

## DESCRIPCION DE DOS CASOS DE LINFOMA EN CERDOS<sup>a</sup>

Juan I. Monroy Basilio<sup>b</sup>

Dante González Salazar<sup>b</sup>

Germán Valero Elizondo<sup>b,c</sup>

Francisco Morales Alvarez<sup>b</sup>

### RESUMEN

El objetivo del trabajo es informar los hallazgos de necropsia y describir la morfología y características histológicas y citológicas de dos casos de linfoma en cerdos. El primer caso se trata de un cerdo libre de patógenos específicos que murió súbitamente sin causa de enfermedad clínica aparente. A la inspección externa el animal presentó la piel de orejas, flancos y abdomen extensas áreas eritematosas de forma irregular y de aproximadamente 5 cm de diámetro. A la inspección interna se encontró en cavidad abdominal hemoperitoneo y esplenomegalia con ruptura en la parte media. Los nódulos linfáticos inguinales, submandibulares y poplíteos se apreciaron firmes al tacto y de gran tamaño. Sobre la cápsula de hígado y nódulos linfáticos se observó un puntillero abundante de color blanquecino de 1 a 3 mm de diámetro. El segundo caso se refiere a un cerdo de raza York/Landrace, que tuvo que ser sacrificado debido a que presentaba emaciación progresiva y disnea. A la inspección externa se observaron múltiples protuberancias subcutáneas de entre 4 y 8 cm de espesor en la región inferior de mandíbula, ingles y muslos. A la necropsia las protuberancias correspondían a los nódulos linfáticos regionales, observándose como masas nodulares, firmes al tacto y de 5 a 15 cm de diámetro. Estas masas tumorales presentaban en la superficie de corte un tejido compacto de color blanco amarillento, y en las zonas centrales tejido necrótico caseificado. En los dos animales se realizaron estudios de histopatología, citología e inmunohistoquímica. Debido a la distribución de las lesiones observadas a la necropsia, el tipo de arquitectura tisular, el tipo de células neoplásicas involucradas y los resultados de inmunohistoquímica, ambos linfomas fueron clasificados como multicéntricos nodulares linfocíticos de tipo B.

**PALABRAS CLAVE:** Cerdo, Linfoma, Neoplasia, Multicéntrico.

**Tec. Pecu. Méx. Vol. 35 No. 2(1997).**

En seres humanos, la mayoría de los linfomas malignos son neoplasias de células tipo B, derivadas del centro folicular de los nódulos linfáticos (1). Cuando estos linfomas presentan un modelo histológico folicular y difuso son designados como linfomas de células del centro folicular (CCF) (2,3,4). El término linfoma folicular o nodular se aplica únicamente a los linfomas caracterizados por un patrón de crecimiento nodular (3,5). En un centro folicular normal se han identificado cuatro tipos de células linfoides y de cada

una se puede originar una neoplasia: Linfoma de células pequeñas y núcleo hendido, linfoma de células grandes con núcleo hendido, linfoma de células pequeñas con núcleo no hendido y linfoma de células grandes con núcleo no hendido (2,4,6,7). Por otra parte, Lennert (6) divide a los linfomas CCF en tres tipos: linfoma centroblástico, linfoma centrocítico - centroblástico y linfoma centrocítico.

En los animales domésticos hay gran variedad de neoplasias linfoides o linfosarcomas, que van desde un linfoma maligno, caracterizado por masas sarcomatosas en tejidos linfoides, hasta leucemia linfoide, donde los linfocitos neoplásicos se encuentran en la circulación

a Recibido para su publicación el 13 de marzo de 1997.

b Laboratorio de Diagnóstico, Centro Nacional de Investigaciones Disciplinarias en Microbiología Veterinaria, INIFAP-SAGAR. Km. 15.5 carretera México-Toluca, Col. Palo Alto, Cuajimalpa, México, D.F., C.P. 05110.

c Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y zootecnia, UNAM, Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510.

(8,9). La clasificación de las neoplasias linfoides se basa usualmente en la distribución de las lesiones: formas multicéntrica, tímica, alimentaria, cutánea y leucémica (en cerdos es más común la de tipo multicéntrico), por arquitectura tisular: nodular o difusa y por características citológicas: linfocítica, linfoblástica, histiocítica (10,6,11). En cerdos se plantea otro tipo de clasificación de linfomas de acuerdo a la morfología celular y aspectos inmunológicos (2): linfomas malignos de tipo B que incluyen a las células linfoides del centro folicular, sarcoma inmunoblástico de tipo B, linfoma linfoplasmocítico y plasmocitoma (1).

En cerdos los linfomas del centro folicular generalmente involucran a la mayoría de los nódulos linfáticos, principalmente a los abdominales. El linfoma tímico y el linfoma de células T con lesiones de Lennert han sido clasificados como linfomas tipo T. Aunque también en cerdos se ha identificado la forma leucémica de neoplasia linfoide y leucemia linfática crónica, pero sus derivaciones aún son desconocidas (12,13). Utilizando la técnica de inmunohistoquímica se puede identificar el tipo de células involucradas mediante el reconocimiento de marcadores celulares, como linfocitos T o B (1,3,14,15). Usualmente, para esta técnica se utilizan antisueros elaborados contra marcadores de células de humano, cerdo o ratón. El objetivo del presente trabajo es informar los hallazgos de necropsia y describir la morfología y características histológicas, citológicas e inmunohistoquímicas de dos casos de linfoma en cerdos.

## DESCRIPCION DEL PRIMER CASO

En marzo de 1993 se remitió al laboratorio de Diagnóstico del CENID-Microbiología el cadáver de un cerdo que murió en las

instalaciones de la sección de alta seguridad del bioterio, ubicado en el mismo centro. La historia clínica refería los siguientes datos: cerdo hembra, raza Yorkshire, de 90 días de edad, 28 kg de peso, muerte súbita sin signos clínicos de algún padecimiento específico. El animal procedía de una camada de 7 hembras y 5 machos, cuya madre formaba parte de una colonia piloto de cinco hembras y dos machos. La colonia había sido donada por una granja del estado de Sonora, que se dedica a la producción de cerdos para pie de cría, de alto valor genético y libres de patógenos específicos para enfermedades como la fiebre porcina clásica, Aujeszky, paramixovirus porcino (síndrome del ojo azul), neumonía por *Mycoplasma*, pleuroneumonía contagiosa porcina por *Actinobacillus* y rinitis atrófica.

A la inspección externa el animal presentó las mucosas oral y conjuntival pálidas y la piel con varias áreas eritematosas irregulares de 3 a 5 cm de diámetro, localizadas en cuello, pecho, abdomen, orejas y lomo. A la inspección interna los nódulos linfáticos submaxilares, submandibulares, pre-escapulares, inguinales y poplíteos estaban muy aumentados de tamaño, llegando a alcanzar hasta 10 cm de diámetro, de consistencia firme, edematosos y congestionados. Sobre la superficie de corte de los nódulos se observaron gran cantidad de puntos de color blanquecino, de 1 a 3 mm de diámetro. El bazo (Figura 1) se encontró notablemente aumentado de tamaño (65 cm de longitud y 850 g de peso), ocupando gran parte de la cavidad. La parte media del bazo presentaba una ruptura de 12 cm de longitud. La cavidad abdominal contenía aproximadamente 500 ml de sangre semicoagulada. El hígado se apreció firme al tacto, congestionado y con bordes redondeados, sobre la superficie de corte se observaron múltiples puntos blanquecinos de 1 a 2 mm de diámetro, distribuidos difusamente (Figura 1).



**FIGURA 1: BAZO MUY AGRANDADO (FLECHAS) QUE OCUPA UNA GRAN PARTE DE LA CAVIDAD ABDOMINAL. EL HIGADO MUESTRA UN PUNTILLO BLANQUECINO.**

En el resto de los órganos no se observaron lesiones de interés diagnóstico.

## **DESCRIPCION DEL SEGUNDO CASO**

En enero de 1994 se remitió al mismo laboratorio un cerdo vivo, raza York/Landrace, macho, de 40 kg de peso y de 7 meses de edad, procedente de una granja de ciclo completo ubicada en el estado de Michoacán. La historia clínica refería reducción en el consumo de alimento, emaciación progresiva y disnea sin respuesta al tratamiento con antibióticos. A la inspección externa el animal presentó pelo

sucio, estado de carnes malo, mucosa oral y conjuntival pálidas y laceraciones en la piel de miembros posteriores. Lo más relevante fue la presencia de múltiples abultamientos de diferente tamaño, distribuidos principalmente en los miembros posteriores y en la región de la cabeza, causando deformación a los lados de la mandíbula y parte anterior del cuello. El animal fue sacrificado con pistola de émbolo oculto. A la inspección interna en la región mandibular y submandibular a nivel subcutáneo, se observaron varias masas nodulares de color blanquecino, que medían hasta 15 cm de diámetro y que correspondían a los nódulos linfáticos mandibulares, submandibulares y retrofaríngeos. Al corte, estas masas presentaron un tejido compacto de color blanco - amarillento y en el centro pequeñas zonas de tejido necrótico caseificado. Los nódulos linfáticos inguinales y crurales presentaban igual aspecto, pero de un tamaño más reducido (8 cm de diámetro). En los nódulos linfáticos restantes no se observaron cambios macroscópicos.

De ambos cerdos se realizaron frotis sanguíneos, de medula ósea y de masas tumorales para el estudio citológico, utilizando las tinciones de Giemsa y Wright. Para el estudio histopatológico se obtuvieron cortes de los nódulos linfáticos tumorales y de otros tejidos como hígado, bazo, riñón, pulmón y piel. Los cortes de tejidos se procesaron por el método rutinario de inclusión en parafina, cortando a 8 micras de espesor y tiñendo con hematoxilina-eosina (16). A partir de las muestras incluidas en parafina se realizó el estudio inmunohistoquímico para la clasificación celular (17), utilizando anticuerpos monoclonales contra antígeno de cerdo (PAN-B y PAN-T)\*. En cada caso, con las mismas técnicas se analizaron los tejidos de un cerdo clínicamente sano, con el fin de hacer un análisis comparativo de las lesiones observadas en los cerdos objeto del estudio.

## HALLAZGOS MICROSCOPICOS DEL PRIMER CASO

En los frotis de médula ósea y masas tumorales de los nódulos linfáticos se identificó una población de linfocitos de

escaso citoplasma, cromatina granular y nucleolo prominente, con núcleos grandes hendidos y no hendidos, predominando los no hendidos. Varias de estas células se encontraban en mitosis, algunas de las cuales eran atípicas (Figura 2).

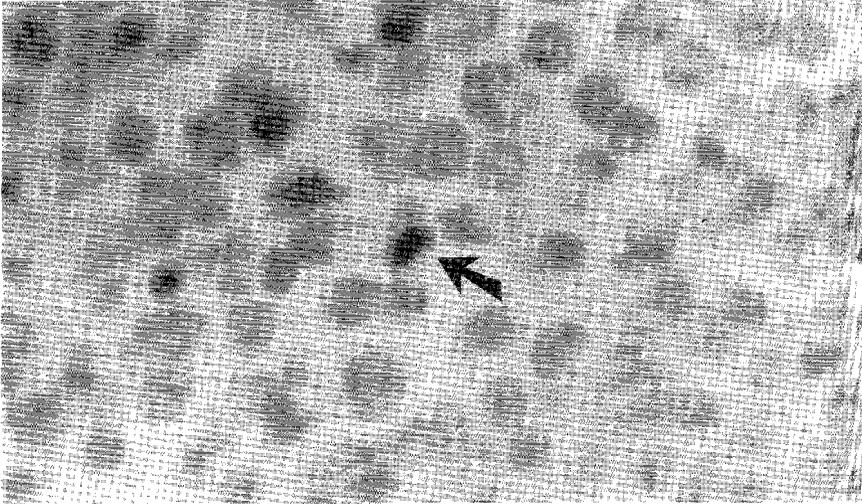


FIGURA 2: MICROGRAFIA DE NODULO LINFATICO QUE MUESTRA LINFOCITOS NEOPLASICOS Y MITOSIS ATIPICAS (FLECHA).

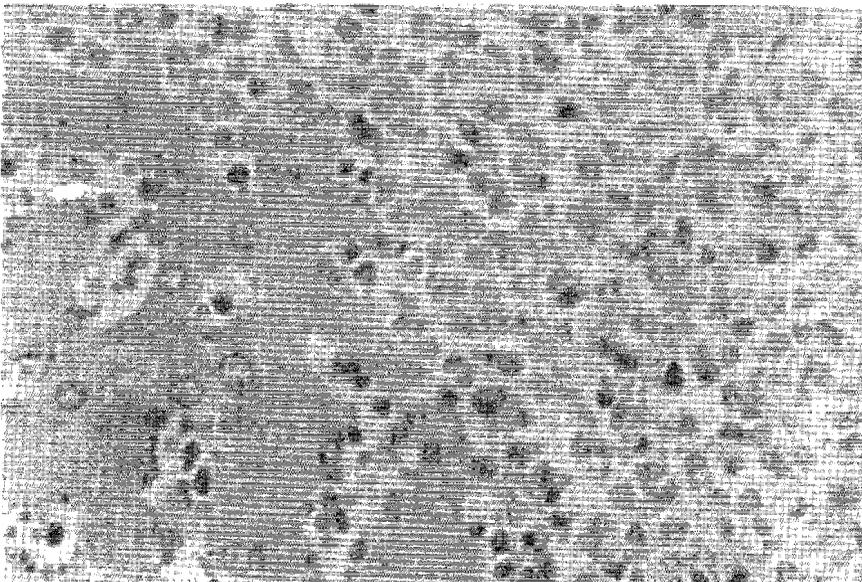


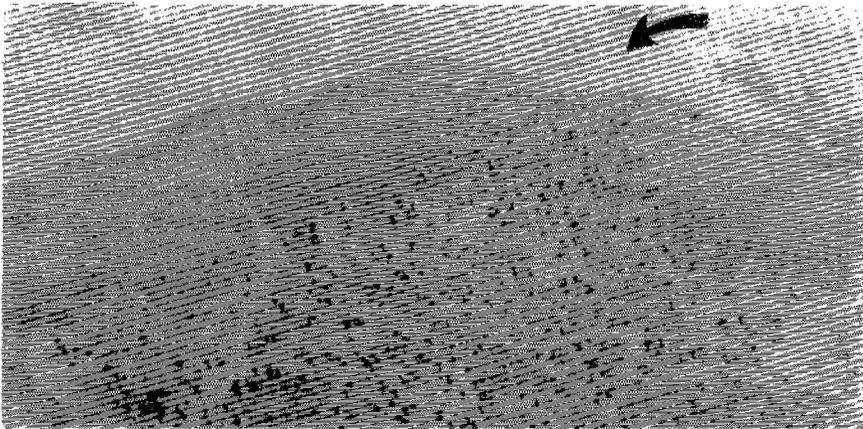
FIGURA 3: MICROGRAFIA DE HIGADO CON SEVERO INFILTRADO DE CELULAS NEOPLASICAS.

En los cortes histológicos en parénquima hepático, se observaron las mismas células con características iguales a las descritas en la citología, con distribución multifocal perilobulillar (Figura 3).

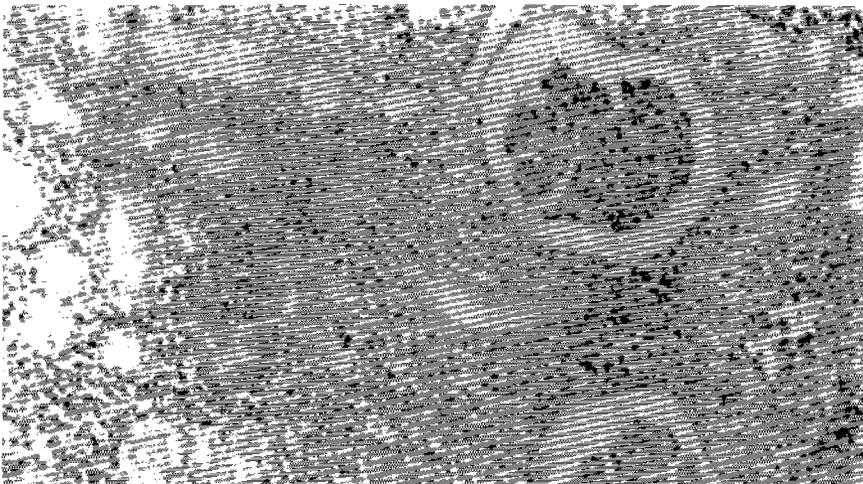
El bazo se encontró completamente invadido por este tipo de células neoplásicas, severa proliferación de tejido reticular y abundante pigmento granular color ocre, con localización intra y extracelular. En pulmón, los septos alveolares se encontraron

engrosados por estas células neoplásicas. La piel presentó una epidermis muy delgada; a nivel de dermis se encontró abundante colágena edematosa, congestionada y severamente infiltrada en forma difusa por células neoplásicas, con distribución perivascular (Figura 4).

En riñón se observaron moderados cambios degenerativos en células epiteliales de los túbulos y notable infiltrado intersticial difuso de células neoplásicas (Figura 5).



**FIGURA 4: MICROGRAFIA DE PIEL CON SEVERO INFILTRADO DE CELULAS NEOPLASICAS EN DERMIS Y EPIDERMIS (FLECHA).**



**FIGURA 5: MICROGRAFIA DE CORTEZA DE RIÑÓN CON NOTABLE INFILTRADO INTERSTICIAL DE LINFOSITOS NEOPLASICOS.**

Por medio de la prueba inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales, se determinó que la reacción proliferativa se debía a una población de linfocitos tipo B.

## **HALLAZGOS MICROSCOPICOS DEL SEGUNDO CASO**

En los frotis de medula ósea y masas tumorales, se observó el mismo tipo de células con las características descritas en el primer caso, aunque había menor número de células en mitosis.

En los cortes histológicos obtenidos de las diferentes muestras de tejidos, (masas tumorales, hígado, bazo, riñón, pulmón y piel) solo se encontraron hallazgos patológicos en las masas tumorales de los nódulos linfáticos, presentando similar tipo de células linfocíticas a las del caso 1. Además, se observaron extensas áreas de necrosis licuefactiva y varios vasos sanguíneos pequeños de neoformación. Por medio de la inmunohistoquímica se determinó que la reacción linfoproliferativa también correspondía a una población de linfocitos tipo B.

En los cerdos utilizados como controles, en los frotis de nódulos linfáticos y medula ósea, se observó una población de linfocitos con características normales. En los cortes histológicos de nódulos linfáticos no se observaron alteraciones patológicas. Con la prueba de inmunohistoquímica se identificó a los dos tipo de linfocitos (T y B), siendo normal la proporción de la población celular y también sus características citológicas.

Considerando la clasificación de Hayashi y col (2), ambos casos, debido a la distribución de las lesiones, fueron diagnosticados como linfomas de tipo multicéntrico, aunque en el segundo caso hasta el momento del sacrificio únicamente se encontraban afectados los nódulos

linfáticos y médula ósea, sin llegar aún a involucrar a los órganos parenquimatosos; debido a la arquitectura tisular de tipo nodular (3,5) y de acuerdo a las características citológicas se consideró a la clasificación de Luks y Collins (1), por lo que los dos linfomas fueron clasificados como linfocíticos tipo B de células grandes y núcleo no hendido. Este tipo de linfoma generalmente se presenta en animales jóvenes (13, 15, 18, 19). Se desconoce la etiología de los linfomas; aunque en cerdos se han relacionado estos tumores con la presencia de partículas vírales (20), además, en esta especie también se ha descrito una forma de linfoma de tipo hereditario (21,22). El linfosarcoma es el tumor más común de los cerdos afectando a cerdos menores de un año de edad (10).

En México no existen estadísticas que demuestren el número de cerdos afectados por los diferentes tipos de linfoma, mientras que, países que llevan registros a nivel de rastro sobre la presencia de esta enfermedad, informan de un número de casos bastante bajo (23). Sin embargo, es conveniente empezar a considerar al linfoma dentro del diagnóstico diferencial de las enfermedades del cerdo, ya que puede haber casos en que las lesiones presentes en la piel de un animal vivo se puedan confundir con algunas enfermedades infecciosas, como es el caso de la fiebre porcina clásica, lo que puede causar gran desconcierto, sobre todo en zonas libres o que se encuentran en fase de erradicación de esta enfermedad. Además, se debe considerar a esta enfermedad como causa de muerte en los cerdos para poder determinar su frecuencia y así poder cuantificar las pérdidas económicas que podría estar ocasionando a la porcicultura nacional.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen la colaboración de E. Labrandero del CENID-Microbiología,

quien envió el primer caso y donó los dos cerdos testigo; M. A. Cámara del laboratorio local de la DGSA, quien remitió el segundo caso y a R. Colín del departamento de patología de la FMVZ-UNAM, quien realizó las pruebas de inmunohistoquímica.

## DESCRIPTION OF TWO CASES OF LYMPHOMA IN PIGS

### SUMMARY

The aim of this paper is to describe the morphology, cytological and histological characteristics of two cases of lymphoma in pigs. A specific-pathogen-free pig died suddenly showing multiple irregularly shaped erythematous areas on several skin regions. At necropsy the pig showed haemoperitoneum and spleen enlargement and rupture of the spleen. The lymph nodes were firm on palpation and greatly enlarged. At microscopic examination of liver and lymph node sections there were many 1-3 mm white foci. The second case was a fattening pig killed because of progressive emaciation and dyspnea. At external inspection multiple subcutaneous lumps of varying sizes were seen on the thighs and the lower jaw. At necropsy the lumps were seen as nodular masses, firm at palpation, which turned out to be the local lymph nodes. When the lymph nodes were cut, a white yellowish tissue with central areas of necrosis was seen. Samples were taken from both animals for cytology, histology and Immunohistochemistry. Considering the distribution of the lesions, the tissue architecture, type of neoplastic cells observed and immunohistochemistry results, both lymphomas were classified as multicentric nodular B-type lymphocytic lymphomas.

**KEY WORDS:** Pigs, Lymphoma, Neoplasm, Multicentric.

### REFERENCIAS

- 1.- Lukes R J, Collins R D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974; 34: 1488.
- 2.- Hayashi M, Tsuda H, Okumura M, Sakata T, Ito N, Suchi T. Histopathological classification of malignant lymphomas in slaughtered swine. *J. Comp. Pathol.* 1988; 98(1):11.
- 3.- Ishino S, Kadota K, Yoshino T, Yamamoto H. Pathological and immunohistochemical studies of follicular lymphoma in two calves. *J. Comp. Pathol.* 1990; 103(3): 265.
- 4.- Kadota K, Inouie T, Kodama M, Nakajima H, Ogihara K. Morphological characteristics of follicular centre cell lymphoma in a pig. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1988; 41(5): 355.
- 5.- Mabara S, Nakajima H, Hashimoto N, Kadota K. Morphological characteristics of follicular centre cell lymphoma in a pig. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1988; 41(5): 355.
- 6.- Lennert K, Nohri N. 1978: Histopathology and diagnosis of non-Hodgkins lymphomas in: malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. pp.111 K. (ed). Springer. New York.
- 7.- Nakajima H. Malignant lymphomas of follicular center cell origin in 14 pigs. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1989; 36: 621.
- 8.- Kadota K, Nakajima H. Histological progression of follicular centre cell lymphomas to immunoglobulin-producing tumours in two pigs. *J. Comp. Pathol.* 1988; 99(2): 145.
- 9.- Kamiya M, Kadota K. A case of myeloid leukemia in a sow. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1987; 40(3): 206.
- 10.- Kashima T, Sawaya H, Miyashiro A, Ohtsuka K, Nomura Y. Pathological features of alimentary tract lymphosarcomas in slaughtered pigs. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1990; 43(4): 289.
- 11.- Marcato P S, Bettini G. Kidney diseases in cows at meat inspection. *Praxis Veterinaria-Milano.* 1990; 11(3): 26.
- 12.- Kadota K. A case of swine T-cell lymphoma with the Lennert's lesion. *Jap. J. Vet. Sci.* 1987; 49: 913.
- 13.- Saito Y, Nomura Y, Shirota K, et al. Familial leukemia of swine: a report on two cases in consecutive two generations and one related case. *Bull. of Azabu Univ.* 1982; 3 (2): 201, Japan.
- 14.- Kadota K, Ishino S, Nashimoto N, Nakajima H. Malignant lymphomas of thymus origin in two sows. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1990; 37: 592.
- 15.- Kadota K, Nakajima H, Hashimoto N. Non-T, Non-B lymphoblastic lymphoma in two pigs. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1990; 37: 104.
- 16.- Valero G, Valero G, Morales F. Capítulo de histopatología. n el libro "Diagnóstico Veterinario" de G. Valero. 2ª edición. pp 51-59. Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios, A.C. 1993. México.
- 17.- Vanda B. Capítulo de inmunohistoquímica. En el libro "Diagnóstico Veterinario" de G. Valero. 2ª edición. pp 76-78. Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios, A.C. México. 1993
- 18.- Nakajima H, Hashimoto N, Ishino S, Kadota K. Ultrastructural characteristics of lymphomas in 16 pigs. *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* 1990; 43(5): 369.
- 19.- Xilouri E, Axiotis I, Nikolopoulou P, Stoforos E. A case report of a malignant tumour of the lymphoid tissue in swine in Greece. Abstracts of the 4th Hellenic Veterinary Congress, 1987, Athens. 1988. 83.
- 20.- Busse C, Marschall H J, Moening V. Further investigations on the porcine lymphoma C-type particle (PLCP) and the possible biological significance of the virus in pigs. *Annales de Recherches Veterinaires.* 1978; 9(4): 651.
- 21.- Brownlie S A, Campbell J G, Head K W, Imlah P, McTaggart H S, McVie J G. Prednisolone treatment of hereditary pig lymphoma. *European Journal of Cancer.* 1978; 14(9): 983.
- 22.- Campbell J G. The ultrastructure of a porcine hereditary lymphoma with some observations on cell cultures and enzyme cytochemistry. *J. Pathol.* 1977; 122(4): 191.
- 23.- Marcato P S. Swine lymphoid and myeloid neoplasms in Italy. *Vet. Res. Comm.* 1987; 11(4): 325.