Neoplasms in nonhuman primates*. Lab Invest 26: 487-488 (Abstr.), 1972
- 19) Pirak M., Waner T., Abramovici A., Scolnik M., Nyska A.: *Histologic and immunohistochemical study of a spontaneous choriocarcinoma in a male Sprague Dawley Rat*. Vet Pathol 28: 93-95, 1991
- 20) Riser W.H.: *Chorioepithelioma of the uterus of a dog*. J Am Vet Ass 96: 271-272, 1940
- 21) Riser W.H.: *Chorioepithelioma of the bitch*. J Am Vet Ass 100: 65-66, 1942
- 22) Robbins S.L., Argell M., Kumar V.: *Anatomia Patologica*. II ed. italiana a cura di Baroni C.D. et al., E.M.S.I., Roma, 1987
- 23) Röcken H.: *Bäldbericht: Teratombildung und gleichzeitige Trächtigkeit beim Hund*. Berl Munch Tierarztl Wchschr 86: 74, 1973
- 24) Schlotthauer C.F.: *Primary neoplasms in the genito-urinary system of dogs: a report of ten cases*. J Am Vet Med Ass 95: 181-186, 1939
- 25) Shintani S., Glass L.E., Page E.W.: *Studies of induced malignant tumors of placenta and uterine origin in the rat*. Am J Obstet Gynecol 95: 550-558, 1966
- 26) Shivaprasad H.L., Sundberg J.P., Mc Entee K., Gordon L., Johnstone A.C., Lombardo de Barros C.S., Hoffmann R.L.: *Cystic adenomatous hyperplasia of the equine allantois: a report of eight cases*. J Vet Diagn Invest 6: 107-110, 1994
- 27) Symeonidis A., Mori-Chavez P.A.: *A transplantable ovarian papillary adenocarcinoma of the rat with ascites implants in the ovary*. J Natl Cancer Inst 13: 409, 1952-1953