

# Chłoniaki skóry u psów

Marek Tomaszewski\*, Rafał Sapierzynski

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

**C**hłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów złośliwych, które wprawdzie u psów występują rzadko (około 2,5–11,5% wszystkich rozpoznawanych chłoniaków i 1–2,8% nowotworów skóry u tego gatunku), jednak są istotne z klinicznego punktu widzenia (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Ze względu na nietypową jak na nowotwór skóry formę wzrostu (rzadko tworzą zmiany guzowate), która sprawia, że klinicznie chłoniaki przypominają częstsze i mniej groźne dla zdrowia zwierząt dermatozy innego tła, nowotwory te są często rozpoznawane w późnych fazach rozwoju, a badanie histopatologiczne skóry stanowiące podstawę rozpoznania jest wykonywane wtedy, gdy lekarz prowadzący uzna, że zastosowane do tej pory leczenie nie przynosi spodziewanych rezultatów. Choroba zwykle postępuje powoli, jednak z czasem dochodzi do jej uogólnienia prowadzącego do śmierci pacjenta.

## Klasyfikacja chłoniaków skóry

Chłoniaki skóry można podzielić ze względu na stopień złośliwości histologicznej i klinicznej, powinowactwo nowotworowo zmienionych limfocytów do

naskórka oraz immunofenotyp komórek. Histologicznie rozróżnia się chłoniaki epiteliotropowe cechujące się naciekaniem naskórka i/lub mieszków włosowych i nieepiteliotropowe, w których komórki nowotworowe lokalizują się w skórze właściwej i tkance podskórnej. Chłoniaki epiteliotropowe wywodzą się z limfocytów T, podczas gdy chłoniaki nieepiteliotropowe mogą wywodzić się z limfocytów B lub limfocytów T (8).

## Chłoniak epiteliotropowy (cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma – CETL)

Chłoniak epiteliotropowy to najczęstsza postać chłoniaka skórnoego stanowiąca ok. 1% wszystkich chłoniaków u psów i około 11% chłoniaków T-komórkowych (9). Chłoniaki skórne epiteliotropowe są diagnozowane u ok. 2–7/1000 pacjentów trafiających do lecznic weterynaryjnych w związku ze stwierdzeniem „problemu dermatologicznego” (10, 11). Nowotwór występuje najczęściej u zwierząt dorosłych i starszych, ze średnią wieku 10,5 roku, ale rozpoznaje się go również u psów młodych, nie określono jak dotąd predylekcji płciowej

\* Student V roku Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie, członek Koła Medyków Weterynaryjnych SGGW.

do występowanie tej formy chłoniaka (10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). W przeciwieństwie do kotów, u których potwierdzono etiologię wirusową chłoniaka, u psów do tej pory nie zidentyfikowano żadnych czynników wywołujących chorobę (19). Jak dotąd nie ustalono bezsprzecznie predylekcji rasowych (9, 12, 18), chociaż w niektórych badaniach zauważono nadreprezentację psów takich ras, jak golden retriever (16), bichon frise (10), cocker spaniel angielski i bokser (20, 21). Ze względu na podobieństwa w obrazie klinicznym choroby u ludzi i psów w medycynie weterynaryjnej przyjęto podział chłoniaków epiteliotropowych zgodny z klasyfikacją WHO. W klasyfikacji tej wyróżnia się: ziarniniaka grzybiastego (mycosis fungoides, MF) i zespół Sezary'ego, czyli uogólnioną formę ziarniniaka grzybiastego, przebiegającą z obecnością nowotworowych limfocytów T we krwi obwodowej. Dodatkowo ziarniniaka grzybiastego można podzielić na podtypy morfologiczne, jednak podział ten nie ma przydatności klinicznej i rokowniczej (10, 13, 22).

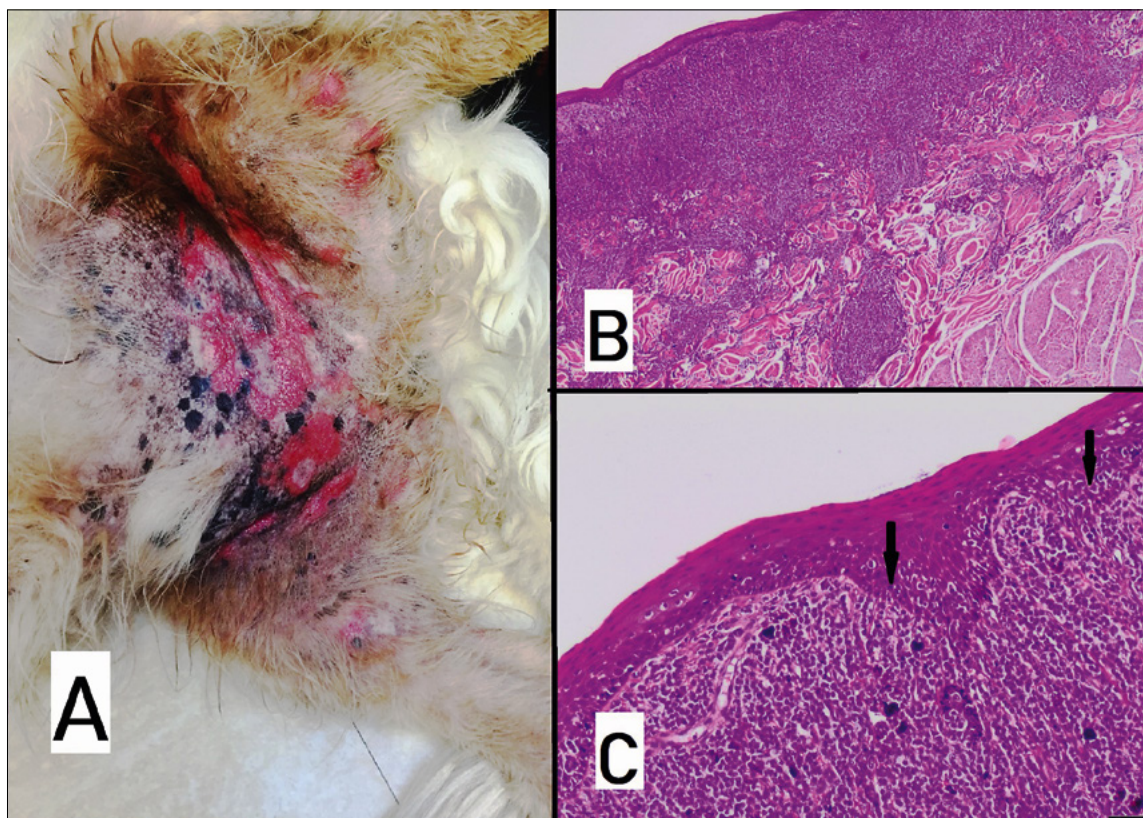
**Ziarniniak grzybiasty** charakteryzuje się występowaniem różnorodnych objawów klinicznych, przy czym w momencie pierwszego kontaktu z pacjentem lekarz nie obserwuje kojarzonych typowo z nowotworami skóry zmian guzowatych. Do najczęstszych objawów klinicznych obserwowanych w początkowych fazach ziarniniaka grzybiastego należą: rumień (ok. 80–85% przypadków) i łuszczenie się naskórka (ok. 60% przypadków), z możliwym odbarwieniem skóry (ryc. 1; 10, 20). Choroba w swoim obrazie może

### Cutaneous lymphomas in dogs

Tomaszewski M., Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of the uncommon skin condition in dogs. Canine cutaneous lymphomas are heterogeneous group cancers. Despite representing only 1% of all malignancies in dogs, the diagnostic challenges make them very relevant clinically. Due to the frequent lack of lesion characteristics commonly associated with skin cancers, and variable clinical presentation, cutaneous lymphoma is often misdiagnosed, mimicking more common autoimmune, parasite or other skin conditions. Cytopathology is often insufficient for diagnosis and the method of choice is a histopathological assessment of excised skin specimen, which should be aided by immunohistochemistry. Cutaneous lymphoma usually appears histologically as diffuse lymphocytic infiltration and final diagnosis can only be made with close cooperation of pathologist and clinicians. Molecular biology methods can also be helpful in differentiating lymphoma from benign lesions and are available for practitioners. The most often diagnosed cutaneous lymphoma subtype in dogs is epitheliotropic T-cell lymphoma (CELT), which may present with peripheral blood involvement – the Sezary syndrome. Cutaneous lymphomas are diagnosed mostly in adult and old dogs, but young animals can also be affected. Notable breed or sex predispositions or any etiological factors have not yet been identified. Poor prognosis and low treatment efficiency typical for cutaneous lymphoma highlight the unmet need for further research and deeper understanding of this cancer.

**Keywords:** cutaneous lymphoma, dog, epitheliotropic lymphoma.



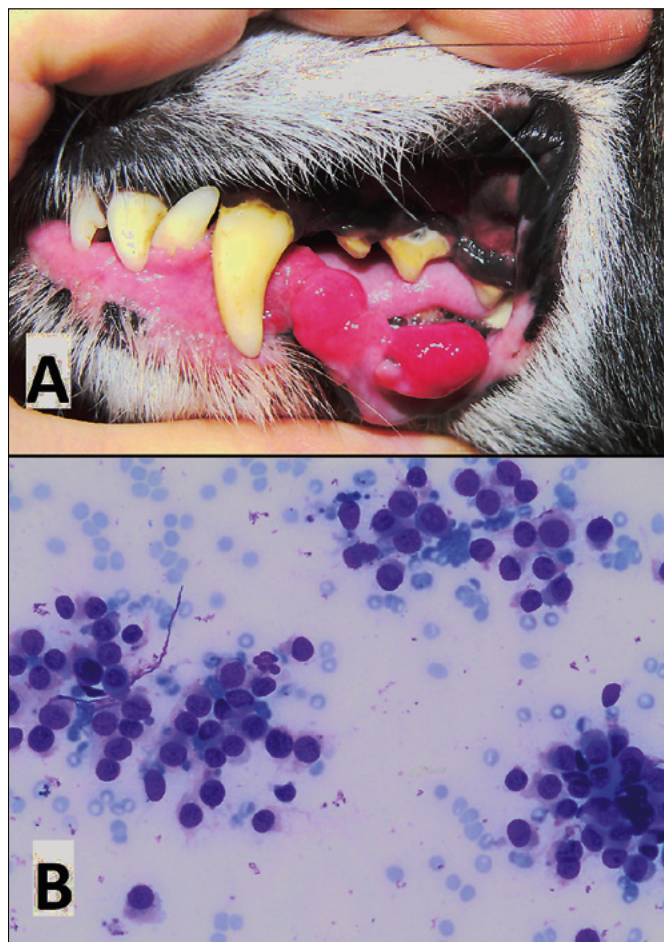
**Ryc. 1.** Postać „klasyczna” chłoniaka epiteliotropowego u psa, mieszańca

A – obraz kliniczny, wygląd zmian, jak i ich lokalizacja odpowiadają opisom podręcznikowym

B – obraz mikroskopowy tego przypadku; w skórze właściwej i naskórku widoczny jest gęsty naciek komórek limfoidalnych; barwienie H-E, powiększenie 4×

C – ten sam przypadek przy powiększeniu 200×, na którym widoczny jest wyraźny epiteliotropizm komórek limfoidalnych (strzałkami oznaczono limfocyty nowotworowe naciekające dolne warstwy naskórka)

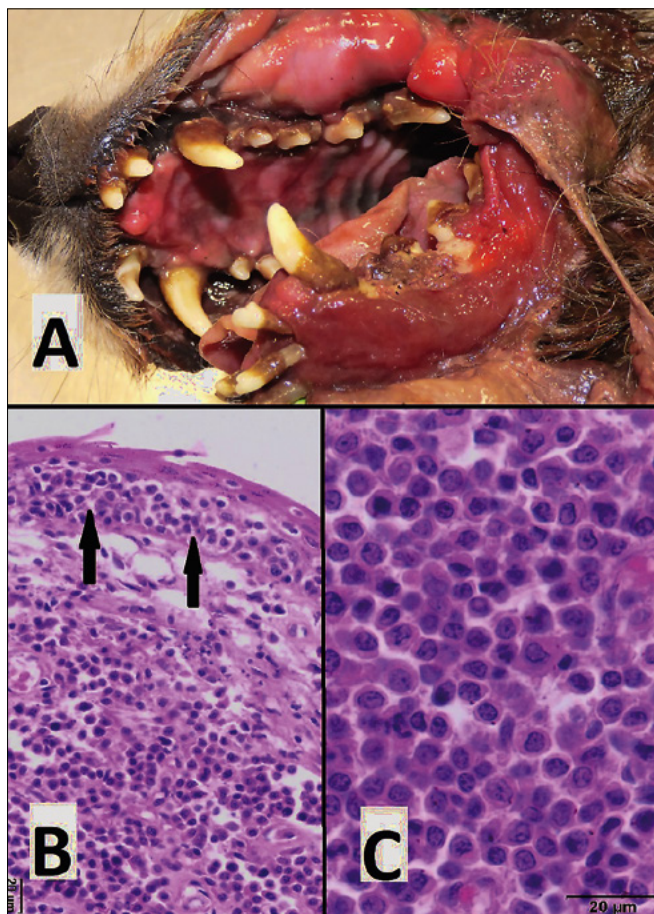




**Ryc. 2.** Przypadek wczesnej postaci chłoniaka epiteliotropowego jamy ustnej u psa

A – zgrubienie i zaczerwienienie wargi – na tym etapie choroby była to jedyna zmiana stwierdzona w badaniu klinicznym

B – obraz cytologiczny biopłatów cienkoigłowych pobranych od tego pacjenta – widoczne skupiska okrągłych komórek limfoidalnych, bez aktywności proliferacyjnej i cech sugerujących złośliwość (podejrzenie chłoniaka epiteliotropowego podtrzymano w badaniu histopatologicznym fragmentu zmiany); barwienie odczynnikiem Giemsa, powiększenie 200×



**Ryc. 3.** Ten sam przypadek co na ryc. 2, w końcowej fazie choroby pies został poddany eutanazji po kilkunastu miesiącach od rozpoznania, w związku z jej progresją do postaci blastycznej

A – podczas sekcji stwierdzono rozległe zmiany w całej jamie ustnej, łącznie ze zmianami litycznymi tkanek miękkich, powiększone były także węzły chłonne okolicy głowy i szyi  
B – obraz mikroskopowy tego przypadku; w skórze właściwej i naskórku widoczny naciek komórek limfoidalnych (komórki naciekające naskórek oznaczono strzałkami); barwienie H-E, powiększenie 200×

C – większe powiększenie nacieku komórek nowotworowych, widać, że komórki limfoidalne mają morfologię blastów; barwienie H-E, powiększenie 400×

przypominać inne choroby, takie jak atopowe zapalenie skóry, choroby autoimmunologiczne, inwazje pasożytnicze lub zakażenia bakteryjne i grzybicze, i to właśnie te problemy dermatologiczne podejrzewa się w pierwszej kolejności u pacjenta (2, 23). Ziarniniak grzybiasty może przybierać formy – skórnej, połączeń skórno-śluzówkowych i śluzówkową (ryc. 2, 3), przy czym u pacjenta może występować tylko jedna, najczęściej postać skórna, dwie lub wszystkie formy naraz. W momencie rozpoznania zmiany patologiczne zwykle są mnogie – 59–79% przypadków (16, 24), ale mogą być pojedyncze (10, 13, 14, 15, 16, 24). Objawy dotyczące skóry obserwuje się u ok. 55–90% psów, lokalizują się one najczęściej po brzusznej stronie tułowia i na głowie (10, 23, 25). W większości przypadków choroba rozpoczyna się tak zwaną erythrodermią złuszczającą – w różnych częściach ciała zwierząt pojawiają się ogniska rumieniowate, a pokrywający je naskórek się łuszczy; może dochodzić także do depigmentacji i wyłysień (złuszczające, rumieniowate zapalenie skóry; 26). Wraz z postępowaniem choroby ogniska mogą ulegać owrzodzeniu, wtórnym zakażeniom

lub samouszkodzeniom wynikającym ze świądu, który występuje u ok. 40% pacjentów i osiąga różne nasilenie (10, 20, 27). Na tym etapie choroby w rozpoznaniu różnicowym szczególnie ważne jest uwzględnienie alergii i świerzbu skórnoego. Z czasem u części pacjentów ziarniniak grzybiasty przechodzi w tak zwaną postać płytkową, a potem guzkową (26), to w tym momencie najczęściej stawiane jest rozpoznanie. Rzadziej zmiany guzkowate są pierwszym i jedynym objawem choroby (13). U 30–70% pacjentów dochodzi również do zajęcia połączeń skórno-śluzówkowych (10, 13, 14, 16, 20). Jednak typowa, izolowana postać skórno-śluzówkowa według klasyfikacji Scotta występuje rzadziej, u ok. 4–30% psów z chłoniakiem epiteliotropowym (10, 16, 24). W tej postaci zmiany obejmują głównie płytkę nosową (10) i opuszki, a także wargi, powieki, połączenie w okolicy odbytu i sromu (13, 16, 17). Do najczęściej obserwowanych objawów w takich przypadkach należą odbarwienia, nadżerki i owrzodzenia w obrębie połączeń skórno-śluzówkowych, a więc obraz kliniczny może przypominać choroby autoimmunologiczne z grupy pęcherzyc lub toczeń skórny (26,



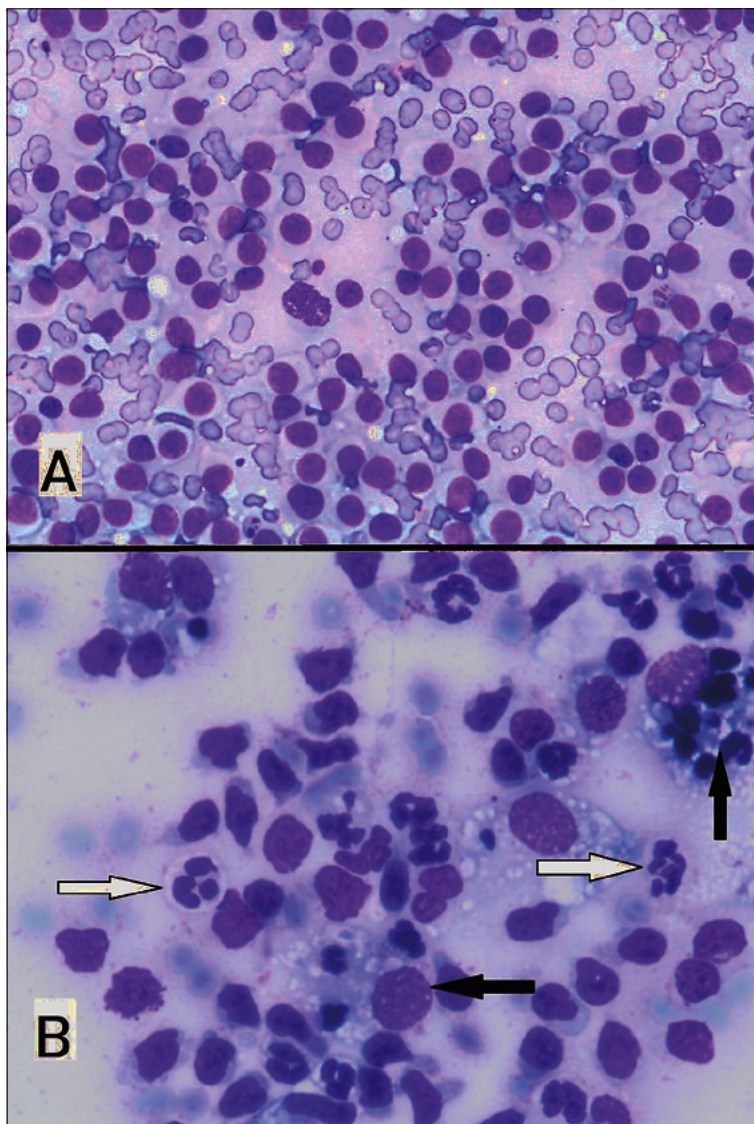
28). W literaturze opisano także przypadki chłonia-ka epiteliotropowego przebiegające z wydawałoby się patognomicznym dla chorób autoimmunologicznych występowaniem pęcherzy (28, 29). Najrzadszą samodzielnie występującą postacią jest **forma śluzówkowa**, objawiająca się nadżerkami i owrzodzeniami obejmującymi różne części jamy ustnej – dziąsła, podniebienie, śluzówkę policzków i język, a także nagłośnię (13, 17, 28). Może ona zostać pomyłona z częstym u psów zapaleniem jamy ustnej (26).

W przebiegu ziarniniaka grzybiastego u ok. 20–40% pacjentów dochodzi do powiększenia węzłów chłonnych (limfadenomegalii), powiększeniu najczęściej ulega jeden węzeł, ale limfadenomegalia może być również miejscowa lub uogólniona, a także może obejmować węzły chłonne odległe w stosunku do lokalizacji zmian obejmujących skórę (10, 16). Zwykle nie obserwuje się zmian w badaniu hematologicznym, ale przy uogólnieniu choroby może pojawić się niedokrwistość nieregeneratywna, typowa dla chorób o przebiegu przewlekłym, a także hiperkalcemia (10, 14, 30, 31). U części pacjentów poddanych badaniom obrazowym stwierdza się nieprawidłowości w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Najczęstszymi objawami dotyczącymi klatki piersiowej są wodopiersie, powiększenie węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej, nacieczenia i guzki w płucach (23). W przypadku badania obrazowego jamy brzusznej widuje się hepatomegalię, splenomegalię i powiększenie trzewnych węzłów chłonnych (14, 16, 31). Do rozsiewu chłonia-ka epiteliotropowego dochodzi rzadko, zmiany wtórne najczęściej pojawiają się w narządach układu chłonnego – węzłach chłonnych i śledzionie. Może dochodzić także do zajęcia narządów zawierających tkankę limfatyczną – serca, płuc, przełyku, żołądka, wątroby, nerek i mózgu, ale opisano również przypadki rozsiewu do pozbawionej tkanki limfatycznej przepony (13, 32, 33). W przypadku uogólnienia chłonia-ka mogą występować objawy ogólne, takie jak: gorączka, duszność, bladeść błon śluzowych i tachykardia, utrata masy ciała i ślepotą – zależne od lokalizacji nacieków nowotworowych (23, 31, 32).

**Zespół Sezary'ego (Sezary syndrome, SS)** to rzadka forma chłonia-ka skórno-epiteliotropowego (uogólniona forma ziarniniaka grzybiastego) charakteryzująca się wysiewem komórek nowotworowych do krwi obwodowej – forma białaczkowa chłonia-ka (22). Do tej pory w literaturze opisano tylko kilka przypadków tego zespołu u psów (13, 14, 15, 34, 35, 36). Oprócz zmian dermatologicznych typowych dla chłonia-ka epiteliotropowego widoczna jest w takich przypadkach uogólniona limfadenomegalia, a badania dodatkowe pozwalają wykryć nowotworową hepatosplenomegalię oraz zajęcie wielu narządów wewnętrznych, szczególnie płuc (22, 26, 35, 36).

### Rozpoznanie

Badanie kliniczne pacjenta stanowi wstęp do rozpoznania chłonia-ka epiteliotropowego. Najprostszą i najszybszą metodą, często pozwalającą postawić wstępne rozpoznanie, jest **ocena cytopatologiczna**,



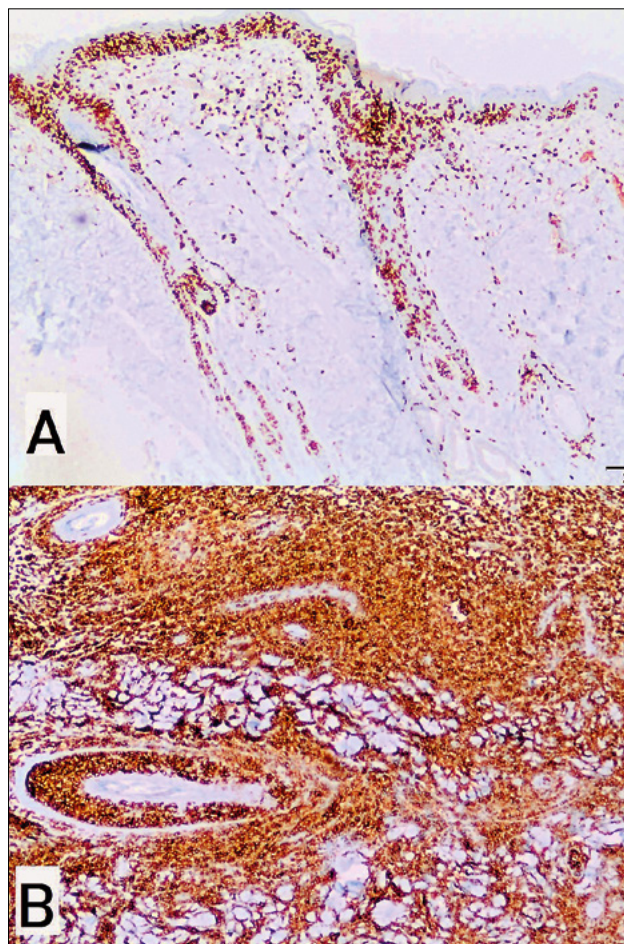
**Ryc. 4.** Obraz cytologiczny chłonia-ka epiteliotropowego u psów

A – jednorodna populacja komórek nowotworowych, z dominacją średniej wielkości komórek o morfologii limfoidalnej/histoidalnej, bez cech złośliwości cytologicznej; barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×

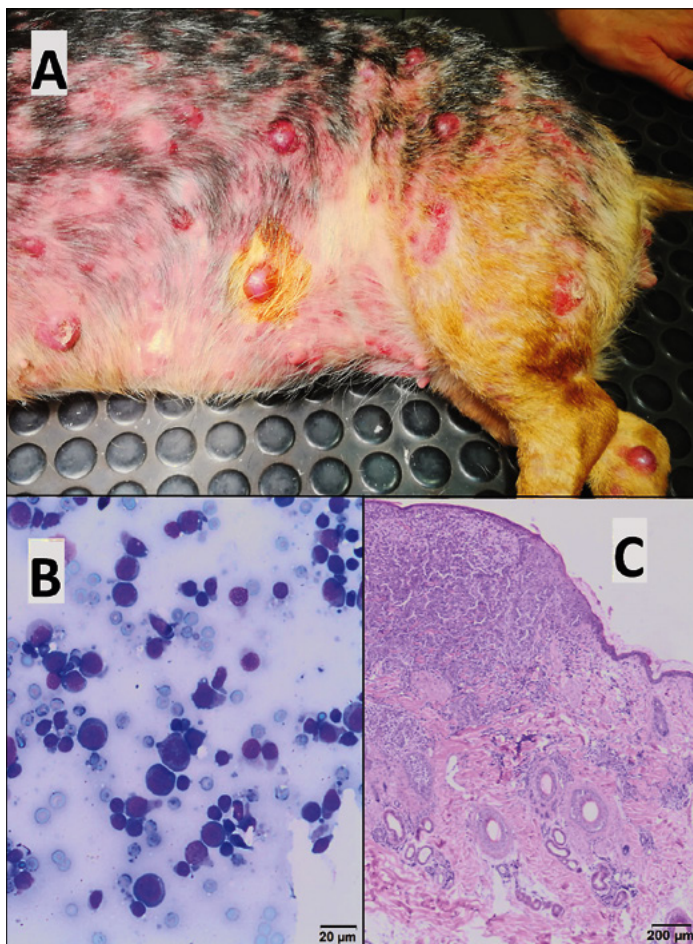
B – przypadek, w którym doszło do owrzodzenia powierzchni skóry, co skutkuje obecnością nie tylko nowotworowych limfocytów, ale także neutrofilów (białe strzałki) i makrofagów (czarne strzałki), które fagocytują neutrofile; barwienie odczynnikiem Giemsy, powiększenie 200×

jednak rozpoznanie cytologiczne zawsze powinno być potwierdzone i doprecyzowane innym badaniem – histopatologicznym i immunofenotypowym. Metoda pobrania materiału jest zależna od charakteru obserwowanych zmian, w przypadku zmian płaskich pobranie dobrej jakości próbki może być trudne – w tym przypadku, szczególnie gdy towarzyszy im tworzenie wysięku, dobrą jakościową próbkę można uzyskać, wykonując preparaty odciskowe ze zmian skórnych. Z guzków skórnych, o ile są obecne, zwykle można uzyskać bogatokomórkowe rozmazy. Populacja nowotworowych limfocytów zwykle jest homogenna, składa się z komórek dobrze zróżnicowanych małych do średnich, o niskiej aktywności mitotycznej (**ryc. 4A**), rzadziej komórki są duże o umiarkowanym lub wysokim indeksie mitotycznym. Jądra komórek są okrągłe, często z zagłębieniem, a czasem





**Ryc. 5.** Wyniki barwienia immunohistochemicznego wycinków skóry psa z chłoniakiem epiteliotropowym; w barwieniu użyto przeciwciał wykrywających antygen CD3 (marker limfocytów T; brązowa barwa cytoplazmy komórek)  
 A – przy małym powiększeniu widać, że nowotworowe limfocyty T naciekają dolne warstwy naskórka oraz nabłonek mieszków włosowych, z niewielką liczbą komórek w skórze właściwej  
 B – w tym przypadku widoczny jest gęsty naciek nowotworowych limfocytów T zarówno w skórze właściwej, jak i w nabłonku mieszka włosowego (owalna struktura po lewej stronie). Barwienie immunohistochemiczne, przeciwciała anti-CD3



**Ryc. 6.** Chłoniak blastyczny T-komórkowy skóry psa

A – obraz kliniczny zmian

B – obraz cytologiczny materiału pobranego za pomocą biopsji cienkoigłowej z jednego z guzków – widoczne są komórki limfoidalne blastyczne średnie i duże, a nieco poniżej centrum ryciny także figura mitotyczna; barwienie odczynnikami Giemsy, powiększenie 100×

C – obraz histologiczny jednego z guzków – widoczny naciek komórek limfoidalnych w skórze właściwej, który tworzy kopulasty guzek; barwienie H-E, powiększenie 4×

wyglądają jak skręcone, chromatyna ziarnista, a jąderka, o ile widoczne są niewielkie i położone centralnie. Cytoplazma, zwykle skąpa lub umiarkowanie obfita, przyjmuje w barwieniu odczynnikami Giemsy odcienie od bladoniebieskiego do granatowego. Część komórek w przypadku chłoniaka epiteliotropowego cechuje się różnego stopnia atypią, niekiedy widoczne są anizocytoza, anizokarioza, wyraźne, duże, mnogie jąderka, nieregularny układy chromatyny, a także atypowe figury mitotyczne (37, 38).

W rozpoznaniu różnicowym w przypadku chłoniaka epiteliotropowego należy uwzględnić inne nowotwory okrągłokomórkowe, szczególnie wywodzące się z histiocytów. Jeżeli materiał pobrano metodą odciskową ze zmian owrzodziałych lub wtórnie zakażonych, istotną lub dominującą populacją komórek mogą być neutrofile (ryc. 4B), a to przy braku atypii limfocytów może prowadzić do błędnego rozpoznania. Zdarza się również, że w obrazie cytologicznym pobranym metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) dominują eozynofile będące efektem reakcji paranowotworowej (39, 40, 41). Mimo że chłoniaki

nieepiteliotropowe w badaniu cytologicznym zwykle cechują się obecnością większych i bardziej pleomorficznych komórek niż chłoniaki epiteliotropowe, to do rozróżnienia tych nowotworów niezbędne jest badanie histopatologiczne (37, 38).

Metodą z wyboru w przypadku podejrzenia chłoniaka epiteliotropowego jest badanie histopatologiczne, a techniką stosowaną do pobierania próbek jest trepanobiopsja (4–8 mm) lub lepiej biopsja wycinkowa. Do badania należy pobrać 2–3 najbardziej reprezentatywne próbki skóry, z miejsc o najostrzejszym obrazie klinicznym (jednocześnie unikając ognisk wtórnych zakażeń, miejsc owrzodziałych i odbarwionych), a także fragment z brzegu zmiany (4, 27, 36). Głównym kryterium diagnostycznym chłoniaków epiteliotropowych jest tropizm komórek nowotworowych do naskórka (epiteliotropizm; ryc. 1C, ryc. 5A), przydatków skóry (mieszki włosowe; ryc. 5A i B) lub nabłonka błon śluzowych – komórki nowotworowe naciekają naskórek i nabłonek przydatków skóry. Biorąc pod uwagę stosunek zajęcia przez nowotwór skóry właściwej i naskórka, ziarniniak grzybiasty można wtórnie



podzielić na typy histologiczne, jednak bez przydatności praktycznej (10).

W większości przypadków ziarniniaka grzybiaste go dochodzi do zajęcia przydatków skóry (mieszków włosowych, gruczołów potowych i gruczołów łojowych; 10, 13). Może dochodzić do całkowitego wypełnienia mieszków włosowych lub gruczołów potowych komórkami nowotworowymi, jednak dzieje się to zwykle bez uszkodzenia przydatków. Jeżeli dojdzie do zniszczenia mieszków włosowych, chłoniak epiteliotropowy może prowadzić do wyłysień (8, 10, 11). Niektórzy autorzy (8, 25) za typowe dla ziarniniaka grzybiastego uznają występowania tak zwanych mikroropni Pautier – pęcherzykowych tworów wypełnionych atypowymi limfocytami w obrębie naskórka (co najmniej cztery limfocyty), ale według Fontaina tego typu nieprawidłowości stwierdzano jedynie u 23% pacjentów (10, 22). Wśród nowotworowych limfocytów zwykle dominują komórki średniej wielkości (20–30 µm; 25), ale przeważać mogą również małe lub duże limfocyty. Jądra komórkowe często przyjmują obraz pofałdowania – **komórki grzybiaste** (26, 28), ale mogą również być okrągłe do owalnych, delikatnie zagłębione, ze średniego stopnia anizokariozą, jąderka zwykle są wyraźne (29, 31, 32). Aktywność proliferacyjna kształtuje się na różnym poziomie od niskiej (29, 32, 33) do znacznej (0–4 figury mitotyczne/HPF x 400), z często występującymi atypowymi figurami mitotycznymi (23, 28, 31). W części przypadków obserwuje się również duże limfocyty o rozproszonej chromatynie i zwakuolizowanej cytoplazmie przypominające histiocyty (39). Na obrzeżach zmian lub pomiędzy komórkami nowotworowymi widuje się też liczne plazmocyty, a niekiedy nacieki eozynofili (42). Dodatkowo w preparatach histopatologicznych można zaobserwować wtórne zmiany – hiperkeratozę, gąbczastość naskórka, apoptozę, akantolizę i melanizację (10, 30, 32).

Odróżnianie chłoniaka epiteliotropowego od innych zmian naciekowych i rozrostowych nie zawsze jest łatwe, a rozpoznanie ostateczne często wymaga dłuższej obserwacji pacjenta i pobrania kolejnych biopłatów wraz z rozwojem choroby. We wczesnej fazie klasyczny ziarniniak grzybiasty ma wiele cech wspólnych z limfocytarnym zapaleniem skóry, szczególnie jeżeli przebiega ono z wyraźną egzocytotą (naciekanie naskórka przez limfocyty procesu zapalnego). Wyzwaniem diagnostycznym może być również rumień wielopostaciowy, w przebiegu którego opisują się występowanie „mikroropni” obserwowanych w przebiegu ziarniniaka grzybiastego, ale liczba komórek naciekających naskórek jest zwykle mniejsza niż w chłoniaku epiteliotropowym i nie dochodzi do zajęcia gruczołów potowych. Z kolei zespół Sezary’ego ze względu na inne możliwości terapii i rokowanie musi być zróżnicowany z białaczką limfatyczną z wtórnym zajęciem skóry (limfocyty w przebiegu białaczki nie wykazują epiteliotropizmu i gromadzą się zwykle okołonaczyniowo; 8).

Kolejnym etapem potwierdzającym rozpoznanie jest wykonanie **barwienia immunohistochemicznego**. Najważniejsze jest określenie immunofenotypu komórek nowotworowych: CD3 – limfocyty T,

#### Kilka uwag na temat rozpoznania chłoniaków epiteliotropowych u psów – obserwacje własne

W każdym opracowaniu dotyczącym chorób skóry u psów chłoniaki w tej lokalizacji, a w szczególności chłoniaki epiteliotropowe, są często szczegółowo opisywane, a rozdziały poświęcone temu nowotworowi często zawierają bogatą ikonografię. Wydaje się jednak, że w praktyce klinicznej ten typ nowotworu nie zdarza się zbyt często. „Typowy” obraz kliniczny z jednej strony daje kliniczne podstawy do rozpoznania chłoniaka epiteliotropowego, ale z drugiej strony najczęściej nie jest związany z tym nowotworem, tylko z różnymi chorobami skóry, w tym alergią, zakażeniami oraz chorobami o podłożu immunologicznym.

Rozpoznanie chłoniaka epiteliotropowego nie jest tak proste, jak się może wydawać. Wywiad i badanie kliniczne to pierwszy i bardzo wstępny krok do ostatecznej diagnozy. Bardzo ważnym parametrem uwzględnianym w rozpoznaniu chłoniaka epiteliotropowego jest wywiad i dokładne badanie kliniczne, wraz z opisem charakteru i rozmieszczenia zmian (jednak, jak się wydaje, analizując przypadki własne, niedocenianym przez lekarzy klinicystów – informacje na temat obrazu klinicznego w skierowaniach widują bardzo rzadko, zazwyczaj informacja ogranicza się do stwierdzenie „wycinek skóry”, niekiedy „podejrzenie chłoniaka”, wyjątkowo w skierowaniu podany jest opis zmian). Stwierdzenie w badaniu histologicznym rozlanego nacieku limfocytarnego skóry, łącznie z widocznym epiteliotropizmem, nie świadczy o chłoniaku epiteliotropowym. Podejrzenie powinno być zawsze ostrożne, nawet w sytuacji, gdy taki naciek obserwuje się w kilku wycinkach. Nawet taki obraz nie daje patologowi podstaw do jednoznacznego rozpoznania chłoniaka epiteliotropowego, w szczególności gdy nie zna on obrazu klinicznego i przebiegu choroby u pacjenta. W takim przypadku wynik kończy się sugestią, że „chłoniak epiteliotropowy jest najbardziej prawdopodobny w danym przypadku”, a nie jednoznacznym rozpoznaniem.

Przesyłając materiał histopatologiczny ze skóry pacjenta z podejrzeniem chłoniaka skóry, należy szczegółowo wypełnić skierowanie, podając informacje odnośnie lokalizacji zmian, ich charakteru, przebiegu choroby, reakcji na zastosowane leki i wyników przeprowadzonych do tej pory testów (np. badanie cytologiczne, badanie zeszkobin, wyniki badania krwi, w tym badania stężeń hormonów). Bardzo dobrym zwyczajem jest wykonanie zdjęcia zmian aparatem cyfrowym i przesłanie go mailem do patologa lub wydrukowanie na odwrotnej stronie skierowania. Wgląd w powyższe informacje pozwoli patologowi na lepszą interpretację obrazu histopatologicznego i da podstawy do zlecenia lub niebarwienia immunohistochemicznego (które jest dodatkowo płatne).

Badanie histopatologiczne rutynowe (barwienie hematoksylina – eozyna) w każdym przypadku, gdy podejrzewa się chłoniaka epiteliotropowego, powinno być uzupełnione badaniem immunohistochemicznym z zastosowaniem przeciwciał co najmniej wykrywających antygen CD3, CD79alfa, a najlepiej uzupełnione barwieniem wykrywającym antygen CD8 i CD4 (dostępność tego barwienia w warunkach praktycznych nie jest niestety niska). Pozwala to określić immunofenotyp komórek nowotworowych, co jest kluczem do postawienia jednoznacznego rozpoznania – w większości przypadków komórki CD3+/CD8+, chociaż komórki o innym immunofenotypie także mogą być obserwowane.

**Kluczowe dla rozpoznania chłoniaka epiteliotropowego jest uświadomienie sobie, że badanie histopatologiczne jest tylko jednym z testów, który bierze się pod uwagę w trakcie procedury diagnostycznej. Obraz histopatologiczny zmian może nie być jednoznaczny, a wynik badania mikroskopowego sprowadza się do frazy: „obraz histopatologiczny typowy dla chłoniaka epiteliotropowego” lub podobnie. Jeżeli patolog określi rozpoznanie lub zasugeruje chłoniaka epiteliotropowego, a obraz kliniczny nie odpowiada rozpoznaniu histopatologicznemu, należy do rozpoznania podejść w sposób krytyczny. Należy także pamiętać o tym, że do rozpoznania konieczne może być wykonanie więcej niż jednego badania histopatologicznego, przeprowadzonego w różnym czasie lub zweryfikowanie rozpoznania w kontekście reakcji na zastosowanie leczenia.**

#### Analiza przypadków podejrzenia chłoniaka epiteliotropowego u psów w badaniach własnych

Zbadano wycinki skóry lub śluzówki jamy ustnej 11 psów z klinicznym podejrzeniem chłoniaka epiteliotropowego. Spośród tych 11 pacjentów rutynowe badanie histopatologiczne (barwienie przeglądowe H-E) dało podejrzenie chłoniaka u 8 osobników. W 5 z tych 8 przypadków na podstawie sugestii patologa wykonano barwienie immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciał anty-CD3 i anty-CD79alfa i w każdym rozpoznano proces nowotworowy, w tym:

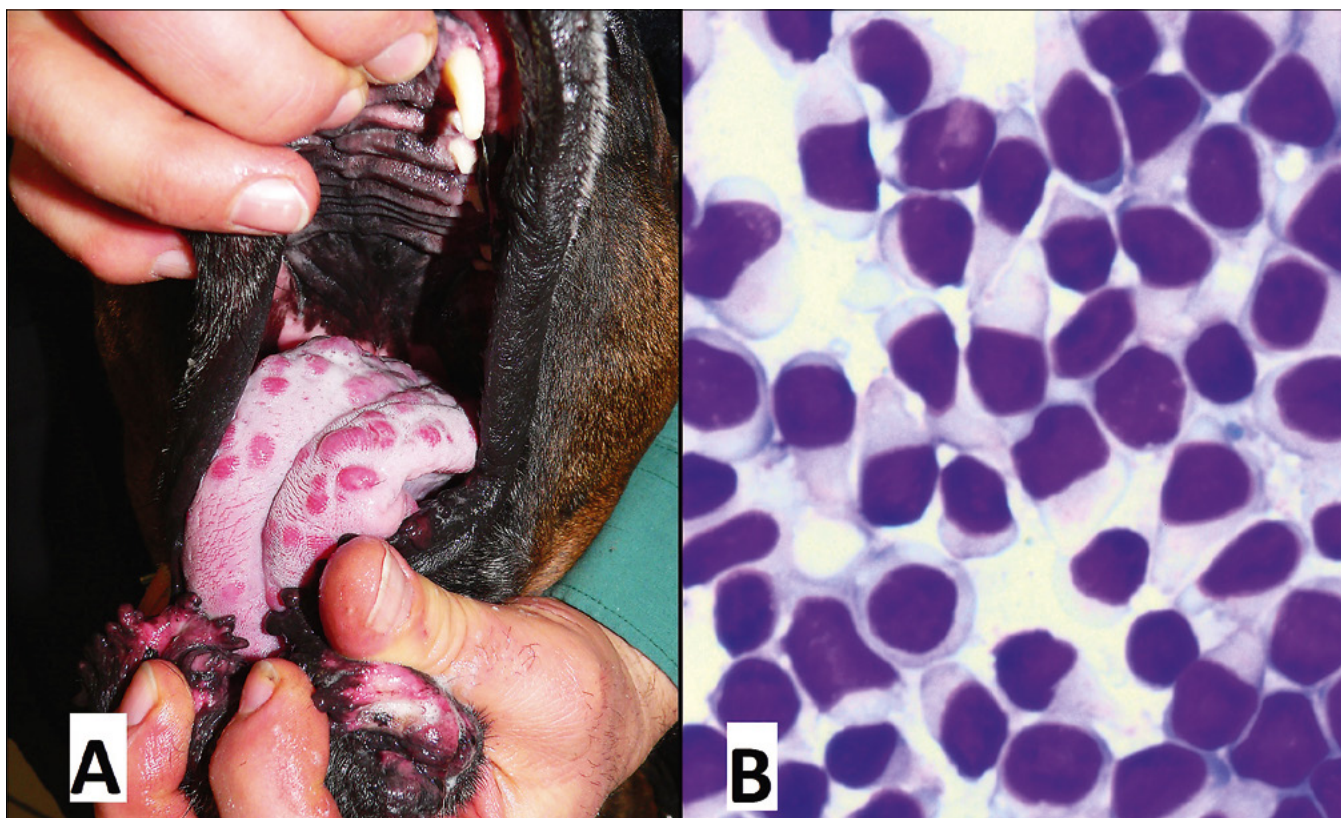
- 2 przypadki rozpoznane odpowiadało chłoniakowi epiteliotropowemu (powyżej 90% komórek CD3 – dodatnich);
- 1 przypadek został rozpoznany jako chłoniak blastyczny B-komórkowy (powyżej 90% komórek CD79alfa – dodatnich);
- 1 przypadek został rozpoznany jako chłoniak blastyczny T-komórkowy (powyżej 90% komórek CD3 – dodatnich; **ryc. 6**);
- 1 przypadek został rozpoznany jako niezróżnicowany mięsak okrągłokomórkowy (brak immunoekspresji CD3 i CD79alfa).

CD79alfa – limfocyty B. Komórki nowotworowe w przebiegu CELT w większości przypadków wykazują ekspresję CD3 (marker limfocytów T; **ryc. 5**), obserwowano jednak również występowanie chłoniaków, w których komórki nie wykazywały cząstek różnicowania typowych dla limfocytów T i B – tzw. null cells CD3-/CD79alfa- (16, 17, 43). W wypadku chłoniaków epiteliotropowych u psów, inaczej niż u ludzi, komórki CD3+ najczęściej (80% przypadków) posiadają fenotyp CD4-/CD8+ (limfocyty T cytotoksyczne), a w pozostałych 20% CD4-/CD8- (limfocyty NK; 17). Nadekspersja limfocytów T cytotoksycznych w przebiegu zespołu Sezary'ego jest obserwowana również we krwi. Badania retrospektywne wykazały, że statystycznie istotnym zjawiskiem w chłoniaku epiteliotropowym jest występowanie fenotypu CD3+/CD20+. Jest to ważne, ponieważ CD20 to typowy marker różnicowania limfocytów B, dlatego też barwienie przeciwciałami anti-CD20 nie powinno być stosowane w ocenie immunofenotypu komórek chłoniaka epiteliotropowego (w barwieniu należy stosować przeciwciała anti-CD79alfa lub anti-PAX5; 24). Opisano także przypadek chłoniaka epiteliotropowego u psa z ekspresją c-kit (CD-117), czyli markera różnicowania typowego dla mastocytów (39).

Jak już wspomniano, dużym wyzwaniem diagnostycznym może być różnicowanie pomiędzy chłoniakiem epiteliotropowym i chorobami nienowotworowymi przebiegającymi z naciekiem limfocytów T, z epiteliotropizmem. Pomocny w rozwiązaniu tego

problemu może być fakt, że komórki chłoniaka epiteliotropowego mogą ulegać odróżnicowaniu, tracąc cząsteczki powierzchniowe typowe dla limfocytów T, takie jak CD5 i Thy-1. Niestety do owego odróżnicowania dochodzi dopiero w późniejszych fazach choroby, dlatego też takie różnicowanie nie jest możliwe na wczesnym etapie chłoniaka, czyli w fazach, które sprawiają największe trudności diagnostyczne. Co więcej, przeciwciała niezbędne do takiego barwienia nie są powszechnie dostępne w laboratoriach komercyjnych. Ocena nasilenia proliferacji komórek chłoniaka metodą immunohistochemiczną z zastosowaniem przeciwciała MIB-1 (ocena jądrowej ekspresji Ki67) także nie jest pomocna w różnicowaniu chłoniak/zapalenie, w obu przypadkach ekspresja Ki67 jest niska (44), nie wykazano także korelacji pomiędzy nasileniem ekspresji Ki-67 ze stadiem zaawansowania klinicznego chłoniaka, przebiegiem klinicznym ani rokowaniem (10).

Obiecującymi metodami pozwalającymi na odróżnienie chłoniaka epiteliotropowego we wczesnym stadium od chorób nienowotworowych przebiegających z proliferacją/naciekiem limfocytów T są te wykorzystujące **analizę rearanżacji genów** (Southern blotting i PCR; 44, 45). W przypadku chłoniaków rozrost jest monoklonalny, wszystkie komórki cechują się tym samym „genetycznym podpisem”, a limfocyty w przebiegu reakcji zapalnej wyraźnie różnią się między sobą pod względem rearanżacji genów kodujących receptor TCR – rozrost poliklonalny. DNA do



**Ryc. 7.** Przypadek chłoniaka nieepiteliotropowego jamy ustnej (języka)

A – na języku liczne guzkowate zmiany – były to jedyne zmiany obserwowane w czasie badania klinicznego

B – obraz cytologiczny materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej od tego pacjenta – komórki limfoidalne o morfologii komórek „jasnych” – rozpoznanie cytologiczne: chłoniak z komórek jasnych (chłoniak T-komórkowy o powolnym przebiegu; według klasyfikacji WHO: chłoniak o powolnym przebiegu z obwodowych limfocytów T); barwienie odczynnikami Giemsa, powiększenie 400x



oznaczeń może być pozyskiwane ze świeżo mrożonego (Southern blotting) lub utrwalonego w formie materiału (PCR; 45).

## Chłoniaki nieepiteliotropowe

Chłoniaki nieepiteliotropowe (non-epitheliotropic cutaneous lymphoma, NE-CL) występują bardzo rzadko, zwykle u dorosłych i starszych psów, jednak stwierdzano również przypadki tych chłoniaków u zwierząt młodych. Do tej pory nie określono predylekcji płciowych ani rasowych (46, 47). Choroba najczęściej objawia się wieloogniskowym występowaniem guzków i płytek w różnych obszarach ciała, przy czym zmiany zwykle zlokalizowane są w skórze właściwej, ale mogą obejmować także tkankę podskórną. Często dochodzi do powstawania powierzchniowych owrzodzeń, strupów i miejscowych wyłysień, ale świąd obserwowany jest bardzo rzadko (26, 47, 48). Wykwity skórne mogą przyjmować dziwaczne, łukowate kształty, jednak nie jest to objaw patognomiczny dla tego chłoniaka (49). Dość często dochodzi również do zajęcia błon śluzowych i połączeń skórno-śluzówkowych, rzadko choroba obejmuje jamę ustną, ale zaobserwowano przypadki dotyczące języka i gardła (ryc. 7; 47, 50). W przebiegu chłoniaka skórniego nieepiteliotropowego mogą rozwijać się zespoły paraneoplastyczne, np. hiperkalcemia w przypadku chłoniaków T-komórkowych, czy zespół nadmiernej lepkości krwi w konsekwencji hiperglobulinemii w przebiegu chłoniaków B-komórkowych (26). Opisano też przypadek nużliwości mięśniowej związanej z chłoniakiem skórnym nieepiteliotropowym (51, 52). Przebieg kliniczny choroby najczęściej jest ostry, bardziej gwałtowny niż w chłoniakach epitheliotropowych, szybko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych (8, 51).

## Rozpoznanie

Obraz cytologiczny nieepiteliotropowych chłoniaków skóry zależy od podtypu histologicznego/cytologicznego rozrostu, biopsaty cienkoigłowe zwykle są bogatokomórkowe i pozwalają na postawienie rozpoznania. W rozpoznaniu różnicowym chłoniaków skóry należy uwzględnić przede wszystkim choroby wynikające z proliferacji histiocytów oraz zapalenie tkanki tłuszczowej podskórnej. Potwierdzenie rozpoznania może wymagać barwienia immunohistochemicznego lub cytometrii przepływową (55). W przypadkach wątpliwych rozpoznanie wymaga badania histopatologicznego, które umożliwia też jednoznaczne różnicowanie pomiędzy chłoniakiem nieepiteliotropowym i epitheliotropowym. W przypadku chłoniaków nieepiteliotropowych komórki nowotworowe znajdują się najczęściej głęboko w skórze właściwej i tkance podskórnej, mogą być rozproszone, a także tworzyć skupiska okołonaczyniowe lub okołoprzydatkowe. Zwykle w powierzchniowych warstwach skóry właściwej obserwuje się obszar wyraźnie wolny od nacieków nowotworowych, tzw. strefę Granza. Należy zaznaczyć, że odnalezienie pojedynczych limfocytów w obrębie naskórka

lub struktur pomocniczych nie powoduje zaklasyfikowania rozrostu do grupy chłoniaków epitheliotropowych (47, 50). Kolejnym wyzwaniem diagnostycznym mogą być tak zwane chłoniaki zapalne nieepiteliotropowe, w których przypadku populacja komórek naciekających skórę właściwą i tkankę podskórną jest heterogenna i zawiera poza nowotworowymi limfocytami znaczną liczbę małych limfocytów i histiocytów (47).

Większość chłoniaków nieepiteliotropowych to chłoniaki T-komórkowe, rozpoznaje się także chłoniaki B-komórkowe i tzw. null cells – niewykazujące markerów różnicowania ani limfocytów T, ani B (42, 50, 53, 54). Wśród nowotworowych limfocytów mogą znajdować się także inne komórki – histiocyty (CD1+, CD11c+ i MHC II+) oraz reaktywne limfocyty CD20+/CD79a+ (limfocyty B), CD3+/CD4+/CD8- i CD3+/CD4-/CD8+ (limfocyty T supresorowe/cytotoksyczne; 8, 51, 54). Rozpoznanie może wymagać zastosowania nowoczesnych technik wykorzystujących ocenę rearanzacji genów receptorów limfocytów T, np. PCR lub cytometrię przepływową (47, 54). Beines i wsp. (48) opracowali technikę pozwalającą na wykorzystanie cytometrii przepływową w ocenie komórek pobranych ze zmian guzowatych. Mimo że metoda ta nie pozwala na ocenę rozmieszczenia konkretnych typów komórek, jest czulsza niż immunohistochemiczna i umożliwia dokładną ocenę stopnia ekspresji poszukiwanych cząsteczek w populacjach komórek (48).

## Piśmiennictwo

1. Ponce F., Marchal T., Magnol J.P., Turinelli V., Ledieu D., Bonnefont C., Pastor M., Delignette M.L., Fournel-Fleury C.: A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Vet. Pathol.* 2010, **47**, 414–433.
2. Valli V.E.: *Veterinary Comparative Hematopathology*. Blackwell Publishing, Ames. 2007, 331–339.
3. Mukaratirwa S., Chipunza J., Chitanga S., Chimonyo M., Bhebhe E.: Canine cutaneous neoplasms: Prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasm in dogs from Zimbabwe. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2005, **76**, 59–62.
4. Vail D.M., Pinkerton M., Young K.M.: Canine lymphoma and lymphoid leukemias. W: Withrow SJ, MacEwan EG, (eds): *Small Animal Clinical Oncology*. 6<sup>th</sup> ed., Elsevier, St. Louis. 2020, 688–715.
5. Vezzali E., Parodi A.L., Marcato P.S., Bettini G.: Histopathologic classification of 171 cases of canine and feline non-Hodgkin lymphoma according to the WHO. *Vet. Comp. Oncol.* 2010, **8**, 38–49.
6. Rothwell T.L., Howlett C.R., Middleton D.J., Griffiths D.A., Duff B.C.: Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Aust. Vet. J.* 1987, **64**, 161–164.
7. Rook K.A.: Canine and feline cutaneous epitheliotropic lymphoma and cutaneous lymphocytosis. *Vet. Clin. North Am. – Small Anim. Pract.* 2019, **49**, 67–81.
8. Gross T.L., Ihrke P.J., Walder E.J.: *Skin diseases of dog and cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis* 2<sup>nd</sup> ed., Blackwell Science Ltd, Oxford. 2005, 876–890.
9. Valli V.E., Kass P.H., Myint M.S., Scott F.: Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. *Vet. Pathol.* 2013, **50**, 738–748.
10. Fontaine J., Heimann M., Day M.J.: Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review of 30 cases. *Vet. Dermatol.* 2010, **21**, 267–275.
11. Fontaine J., Bovens C., Bettenay S., Mueller R.S.: Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review. *Vet. Comp. Oncol.* 2009, **7**, 1–14.
12. Holtermann N., Kiupel M., Kessler M., Teske E., Betz D., Hirschberger J.: Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2016, **14**, 127–135.
13. Moore P.F., Olivry T., Naydan D.: Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *Am. J. Pathol.* 1994, **144**, 421–429.



14. Risbon R.E., De Lorimier L.P., Skorupski K., Burgess K.E., Bergman P.J., Carreras J., Hahn K., LeBlanc A., Turek M., Impellizzeri J., Fred R., Wojcieszyn J.W., Drobacz K., Clifford C.A.: Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): A retrospective study of 46 cases (1999–2004). *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 1389–1397.
15. Williams L.E., Rassnick K.M., Power H.T., Lana S.E., Morrison-Collister K.E., Hansen K., Johnson J.L.: CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 136–143.
16. Chan C.M., Frimberger A.E., Moore A.S.: Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: a retrospective study of 148 cases (2003–2015). *Vet. Dermatol.* 2018, **29**, 154–159.
17. Moore P.F., Affolter V.K., Graham P.S., Hirt B.: Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: An investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 569–576.
18. Wilcock B.P., Yager J.A.: The behavior of epidermotropic lymphoma in twenty-five dogs. *Can Vet J.* 1989, **30**, 754–6.
19. Jackson M.L., Wood S.L., Misra V., Haines D.M.: Immunohistochemical identification of B and T lymphocytes in formalin-fixed, paraffin-embedded feline lymphosarcomas: Relation to feline leukemia virus status, tumor site, and patient age. *Can. J. Vet. Res.* 1996, **60**, 199–204.
20. Beale K.M., Bolon B.: Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. W: Ihrke P.J., Mason IS, White SD (eds) *Advances in veterinary dermatology*, vol. 2. Pergamon, New York. 1993, 273–284.
21. Magnol J.P., Ghernati I., Marchal T., Chabanne L., Delverdier A., Fournel C.: [Clinical, morphologic and immunophenotypic data based on 10 cases of canine muco-cutaneous epidermotropic T-lymphoma (analogous to Mycosis Fungoides). Important of an animal model of spontaneous pathology]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1996, **180**, 449–462.
22. Willemze R., Cerroni L., Kempf W., Berti E., Facchetti F., Swerdlow S.H., Jaffe E.S.: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019, **133**, 1703–1714.
23. Hall J.: Diagnostic dermatology. Cutaneous T-cell lymphoma. *Can. Vet. J.* 2014, **55**, 893–894.
24. Ewing T.S., Pieper J.B., Stern A.W.: Prevalence of CD20 + cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs: a retrospective analysis of 24 cases (2011–2018) in the USA. *Vet. Dermatol.* 2019, **30**, 51–e14.
25. Valli V.E., Bienzle D., Meuten D.J.: Tumors of haemolymphatic system W: Meuten D.J. (edit.) *Tumors in Domestic Animals* 5<sup>th</sup> ed., Wiley Blackwell, Ames. 2016, 203–321.
26. Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E.: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6<sup>th</sup> ed., Saunders, Philadelphia. 2001, 1330–1340.
27. Angus J.C., Campbell K.L.: *Small Animal Dermatology Secrets*, Hanley and Belfus, Urbana. 2004, 431–441.
28. Johnson J.A., Patterson J.M.: Canine epidermotropic lymphoproliferative disease Resembling Pagetoid Reticulosis in Man. *Vet. Pathol.* 1981, **18**, 487–493.
29. Bizikova P., Linder K.E., Suter S.E., Van Wettere A.J., Olivry T.: Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with vesiculobullous lesions resembling human bullous mycosis fungoides. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 281–288.
30. Doe R., Zackheim H.S., Hill J.R.: Canine epidermotropic cutaneous lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 1988, **10**, 80–86.
31. Fictum P., Skoric M., Segesova K., Borska P.: Epitheliotropic lymphoma with formation of nodal and distant metastases in a dog: a case report. *Vet. Med. (Praha).* 2009, **54**, 387–392.
32. Czasch S., Risse K., Baumgärtner W.: Central nervous system metastasis of a cutaneous epitheliotropic lymphosarcoma in a dog. *J. Comp. Pathol.* 2000, **123**, 59–63.
33. Tsujimoto H., Hasegawa A., Takahasi R., Tomoda I.: T-Cell Lymphoma in a dog with cutaneous lesions. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1983, **45**, 543–546.
34. Rütgen B.C., Flickinger I., Wolfesberger B., Litschauer B., Fuchs-Baumgartner A., Hammer S.E., Saalmüller A., Schwendenwein I.: Cutaneous T-cell lymphoma – Sézary syndrome in a Boxer. *Vet. Clin. Pathol.* 2016, **45**, 172–178.
35. Thrall M.A., Macy D.W., Snyder S.P., Hall R.L.: Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sézary syndrome in man. *Vet. Pathol.* 1984, **21**, 182–186.
36. Foster A.P., Evans E., Kerlin R.L., Vail D.M.: Cutaneous T-cell lymphoma with Sézary syndrome in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 1997, **26**, 188–192.
37. Albanese F.: *Canine and feline skin cytology: a comprehensive and illustrated guide to the interpretation of skin lesions via cytological examination*. SpringerNature, Cham. 2017, 311–321.
38. Cian F., Monti P.: *Differential diagnosis in small animal cytology: the skin and subcutis*. Cabi, Oxfordshire. 2019, 187–192.
39. Shiomitsu K., Bauer R.W., Grasperge B.J., Suter S.E., Waite K.J.: Cutaneous epitheliotropic lymphoma with dual CD3 and c-kit expression in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2012, **41**, 594–598.
40. Suchin K.R., Cassin M., Gottlieb S.L., Sood S., Cucchiara A.J., Vonderheid E.C., Rook A.H.: Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: Regulation by interferon alfa and interleukin 12. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, **44**, 28–32.
41. Marchetti V., Benetti C., Citi S., Taccini V.: Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T-cell lymphoma. *Vet. Clin. Pathol.* 2005, **34**, 259–263.
42. Day M.J.: Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *J. Comp. Pathol.* 1995, **112**, 79–96.
43. Day M.J.: *Clinical Immunology of the Dog and Cat* Second Edition Revised And Updated. Manson Publishing, London. 2012, 332–335.
44. Murphy K.M., Olivry T.: Comparison of T-lymphocyte proliferation in canine epitheliotropic lymphosarcoma and benign lymphocytic dermatoses. *Vet. Dermatol.* 2000, **11**, 99–105.
45. Chaubert P., Baur Chaubert A.S., Sattler U., Forster U., Bornand V., Suter M., Welle M.: Improved polymerase chain reaction-based method to detect early-stage epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsy specimens of the dog. *J. Vet. Diagnostic Investig.* 2010, **22**, 20–29.
46. Choi U.S., Jeong S.M., Kang M.S., Jung I.S., Kim D.Y., Lee C.W.: Cutaneous lymphoma in a juvenile dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2004, **33**, 47–49.
47. Moore P.F., Affolter V.K., Keller S.M.: Canine inflamed nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: A diagnostic conundrum. *Vet. Dermatol.* 2013, **24**, 204–211.
48. Baines S.J., McCormick D., McInnes E., Dunn J.K., Dobson J.M., McConnell I.: Cutaneous T cell lymphoma mimicking cutaneous histiocytosis: Differentiation by flow cytometry. *Vet. Rec.* 2000, **145**, 11–16.
49. Beale K.M.: An unusual presentation of cutaneous lymphoma in two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1990, **26**, 429–432.
50. Moore P.F., Olivry T.: Cutaneous lymphomas in companion animals. *Clin. Dermatol.* 1994, **12**, 499–505.
51. Ridyard A.E., Rhind S.M., French A.T., Munro E.A.C., Hill P.B.: Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2000, **41**, 348–351.
52. Wood S.L., Rosenstein D.S., Bechuk T.: Myasthenia gravis and thymoma in a dog Application of a probabilistic approach to the risk assessment of virus airborne transmission. *Vet. Rec.* 1997, **48**, 5–7.
53. Moore P.F., Affolter V.K., Olivry T.: The use of immunological reagents in defining the pathogenesis of canine skin diseases involving proliferation of leukocytes. *Adv. Vet. Dermatology.* 1998, **3**, 77–94.
54. Affolter V.K., Gross T.L., Moore P.F.: Indolent cutaneous T-cell lymphoma presenting as cutaneous lymphocytosis in dogs. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 577–584.