

Tumors of the hematopoietic tissue in dogs and cats. Part II. Feline lymphoma – etiology, clinical forms and diagnosis

Sapierzyński R. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW.

Lymphoma is a neoplastic disorder of lymphoid tissue. This proliferative disease may arise from lymphoid tissue in any organ. It was estimated that lymphoid neoplasia accounts for an incidence of 200 cases per 100.000 cats. Historically the most common cause of hematopoietic tumors, including lymphomas, was the feline leukemia virus (FeLV). Recently, infection with feline immunodeficiency virus (FIV) and prolonged inflammatory responses are also involved in the pathogenesis of lymphomas. Classification of lymphoma can be made on the basis of histological characteristics and tumor/s location, however immunophenotype of the neoplastic cells has no prognostic significance. Most feline tumors are intermediate and high-grade lymphomas. Low-grade neoplasms are described more seldom. The vast majority of lymphomas has B-cell immunophenotype. The most common form of the tumor is alimentary lymphoma (with gastrointestinal, mesenteric lymph node, and liver involvement) and mediastinal form, which involves the thymus and mediastinal and sternal lymph nodes. Other forms like multicentric, cutaneous and extranodal lymphomas are not as common. The clinical signs are associated with the location, the presence of retroviral infection, and the histological type of the tumor/s. Cytopathological or/and histopathological examination of the biopsied sample definitely confirms the diagnosis. Additionally, the complete blood count, serum biochemistry profile, test for FeLV and FIV infection and various imaging techniques (radiography, ultrasonography and tomography) should be done to make reliable prognosis.

Keywords. lymphoma, cat, clinical signs, diagnosis.

Występowanie i przyczyny

Chłoniaki (*lymphoma*, chłoniakomięsaki – *lymphosarcoma*, LSA) są wynikiem nowotworowej transformacji komórek układu limfatycznego z ich klonalnym wzrostem w obrębie tkanek miękkich, takich jak węzły chłonne, narządy jam ciała czy szpik kostny. Są to jedne z najpowszechniej stwierdzanych nowotworów u kotów, które stanowią od 50 do 90% spośród wszystkich nowotworów tkanki krwiotwórczej i jednocześnie około 30% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u tego gatunku zwierząt. Co roku obserwuje się od 41,6 do 200 przypadków chłoniaków na 100 000 kotów. Rozpowszechnienie w ogólnej populacji kotów ocenia się na 1,6%, szacuje się też, że na ten typ nowotworu choruje 4,7% osobników trafiających do lecznic weterynaryjnych (1).

Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część II. Chłoniaki u kotów – przyczyny, postacie kliniczne i rozpoznawanie

Rafał Sapierzyński

z Zakładu Patomorfologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Do zachorowania może dojść u osobników w każdym wieku, najczęściej jednak u młodych dorosłych (2-letnich) oraz zwierząt starszych (od 6 do 12 lat), szczególnie w przypadku chłoniaków o niskiej złośliwości (1, 2). Zwiększone ryzyko zachorowania odnotowano u osobników rasowych, zwłaszcza kotów rasy syjamskiej i innych ras orientalnych, a także (co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem białaczki kotów) u samców.

Chłoniaki u kotów można podzielić na zmiany powstające w związku z zakażeniem wirusowym (występowaniu chłoniaka towarzyszy obecność antygenów wirusa w organizmie) oraz chłoniaki spontaniczne, które nie mają związku z zakażeniem (obecności nowotworu nie towarzyszy obecność antygenów wirusa w organizmie lub też antygenów takich nie udało się wykryć). Za występowanie nowotworów tkanki krwiotwórczej, w tym chłoniaków u kotów, w bardzo wielu przypadkach odpowiada zakażenie wirusem białaczki kotów (feline leukemia virus – FeLV), wiąże się ono z 62-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju guza (1). Zakażenie może wywołać limfopenię, niedokrwistość nieregeneratywną, pancytopenię, chłoniaka, a także białaczkę. Szacuje się, że w czasach, kiedy nie stosowano profilaktycznych szczepień przeciwko białaczce kotów, ani nie stosowano programów eliminacji zakażonych osobników z hodowli i chowu zakażenie FeLV było odpowiedzialne za 60–70% wszystkich chłoniaków u tego gatunku mięsożernych (3). Z kolei w jednym z późniejszych badań, analizujących związek pomiędzy zakażeniem a chłoniakami, obecność antygenów FeLV stwierdzono jedynie u 14–25% kotów z chłoniakiem. Chłoniaki, które mają powiązanie z zakażeniem FeLV lokalizują się najczęściej w obrębie śródpiersia, rdzenia kręgowego (od 85 do 90% guzów o tej lokalizacji stwierdza się u kotów z jednoczesnym zakażeniem wirusem białaczki kotów), gałki ocznej, często też wzrost ma charakter wieloogniskowy. Średnia wieku kotów z chłoniakiem wywołanym zakażeniem wirusowym jest zdecydowanie niższa (około 4–6 lat), w porównaniu do

kotów z chłoniakiem spontanicznym (średnia wieku 11 lat).

W jednym z badań obejmującym populację kotów w Australii stwierdzono niedyspozycję kotów rasy syjamskiej i innych ras orientalnych, a także kocurów, do występowania chłoniaków. Stwierdzono także, że koty te szczególnie często chorują na śródpiersiową postać guza, która atakuje zwłaszcza osobniki młode (mediana 2 lata; 4). Pośrednią rolę (immunosupresja wywołana zakażeniem) w powstawaniu nowotworów tkanki krwiotwórczej u kotów odgrywa zakażenie wirusem niedoboru immunologicznego kotów (feline immunodeficiency virus – FIV), a także inne stany przebiegające z obniżeniem odporności. Zakażenie FIV przyczynia się do 5–6-krotnego zwiększenia ryzyka zachorowania na chłoniaka, szczególnie postać pokarmową, o fenotypie B i wysokiej złośliwości (chłoniaki immunoblastyczne i centroblastyczne). Z kolei jednoczesne zakażenie FeLV i FIV zwiększa ryzyko zachorowania na chłoniaka 77-krotnie, w porównaniu do zdrowych, niezakażonych osobników (cyt. 1). Chłoniaki współistniejące z zakażeniem wirusem niedoboru immunologicznego stwierdza się także w lokalizacji pozawęzłowej, szczególnie w obrębie nerek i wątroby. U 10% kotów, które otrzymują leki immunosupresyjne w związku z przebytym zabiegiem przeszczepu nerki dochodzi do rozwoju chłoniaka (5). Nie jest jasny związek pomiędzy występowaniem przewlekłych stanów zapalnych błony śluzowej nosa, zapalnej choroby jelita (inflammatory bowel disease – IBD) i reakcją poszczepienną, a rozwojem chłoniaków u kotów, chociaż pośrednie dowody każą brać pod uwagę takie powiązanie. W wielu przypadkach miejscem wyjścia nowotworu są narządy, w których przewlekłe stany zapalne rozpoznawane bywają u kotów bardzo często. Należą do nich jama ustna i gardło, błona śluzowa nosa, jelita, a także nerki (3). Ryzyko rozwoju guza jest też wyższe u kotów narażonych na bierne wdychanie dymu tytoniowego i jest szczególnie wysokie u osobników, które są biernymi „palaczami” przez co najmniej 5 lat. Skłonność

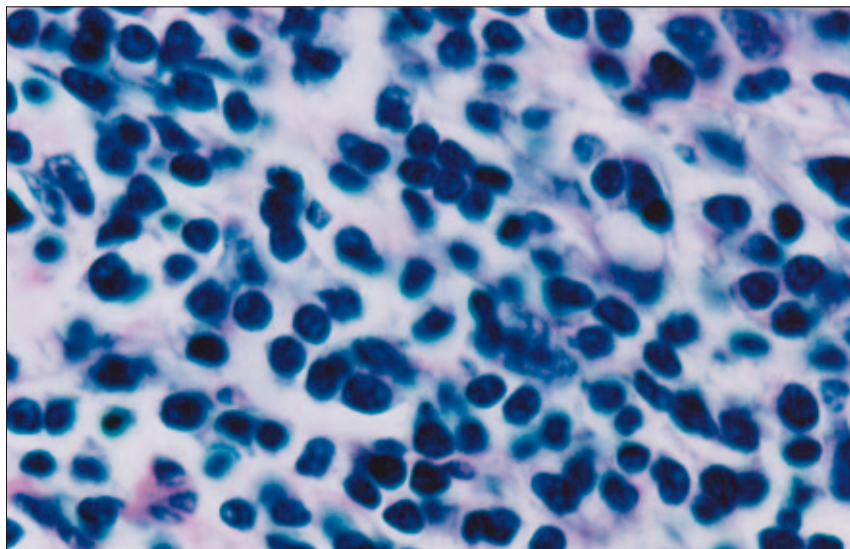
niektórych ras kotów do zachorowania na chłoniaka może przemawiać za wpływem czynników genetycznych w rozwoju tego typu nowotworów, szczególnie niektórych jego postaci (3).

Postacie kliniczne – objawy i rozpoznanie

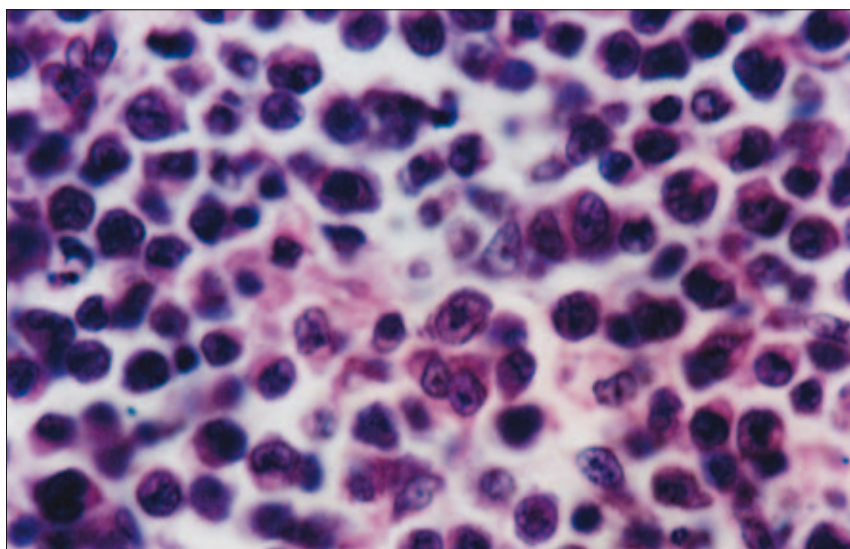
Spośród różnych klasyfikacji chłoniaków u kotów największe znaczenie w planowaniu leczenia pacjentów i określeniu rokowania ma klasyfikacja anatomiczna. Jednakże zaliczenie konkretnego przypadku do odpowiedniej kategorii nie zawsze jest proste, rzadko zdarza się sytuacja, że zmiany ograniczone są do jednej lokalizacji, a według najnowszych koncepcji w każdym przypadku chłoniaka u kota komórki nowotworu dostają się do krwi obwodowej. W większości przypadków proces ma charakter wielogniskowy lub co najmniej regionalny (1). Przykładowo, w niektórych badaniach za postać pokarmową chłoniaka u kotów uznaje się przypadki przebiegające z zajęciem przewodu pokarmowego, węzłów chłonnych lub/i wątroby, z kolei w innych do tej kategorii zalicza się jedynie te przypadki, w których naciek nowotworowy stwierdza się w obrębie przewodu pokarmowego i węzłach chłonnych krezkowych (5). Dodatkowo, niekiedy nie udaje się określić pierwotnego miejsca wyjścia nowotworu i w takich przypadkach mówi się o postaci mieszanej (5).

Klasyfikacja histologiczna, uwzględniająca między innymi immunofenotyp komórek nowotworowych, nie ma większego znaczenia w planowaniu leczenia i rokowania, poza różnicą pomiędzy chłoniakami o niskiej złośliwości (low-grade lymphoma; **ryc. 1**) a chłoniakami o pośredniej i wysokiej złośliwości (intermediate-grade lymphoma, high-grade lymphoma; **ryc. 2**). W zdecydowanej większości przypadków spośród wszystkich chłoniaków rozpoznawanych u kotów dominują te dwa ostatnie (odpowiednio 35 i 54%; 2, 5). Jeżeli chodzi o immunofenotyp, to około 70–75% spośród wszystkich tego typu nowotworów wywodzi się z limfocytów B, rzadziej diagnozuje się guzy T-komórkowe, chociaż w niektórych postaciach anatomicznych ten immunofenotyp stwierdza się zdecydowanie częściej (chłoniaki śródpiersiowe, chłoniaki wątroby i chłoniaki białaczkowe; 5). U kotów obserwowano też nieliczne przypadki chłoniaków B-komórkowych bogatych w limfocyty T (T cell-rich B-cell lymphoma), przypominające ziarnicę złośliwą u ludzi (Hodgkin's-like lymphoma; 6).

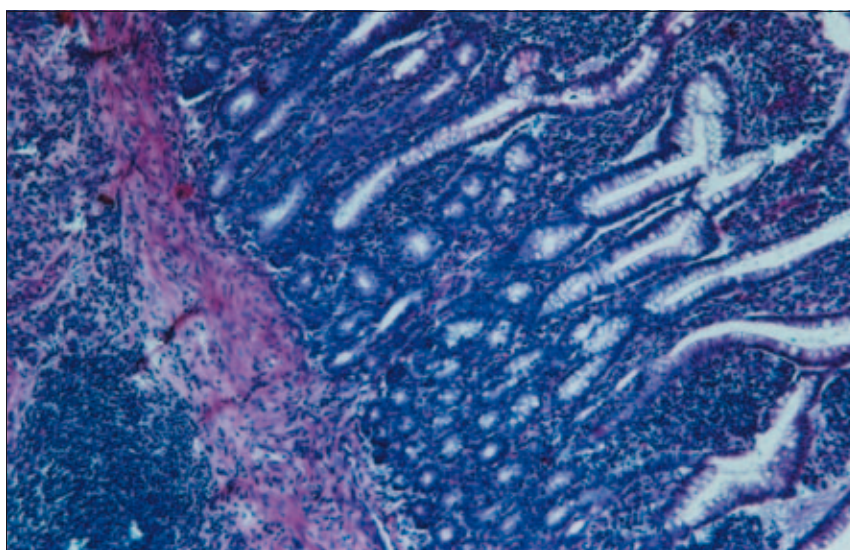
Do najczęściej opisywanych postaci klinicznych chłoniaków u kotów należą postacie pokarmowa i śródpiersiowa, rzadziej opisuje się chłoniaki wielogniskowe,



Ryc. 1. Chłoniak o niskiej złośliwości histologicznej u kota. Widoczny naciek małych, dobrze zróżnicowanych limfocytów z silnie barwiącym się jądrem komórkowym, niewidocznymi jąderkami i małą ilością cytoplazmy. Barwienie hematoksyliną-eoźyną, powiększenie 400×



Ryc. 2. Chłoniak o wysokiej złośliwości histologicznej u kota. Komórki nowotworowe są duże, blastyczne, mają dużo cytoplazmy, a w jądrach komórkowych obecne są wyraźne jąderka. Barwienie hematoksyliną-eoźyną, powiększenie 400×



Ryc. 3. Chłoniak jelita u kota. Widoczny naciek komórek nowotworowych w obrębie błon śluzowej oraz podśluzowej. Barwienie hematoksyliną-eoźyną, powiększenie 100×

miejscowe, a także skórne (1). Inaczej niż u psów, chłoniaki u kotów rzadko charakteryzują się powiększeniem węzłów chłonnych powierzchownych, dlatego też objawy kliniczne choroby u tego gatunku zwierząt są bardziej nieswoiste, mogą być rozmaite, zależą od zasięgu procesu, rodzaju nowotworu i współistniejącego zakażenia wirusowego ze wszystkimi jego konsekwencjami (FeLV lub/i FIV).

Postać pokarmowa chłoniaka (alimentary lymphoma – AL)

Charakteryzuje się obecnością nacieku nowotworowo transformowanych limfocytów w obrębie przewodu pokarmowego, często ze zmianami w obrębie węzłów chłonnych krezkowych, a niektórzy badacze zaliczają do tej grupy także przypadki, w których ma miejsce zajęcie wątroby i/lub nerek (ryc. 3, 4; 5). W obecnych czasach, gdy wprowadzono profilaktykę zakażeń wirusem białaczki kotów, postać pokarmowa chłoniaka rozpoznawana jest najczęściej (ten typ nowotworu jedynie w wyjątkowych przypadkach ma związek z zakażeniem FeLV; 5). Ta postać anatomiczna nowotworu występuje z reguły u osobników starszych i starych (średnio 10–12 lat), oczywiście w większości przypadków badanie serologiczne nie ujawnia obecności antygenów FeLV (nieco częściej obecność antygenów wirusa wykrywana jest badaniem PCR). W większości przypadków guzy lokalizują się w obrębie jelita cienkiego (od 50 do 80% przypadków), rzadziej obejmują żołądek (około 25% przypadków), a najrzadziej stwierdza się je w obrębie jelita grubego. Rozrosty przyjmują najczęściej charakter guzów, które zwięzają światło jelita i powodują jego rozszerzenie w odcinku proksymalnym, rzadziej powodują warstwowe poszerzenie ściany żołądka lub

jelita (1). Zdecydowanie częściej komórki nowotworowe wykazują immunofenotyp B (nowotwory wywodzą się z limfocytów B) niż immunofenotyp T, chociaż w niektórych badaniach nie wykazano takiej zależności (2, 7). W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań, obejmujących chłoniaki o niskim stopniu złośliwości, w zdecydowanej większości przypadków obejmowały one także przewód pokarmowy, a w 6% przypadków były ograniczone do tego układu (2). Szczególną postacią chłoniaków pokarmowych są chłoniaki wywodzące się z dużych ziarnistych limfocytów (prawdopodobnie wywodzą się z komórek T cytotoksycznych lub komórek NK – natural killers), które stanowią około 10% wszystkich chłoniaków przewodu pokarmowego kotów. Stwierdza się je u starszych osobników, bez związku z zakażeniem wirusem białaczki. Proces chorobowy dość często rozprzestrzenia się na inne narządy jamy brzusznej, także śródpiersie, a niekiedy dochodzi do pojawienia się komórek nowotworowych we krwi.

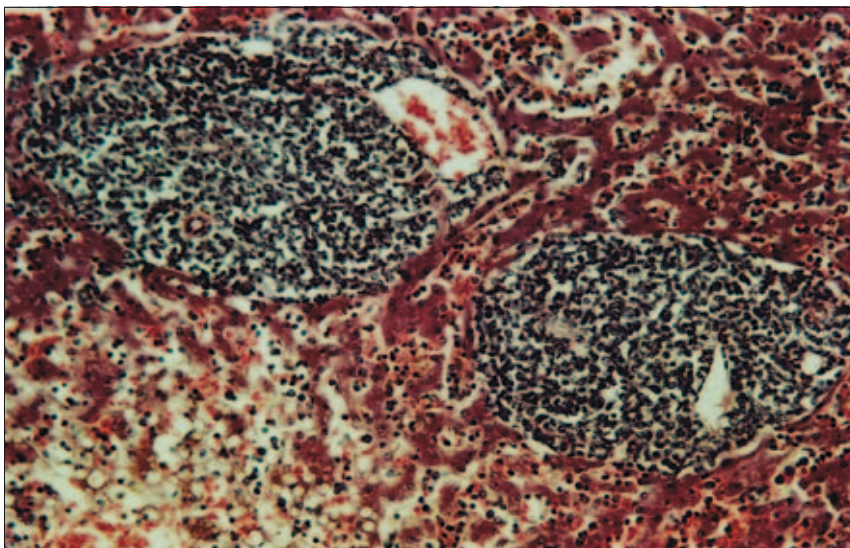
Wśród objawów klinicznych chłoniaka pokarmowego dominują związane z zaburzeniami typowymi dla choroby żołądka lub jelita cienkiego i mają najczęściej postać przewlekłych wymiotów, biegunki, przebiegających ze spadkiem masy ciała, z reguły w połączeniu z brakiem apetytu, osłabieniem oraz powiększeniem obrysu powłok brzusznych. W przypadku zajęcia jelita grubego obserwuje się dodatkowo obecność świeżej krwi w kale, bolesne lub bezproduktywne parcia na kał. Badanie kliniczne bardzo często ujawnia obecność guza na terenie jamy brzusznej (guzowate zmiany, dotyczące żołądka lub/i jelit bądź też powiększenie węzłów chłonnych krezkowych, stwierdza się w trakcie omacywania jamy brzusznej u 50 do 85% kotów), odcinkowe pogrubienie i stwardnienie pętli

jelitowych lub też obecność płynu w jamie brzusznej (7). U niewielkiej liczby kotów obserwowano objawy kliniczne ostrego brzucha, wynikające z perforacji ściany przewodu pokarmowego i zapalenia otrzewnej (5). W grupie kotów z postacią pokarmową chłoniaka o niskiej złośliwości, czas, jaki minął od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych do rozpoznania był bardzo różnorodny (od 5 dni do 4 lat), klinicznie obserwowano najczęściej trawienie masy ciała, wymioty, brak apetytu, biegunkę i osłabienie (2, 7). U wielu pacjentów (u wszystkich, u których doszło do zajęcia jelita cienkiego) obserwowano obniżenie stężenia kobalaminy we krwi, a także zwiększenie immunoreaktywności białek podobnych do trypsyny (2).

W rozpoznawaniu pokarmowej postaci chłoniaka należy uwzględnić przeszskorną biopsję aspiracyjną cienkoigłową i biopsję gruboigłową wykonaną pod kontrolą ultrasonografu. W wielu przypadkach niezbędna jest laparotomia diagnostyczna połączona z pobraniem wycinków zmienionych makroskopowo tkanek do badania histopatologicznego. Badanie endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia) także może dostarczyć cennych informacji, jednakże należy pamiętać, że pobranie jedynie wycinków błony śluzowej (bez innych warstw przewodu pokarmowego) może nie dać rozstrzygających wyników (2). Wydaje się, że badanie endoskopowe jest szczególnie przydatne w rozpoznawaniu chłoniaka dotyczącego żołądka, a w nieco mniejszym stopniu w przypadkach, gdy analizie mikroskopowej poddawane są wycinki błony śluzowej pochodzące z jelita (2). W diagnozie różnicowej należy uwzględnić obecność rozrostowych zmian zapalnych, ziarniaków, a także ciężkie przypadki zapalnej choroby jelit (IBD). Pomocne w takich przypadkach może być zastosowanie barwień immunohistochemicznych umożliwiających określenie immunofenotypu komórek nowotworowych (2, 7).

Postać śródpiersiowa chłoniaka (mediastinal form, postać grasicza – thymic form)

Była w przeszłości rozpoznawana najczęściej, jednakże obecnie w związku z rozpowszechnieniem profilaktyki zakażeń wirusem białaczki kotów liczba rozpoznawanych przypadków tej postaci systematycznie się zmniejsza (1, 5). Mediana wieku kotów z chłoniakiem śródpiersia wynosi poniżej 5 lat, guzy opisuje się częściej u osobników ras orientalnych, szczególnie syjamskich. W przebiegu tej postaci klinicznej chłoniaka proces nowotworowy lokalizuje się w obrębie śródpiersia, szczególnie węzłach chłonnych śródpiersiowych, mostkowych i wnęki płuc,



Ryc. 4. Chłoniak wątroby u kota. Skupiska komórek nowotworowych rozproszone w mięszu narządu. Barwienie hematoksyliną-eoziną, powiększenie 200×

rzadziej naciek nowotworowy obejmuje węzły chłonne głowy i szyi (1). W badaniu obejmującym 30 kotów z nieprawidłowościami w obrębie grasicy, aż w 63% przypadków ich podłożem była obecność chłoniaka (8). W przypadkach takich badania obrazowe ujawniają obecność dużych guzowatych mas zajmujących doczaszkową część śródpiersia, często z gromadzeniem się płynu w jamie opłucnej i przemieszczeniem płuc w kierunku dogrzbietowym (1). Badanie kliniczne może wykazać zmniejszenie podatności klatki piersiowej na ucisk, stłumienie szmerów ponad doczaszkowymi polami płuc, a także powiększenie węzłów chłonnych głowy, szyi oraz obecność rozrostu w obrębie tkanek miękkich szyi w okolicy wpustu klatki piersiowej. Płyn gromadzący się w przebiegu tej postaci chłoniaka bardzo często zawiera komórki nowotworowe (zazwyczaj duże komórki blastyczne; **ryc. 5**), a jego wygląd bywa rozmaity, niekiedy przypomina on chłonkę, ale może mieć charakter krwotoczny lub ropno-krwotoczny. W jednym z badań stwierdzono, że chłoniak śródpiersiowy był przyczyną gromadzenia się płynu w klatce piersiowej w 17% przypadków (9). W rzadszych przypadkach obserwowano występowanie zespołu Hornera (zajęcie nerwów) lub rozlane obrzęki głowy, szyi i kończyn piersiowych (zespół żyły głównej przedniej; 5). Badanie cytopatologiczne płynu z klatki piersiowej lub badanie cytopatologiczne lub/i histopatologiczne materiału pozyskanego z guza przesądza o rozpoznaniu. W przypadku chłoniaków zbudowanych z małych komórek (chłoniaki limfocytarne) mogą być one trudne do odróżnienia od grasiczaków z obfitą komponentą limfocytarną. Komórki chłoniaków śródpiersiowych są w większości przypadków guzami z komórek T, jednakże, szczególnie u kotów starszych, dość często są to chłoniaki wywodzące się z komórek B.

Postać wielogniskowa chłoniaka (multicentric form), w tym postać węzłowa

Charakteryzuje się rozprzestrzenieniem nowotworu na wiele narządów i tkanek, najczęściej węzłów chłonnych jam ciała (powiększenie powierzchownych węzłów chłonnych obserwuje się bardzo rzadko, jedynie w około 4 do 10% przypadków), wątroby, przewodu pokarmowego, nerek, śledziony i szpiku kostnego (1). Do tej grupy należą też przypadki chłoniaków B-komórkowych bogatych w limfocyty T, czyli tzw. chłoniaki przypominające chłoniaka Hodgkina u ludzi. W przebiegu tej postaci nowotworu obserwuje się powiększenie pojedynczego węzła lub rzadziej grupy węzłów głowy lub szyi (najczęściej węzeł

zuchwowy lub węzły szyjne), niemające związku ani z zakażeniem FeLV, ani FIV.

Postać odosobniona, miejscowa chłoniaka (solitary form – postać samotna)

Zwana też postacią pozawęzłową chłoniaka (extranodal form) – ograniczona jest do jednego narządu lub jednej okolicy ciała, przy czym należy zaznaczyć, że dość często pacjenci trafiający do lekarza weterynarii znajdują się w stadium, w którym doszło do rozprzestrzenienia się procesu na inne obszary ciała (5).

Postać nerkowa chłoniaka

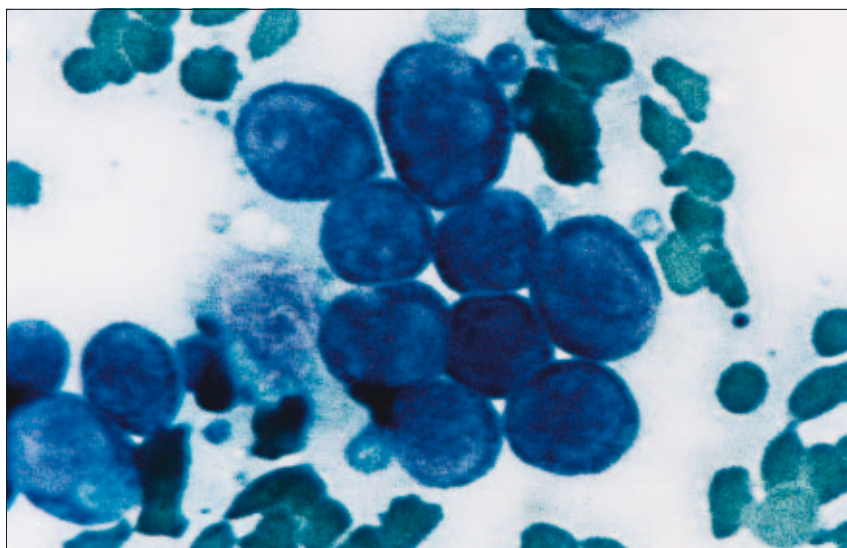
W 33% przypadków chłoniaków u kotów pierwotnym wyjściem procesu nowotworowego bywają nerki, u bardzo wielu osobników z wielogniskową postacią nowotworu naciek komórkowy jest obecny w tym narządzie. Dość często (około 40–50% przypadków) w przebiegu tej postaci anatomicznej dochodzi do rozprzestrzenienia się procesu na ośrodkowy układ nerwowy. Zakażenie wirusem białaczki kotów wykryto u 25–50% kotów z nerkową postacią guza; najczęściej komórki nowotworowe wywodzą się z limfocytów B (immunofenotyp B). Średnia wieku kotów z postacią nerkową wynosi około 7,5 roku. Nie stwierdza się predylekcji rasowej do tej lokalizacji nowotworu (5). Obraz kliniczny choroby jest odzwierciedleniem niewydolności nerek w stadiach bardziej zaawansowanych, dlatego też obserwuje się zmniejszenie apetytu, osłabienie, wymioty, objawy wzmożonego pragnienia i wielomocz, spadek masy ciała, cechy odwodnienia, amoniakalny zapach z jamy ustnej i inne. Badanie ultrasonograficzne nerek połączone z biopsją aspiracyjną cienkoigłową

w większości przypadków daje możliwość rozpoznania choroby. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że istotną cechą przemawiającą za chłoniakiem w obrębie nerek u kotów jest obecność obszaru o obniżonej echogeniczności w strefie podtorebkowej narządu (10).

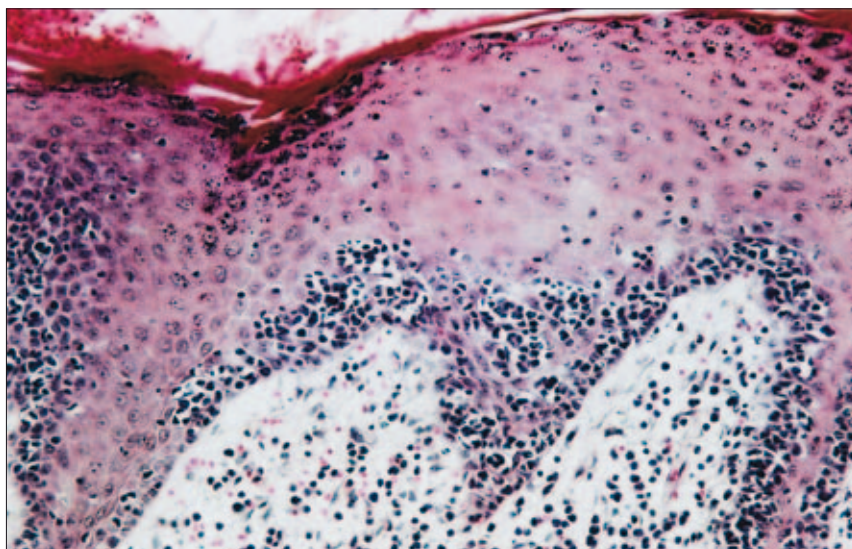
Postać nosowo-gardłowa chłoniaka (postać wewnątrznosowa – intranasal lymphoma)

Charakteryzuje się obecnością rozrostu nowotworowych limfocytów jamy nosowej, zatok przynosowych i/lub okolicy gardła, a rozsiew procesu nowotworowego zdarza się raczej rzadko (11). Chłoniak jest częstą przyczyną chorób (szczególnie przewlekłych) jamy nosowej, której podłożem nie jest zakażenie wirusowe. W zależności od badanej populacji chłoniaki stanowią od 27 do 70% spośród wszystkich nowotworów o tej lokalizacji (12). W większości przypadków guzy wywodzą się z komórek B, chociaż chłoniaki epiteliotropowe (T-komórkowe, wykazujące tropizm do nabłonków) były opisywane z różną częstością (11). Chłoniaki o tej lokalizacji stwierdza się najczęściej u FeLV-ujemnych, starszych (8–12-letnich) pacjentów, bez predylekcji rasowej i płciowej (5, 11). Wśród objawów klinicznych dominują związane z zaburzeniem przewodzenia powietrza przez jamę nosową (duszność, szmery oddechowe), ponadto ropny, krwotoczno-ropny, rzadziej surowiczy wypływ z jamy nosowej (częściej jednostronny), krwawienie z nosa, kichanie, deformacja twarzy (najczęściej asymetryczna), a także wytrzeszcz gałki ocznej, nadmierne łzawienie lub surowiczo-surowiczo-ropny wypływ z worka spojówkowego (11).

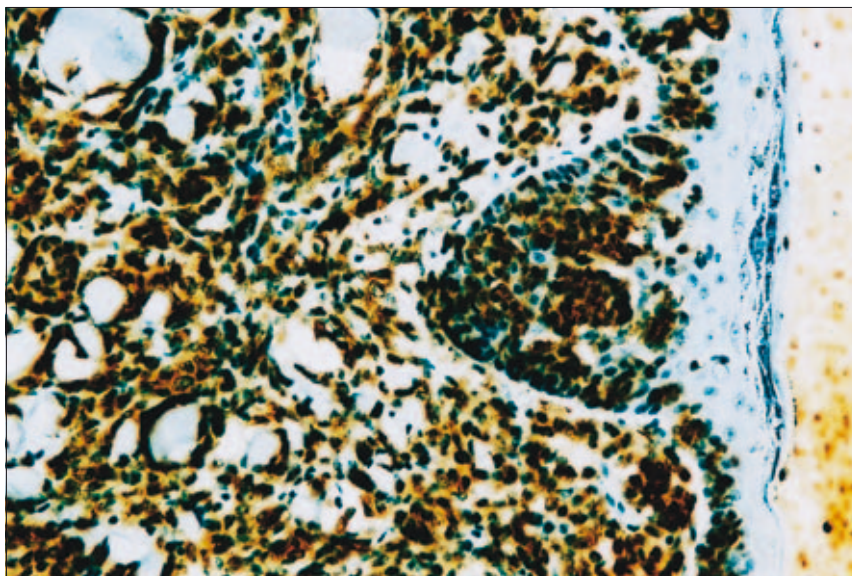
Wymienione objawy kliniczne i nieprawidłowości mogą dotyczyć jednej jamy



Ryc. 5. Chłoniak śródpiersia u kota. Widoczne skupisko blastycznych, dużych limfocytów; materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza śródpiersia, barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 1000×



Ryc. 6. Chłoniak skórny epiteliotropowy u kota. Widoczne naciekanie naskórka przez komórki nowotworu. Barwienie hematoxyliną-eozyną, powiększenie 200×



Ryc. 7. Chłoniak skórny epiteliotropowy u kota (ten sam przypadek co na ryc. 6). Komórki nowotworowe o fenotypie T (brązowe) występują zarówno w obrębie skóry właściwej, jak i naskórka. Barwienie immunohistochemiczne przeciwciałem anti-CD3, powiększenie 200×

nosowej lub też są obustronne i mogą mieć różny czas trwania i różne nasilenie. Średnio od stwierdzenia pierwszych objawów klinicznych do rozpoznania mijają około 2 miesiące, ale niekiedy ten okres bywa bardzo długi i wynosi nawet kilka lat (11). W jednym z badań na 53 kotów wykazujących objawy przewlekłych chorób jamy nosowej i gardła, nowotwór rozpoznano aż w 49% przypadków (13). Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi ujawnia w wielu przypadkach zwiększenie stężenia białka całkowitego, hipocholesterolemię, łagodną do umiarkowanej limfopenię i neutrofilię (11). W rozpoznaniu tej postaci anatomicznej chłoniaka dużą rolę odgrywają badania obrazowe, w szczególności, rentgenowskie czaszki, a także badanie tomografem komputerowym i ewentualnie rezonansem magnetycznym (11). Badania

obrazowe ujawniają najczęściej obecność mas o wysyceniu tkanek miękkich na terenie jamy nosowej, ponadto niszczenie kości małżowin nosowych i innych kości czaszki, a także dają możliwość wybrania miejsca, z którego zostanie pozyskany materiał do badań mikroskopowych (11). Materiał do oceny mikroskopowej można także uzyskać poprzez płukanie jamy nosowej, biopsję szczołeczkową oraz wykonanie wymazów z powierzchni guza i preparatów odciskowych (11). Badanie cytopatologiczne pozyskanego w ten sposób materiału jest przydatną metodą rozpoznawania chłoniaków jamy nosowej u kotów i pozwala na uzyskanie odpowiedzi nawet w 86% przypadków. W większości przypadków chłoniaki jamy nosowej to rozlane guzy immunoblastyczne cechujące się wysoką złośliwością, rzadziej zmiany innego typu (11).

Postać oczna chłoniaka (ocular form)

Zajęcie gałki ocznej lub/i przestrzeni zagałkowej zdarza się dość często w przebiegu formy uogólnionej, jednakże może to być odosobniona lokalizacja – postać oczna chłoniaka (ocular form). Objawy kliniczne tej postaci anatomicznej guza obejmują między innymi zapalenie błony naczyniowej, zwężenie, rozszerzenie lub zmiany kształtu źrenicy, wylewy i nieprawidłowe twory w komorze przedniej oka, zaćma i odklejenie siatkówki. Jeżeli naciek nowotworowy obecny jest w przestrzeni zagałkowej, to dołącza się wytrzeszcz gałki ocznej, wysychanie i samouszkodzenie rogówki (niemożność zamknięcia powiek). Proces chorobowy może też obejmować trzecią powiekę. W takich przypadkach obserwuje się zgrubienie tej struktury, a niekiedy zwichnięcie jej chrząstki i wypadnięcie. Obecność nacieku nowotworowego w obrębie struktur gałki ocznej lub w przestrzeni zagałkowej możliwe jest do wykazania badaniem ultrasonograficznym lub za pomocą tomografii komputerowej; biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (nakłucie tkanek w głębi oczodołu lub przedniej komory oka) w niektórych przypadkach umożliwi określenie charakteru rozrostu, w innych o rozpoznaniu przesądza badanie histopatologiczne usuniętej gałki ocznej lub/i tkanek otaczających.

Postać nerwowa chłoniaka

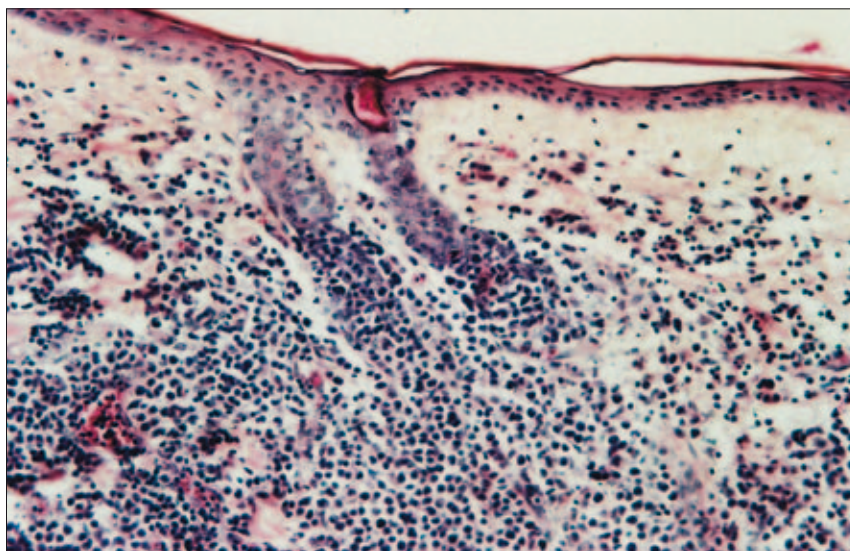
W postaci nerwowej chłoniaka proces chorobowy jest ograniczony do ośrodkowego lub/i obwodowego układu nerwowego (wewnątrzczaszkowo, wewnątrzrdzeniowo; zajęciu mogą także ulec nerwy obwodowe). W zdecydowanej większości przypadków (około 90%) naciek nowotworu stwierdzany bywa w odcinku piersiowo-krzyżowym rdzenia kręgowego, rzadziej dochodzi do zajęcia mózgu, innych odcinków rdzenia kręgowego czy nerwów obwodowych (14, 15). Komórki nowotworowe naciekają głównie przestrzeń nadtwardówkową, rzadko obecność ich stwierdza się w tkance nerwowej rdzenia kręgowego. Tę postać nowotworu obserwuje się u około 12% kotów z chłoniakiem, chorują najczęściej osobniki młode, ze średnią wieku około 2 lat, bez predylekcji rasowych; prawie u wszystkich zwierząt, u których doszło do zajęcia rdzenia kręgowego, stwierdza się współistniejące zakażenie wirusem białaczki kotów. Z kolei u zwierząt, w których proces zajmuje mózg, najczęściej nie obserwuje się zakażenia FeLV (1, 15). U około 70% kotów z chłoniakiem rdzenia kręgowego obserwuje się jednocześnie zajęcie szpiku kostnego, a w prawie połowie przypadków proces nowotworowy rozprzestrzenia

się też na narządy wewnętrzne, najczęściej nerki (15).

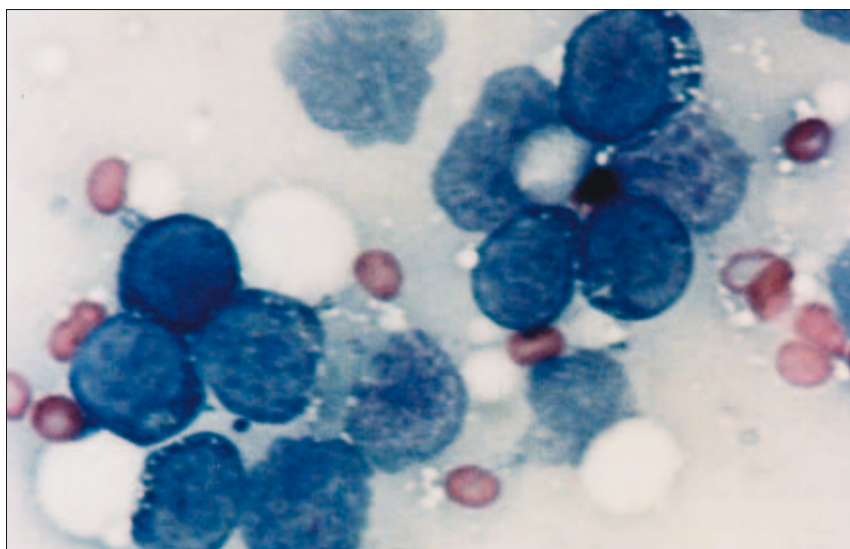
W literaturze opisano także przypadek chłoniaka z limfocytów B, który był ograniczony jedynie do nerwów obwodowych oraz gałązek nerwów zaopatrujących mięśnie. Jednocześnie nacieku nowotworowego nie obserwowano w żadnym innym miejscu, łącznie z nerwami czaszkowymi i ośrodkowym układem nerwowym (14). Wśród objawów klinicznych postaci nerwowej chłoniaka na pierwszy plan wysuwają się nieprawidłowości neurologiczne. W przypadku procesu wewnątrzczaszkowego najczęściej obserwuje się napady drgawek, zespół Hornera, szybko postępującą niezdolność ruchów, hiperestezję, brak apetytu, zaburzenia świadomości, nietypowe zachowania (łącznie z agresją) oraz drżenia zamiarowe (14, 15). W przypadku gdy proces obejmuje rdzeń kręgowy, obraz kliniczny jest odbiciem dokładnej lokalizacji zmian. Stwierdza się wtedy symetryczne lub asymetryczne niedowłady, porażenia i hiperestezję. W rozpoznawaniu chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego u kotów istotną rolę odgrywa badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Pomimo że obecność komórek nowotworowych dość rzadko jest obserwowana w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych zwierząt, to dość często obserwuje się pleocytozę wynikającą w większości przypadków z limfocytozy oraz zwiększenie zawartości białka (15). Badanie mielograficzne w około 70% przypadków ujawnia obecność pozatwardówkowych tworów, powodujących ucisk rdzenia kręgowego, rzadziej stwierdza się cechy zajęcia rdzenia kręgowego, a wykazanie obecności zmiany wymaga zastosowania bardziej nowoczesnych technik obrazowania (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny).

Postać skórna chłoniaka (cutaneous form)

Obserwowana jest najczęściej u starszych (10–12-letnich) kotów, u których w zdecydowanej większości przypadków nie stwierdza się zakażenia wirusem białaczki kotów. Rozróżnia się dwie postaci chłoniaka skórznego, mianowicie chłoniaka T-komórkowego epiteliotropowego (ryc. 6, 7), a także chłoniaka skórznego nieepiteliotropowego (ryc. 8) zbudowanego z limfocytów B. W tej postaci chłoniaka u kotów zmiany mogą być ograniczone (postać miejscowa) lub uogólnione (wielomiejscowe), przybierają postać rumieniowych rozrostów guzkowatych albo płytek. Czasami stwierdza się rozległe obszary łuszczenia się skóry z intensywnym rumieniem. Zmiany, zazwyczaj cechujące się znacznym świądem, mogą być bolesne. Niekiedy zmianom skórnym towarzyszy łagodne lub umiarkowane



Ryc. 8. Chłoniak skórny nieepiteliotropowy u kota. Komórki nowotworu obserwuje się tylko w obrębie skóry właściwej, cechy naciekania naskórka są w tym przypadku nieobecne. Barwienie hematoksyliną-eozyną, powiększenie 200×



Ryc. 9. Komórki nowotworowe w płynie pobranym z jamy klatki piersiowej od kota z śródpiersiową postacią chłoniaka. Zwraca uwagę wielkość komórek, których średnica równa się średnicy 4–5 erytrocytów, duża ilość cytoplazmy, wyraźne jąderka oraz obecność drobnych pęcherzyków w cytoplazmie niektórych komórek. Barwienie barwnikiem Giemsa, powiększenie 1000×

powiększenie powierzchniowych węzłów chłonnych (5). W większości przypadków od zaobserwowania pierwszych objawów klinicznych do rozpoznania skórnej postaci chłoniaka mijają miesiące, a nawet lata. Lekarz zazwyczaj wprowadza mniej inwazyjne metody diagnostyczne i leczy bardziej prawdopodobne choroby skóry. W rozpoznaniu istotne jest badanie histopatologiczne wycinka skóry lub zmiany guzowatej, łącznie z badaniem regionalnych węzłów chłonnych (nawet przy braku ich powiększenia), a oprócz barwienia rutynowego (hematoksyliną i eozyzną) do określenia precyzyjnego rozpoznania niezbędne jest badanie immunohistochemiczne oceniające immunofenotyp komórek guza. W przypadkach bardzo zaawansowanych, kiedy zmiany rozprzestrzeniają się na wiele

narządów, w tym szpik kostny, obserwuje się białaczkowy obraz krwi, a także objawy niedokrwistości nieregeneratywnej (cechy niedokrwistości obserwuje się u 50% kotów z chłoniakiem; 51). W bardzo rzadkich przypadkach obserwuje się objawy wzmożonego pragnienia i wielomoczu, wynikające z hiperkalcemii tła nowotworowego (zespół paranowotworowy).

Potwierdzenie rozpoznania

Podejrzenie chłoniaka u kotów stawia się na podstawie stwierdzenia wymienionych objawów klinicznych, w połączeniu z badaniem klinicznym, badaniami obrazowymi, a potwierdza badaniem cytopatologicznym lub histopatologicznym materiału tkankowego (16). W przypadku chłoniaków

u kotów uogólnione lub regionalne powiększenie węzłów chłonnych jest obserwowane raczej rzadko, dlatego też potwierdzenie obecności nowotworu wymaga bardziej skomplikowanego niż nakłucie węzłów chłonnych warsztatu diagnostycznego. Dodatkowo, obraz cytopatologiczny chłoniaków u kotów nie zawsze jest tak jasny, jak to jest u psów, a ponadto bardzo trudne, a nawet niemożliwe, może być odróżnienie tego nowotworu od nienowotworowego rozrostu tkanki limfatycznej w przypadku limfocytarnych nacieków zapalnych lub rozrostu odczynowego. W przypadkach chłoniaków zbudowanych z komórek dobrze zróżnicowanych (low grade lymphoma) do postawienia prawidłowego rozpoznania wymagane jest badanie histopatologiczne wycinka tkanki. Komórki dobrze zróżnicowanych chłoniaków są w badaniu cytologicznym nie do odróżnienia od prawidłowych dojrzałych limfocytów. W obrazie cytopatologicznym chłoniaków o wysokiej bądź pośredniej złośliwości (high or intermediate grade lymphoma) dominują komórki blastyczne, często duże (jądra komórek nowotworowych osiągają

średnicę równą lub większą niż średnica od 3 do 5 erytrocytów), z umiarkowaną lub dużą objętością zasadochłonnej cytoplazmy (ryc. 9). Jądra komórek są okrągłe, niekiedy mają nieregularne zarysy i mają wyraźne pojedyncze lub liczne jąderka (16).

Piśmiennictwo

- Jakobs R.M., Messick J.B., Valli V.E.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J. (edit): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed., Iowa State Press, Iowa 2002, s. 119–198.
- Kiselow M.A., Rasanick K.M., McDonough S.P., Goldstein R.E., Simpson K.W., Weinkle T.K., Erb H.N.: Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 405–410.
- Louwerens M., London C.A., Pedersen N.C., Lyons L.A.: Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 329–335.
- Gabor L.J., Malik R., Canfield P.J.: Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Aust. Vet. J.* 1998, **76**, 725–732.
- Vali D.M.: Feline lymphoma and leukemia. W: Withrow S.J., Vali D.M. (edit.): *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed., Saunders Elsevier, St. Louis 2007, s. 733–756.
- Day M.J., Kyaw-Tanner M., Silkstone M.A., Lucke V.M., Robinson W.F.: T cell-rich B-cell lymphoma in the cat. *J. Comp. Pathol.* 1999, **120**, 155–167.
- Waly N.E., Gruffydd-Jones T.J., Stokes C.R., Day M.J.: Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas

- and severe intestinal inflammation in cats. *J. Comp. Pathol.* 2005, **133**, 253–260.
- Day M.J.: Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1997, **38**, 393–403.
 - Davies C., Forrester S.D.: Pleural effusion in cats: 82 cases (1987–1995). *J. Small Anim. Pract.* 1996, **37**, 217–224.
 - Valdes-Martinez A., Cianciolo R., Mai W.: Association between renal hypochoic subcapsular thickening and lymphosarcoma in cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2007, **48**, 357–360.
 - Little L., Patel R., Goldschmidt M.: Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989–2005). *Vet. Pathol.* 2007, **44**, 885–892.
 - Demko J.L., Cohn L.A.: Chronic nasal discharge in cats: 75 cases (1993–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 1032–1037.
 - Allen H.S., Broussard J., Noone K.: Nosopharyngeal diseases in cats: retrospective study of 53 cases (1991–1998). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, **35**, 457–461.
 - Higgins M.A., Rossmel J.H., Saunders G.K. Jr., Hayes S., Kiupel M.: B-cell lymphoma in the peripheral nerves of a cat. *Vet. Pathol.* 2008, **45**, 54–57.
 - Spodnick G.J., Berg J., Moore F.M.: Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 373–376.
 - Taylor J.A., Baker R.: The lymphatic system – lymph nodes, spleen, and thymus. W: Baker R., Lumsden J.H. (edit.) *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 71–94.

Dr Rafał Sapieryński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapie@onet.poczta.pl

Rośliny toksyczne dla zwierząt

Józef Szkoda

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Zródłem wielu niebezpiecznych związków chemicznych dla zwierząt mogą być rośliny, szczególnie toksyczne. Zawierają one substancje trujące w niektórych swoich częściach (korzenie, nasiona, ziele) lub w całej roślinie. Substancje trujące mogą występować w chwastach, niektórych roślinach uprawnych oraz ziołach (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). W badaniach nad zastosowaniem ziół i ich ekstraktów w żywieniu zwierząt, szczególnie świń i drobiu, wykazano ich korzystny wpływ na zdrowie i wskaźniki produkcyjne (10, 11, 12). Wiele jednak spośród roślinnych związków czynnych po niewłaściwym zastosowaniu może stać się przyczyną zatrucia, a nawet śmierci (1, 2, 3, 7, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 19).

Zawartość związków trujących może ulegać wahaniom pod wpływem takich czynników, jak warunki edaficzne, w jakich rośliny rosną oraz faza rozwojowa i warunki klimatyczne. Do szczególnie niebezpiecznych roślin należy np. zimowit jesienny (*Colchicum autumnale*). Różne części tej rośliny zawierają silną truciznę kolchiczną (1, 6, 9). Zatrucia zdarzają się na

wiosnę, kiedy roślina kwitnie, lub w czasie sianokosów, a śmiertelność zwierząt sięga nawet 90%. Z kolei w upalne i wilgotne lato niebezpieczna dla ludzi oraz zwierząt może być dwuletnia bylina zwana barszczem olbrzymim (*Heracleum mantegazzianum*), której wszystkie części zawierają trującą furokumarynę. Sok z uszkodzonych części barszczu olbrzymiego parzy skórę, a unoszony w powietrzu może powodować porażenie układu oddechowego, nawet bez bezpośredniego kontaktu z rośliną.

Szkodliwe substancje chemiczne dla człowieka i zwierząt, występujące w roślinach to: olejki eteryczne, glikozydy, alkaloidy, saponiny, azotany i azotyny, mikotoksyny, a także wiele innych związków o zróżnicowanym składzie chemicznym (1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12). Substancje te zawarte w roślinach mogą działać niekorzystnie na zwierzęta, powodując zakłócenia w funkcjonowaniu serca i układów: krążenia, moczowego, nerwowego, oddechowego czy rozrodczego (5, 8, 9, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Olejki eteryczne

Biosyntetyzowane przez rośliny są substancjami lotnymi, silnie pachnącymi, o charakterze lipofilnym i nierozpuszczającymi się w wodzie. Są to wieloskładnikowe mieszaniny różnych związków, a dotychczas poznano ich ponad 500. Stosunkowo łatwo przenikają do krwiobiegu przez błonę śluzową przewodu pokarmowego, nosa oraz skórę (6, 9, 10). W ostatnich latach wzrost zainteresowania olejkami eterycznymi w różnych dziedzinach życia skłoniło wielu autorów do podjęcia badań zmierzających do wyjaśnienia, czy olejki eteryczne, a szczególnie niektóre ich składniki, nie stanowią zagrożenia dla zdrowia człowieka i zwierząt (1, 6, 9, 10).

W polskich warunkach klimatycznych do roślin zawierających olejki eteryczne, uważanych za lecznicze, a których spożycie w nadmiernych ilościach może oddziaływać toksycznie na organizm zwierząt, można zaliczyć m.in. (1, 10): jałowiec zwyczajny (*Juniperus communis*), tuję (*Thuja occidentalis*), bagno zwyczajne (*Ledum palustre*), mięętę pieprzową (*Mentha piperita*) i szalwię lekarską (*Salvia officinalis*).

Glikozydy

Jest to grupa niebezpiecznych związków chemicznych obecnych w roślinach (1, 4, 6, 9, 11, 19, 27, 28). Związki te wytwarzane są głównie w liściach, natomiast