

# Chłoniaki u kotów – przegląd aktualnego piśmiennictwa

**Katarzyna Kliczkowska, Rafał Sapierzyński**

z Zakładu Patomorfologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Chłoniaki są najczęściej występującymi nowotworami u kotów i stanowią od 50 do 90% nowotworów układu krwiotwórczego u tego gatunku zwierząt (1, 2). W badaniach histopatologicznych materiału pobranego za pomocą biopsji od kotów powyżej jednego roku życia chłoniaki stanowią aż 22% wszystkich nowotworów (3). W 2002 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała

system klasyfikacji chłoniaków u zwierząt domowych (4), który został zaadaptowany z systemu klasyfikacji chłoniaków u ludzi – REAL (Revised European American Lymphoma; 5), jako uzupełnienie klasyfikacji kilońskiej (6), i opracowania roboczego Narodowego Instytutu Raka w USA (National Cancer Institute Working Formulation – NCIWF; 7). W klasyfikacji WHO-REAL nie występuje podział

nowotworów według stopnia złośliwości (z wyjątkiem chłoniaków grudkowych), lecz według immunofenotypu (chłoniaki B- lub T-komórkowe) oraz w przypadku chłoniaków B-komórkowych – według morfologii komórek, a w przypadku chłoniaków T-komórkowych – według lokalizacji anatomicznej. Schemat NCIWF zawiera podział chłoniaków według charakteru biologicznego, rozróżnia się chłoniaki o niskim, średnim i wysokim stopniu złośliwości. Systemy WHO– REAL i NCIWF są w pewnym stopniu komplementarne, a ich połączenie uwzględnia zarówno fenotyp, jak morfologię komórek oraz umiejscowienie procesu nowotworowego. Pojawiła się też publikacja, w której autorzy klasyfikowali chłoniaki u kotów według unowocześnionej klasyfikacji kilońskiej, na podstawie obrazu cytopatologicznego, a nie histopatologicznego (8). Taki sposób oceny

## Lymphomas in cats – review of current literature

Kliczkowska K., Sapierzyński R., Division of Animal Pathomorphology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

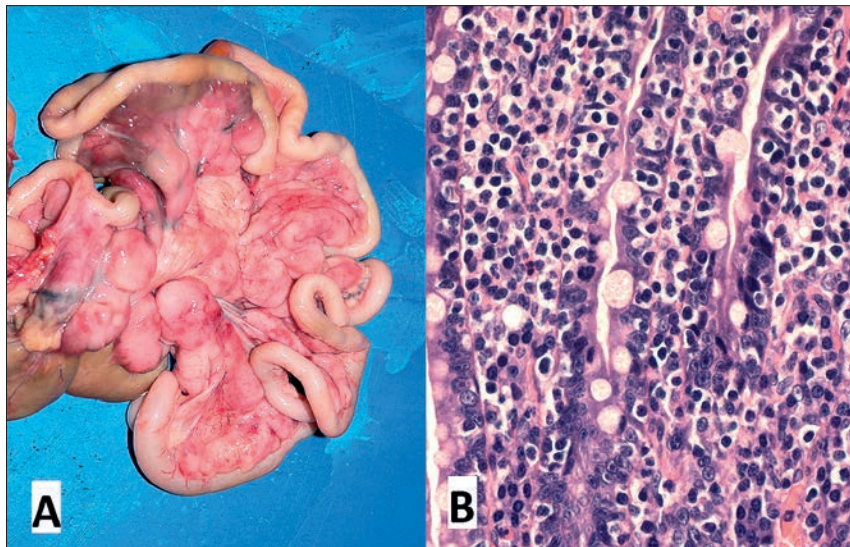
The aim of this paper was to review current literature on the lymphomas in cats. Lymphoma is the most common neoplasm in cats accounting for 50 to 90% of all feline hematopoietic neoplasms. Investigations are focused on immunophenotyping of tumor cells and connection between immunophenotype and tumor location. There are reports on the decreasing importance of feline leukemia virus in formation of multiple lymphoma in cats. Efforts are made to establish specific features useful in distinguishing between the most frequent form of tumor, low grade alimentary lymphoma (LGAL), and the lymphoplasmacytic enteritis (LPE). One paper revealed that approximately 22,5% cats developed post transplantation malignant neoplasia (PTMN), after kidney grafting and 56% of these tumors were lymphomas. Atorvastatin and lipotropes are proposed as a support of treating lymphoma in cats.

**Keywords:** alimentary lymphoma, feline lymphoma, cats.

ma praktyczne zastosowanie w diagnostyce weterynaryjnej.

U kotów tradycyjnie chłoniaki dzielą się według umiejscowienia, rozróżniając postacie:

- dotyczące przewodu pokarmowego,
- śródpiersiową,
- pozawęzłową (miejscową, ogniskową),
- wieloogniskową (w tym węzłową).



**Ryc. 1.** Postać pokarmowa chłoniaka u kota. Widoczne wypreparowane jelito oraz znacznie powiększone węzły chłonne krezkowe; może się wydawać, że samo jelito nie jest objęte procesem nowotworowym (A). Badanie mikroskopowe wycinków jelita wykazało obecność nacieku nowotworowych limfocytów w blaszce właściwej błony śluzowej (B); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×

## Chłoniaki przewodu pokarmowego

### Postacie morfologiczne i immunofenotypy

Najbardziej rozpowszechnionymi postaciami chłoniaka u kotów są chłoniaki przewodu pokarmowego, która stanowią ponad połowę wszystkich chłoniaków u tego gatunku zwierząt (9, 10, 11). Te postacie chłoniaka są definiowane jako naciekanie ściany przewodu pokarmowego przez nowotworowe limfocyty i mogą przebiegać zarówno z zajęciem węzłów chłonnych krezkowych, jak i bez niego (10; ryc. 1). Wśród 1129 analizowanych przypadków nowotworów jelit u kotów chłoniaki stwierdzono najczęściej (55%), częściej niż m.in. gruczolakoraki (32%) i guzy z komórek tłuszczowych (4%) (12). Znaczenie chłoniaków przewodu pokarmowego wzrosło w ostatnich latach ze względu na skuteczną profilaktykę zakażeń wirusem białaczki kotów (FeLV), które, jak wykazano, mają związek z śródpiersiową postacią guza (10). Badania immunohistochemiczne wykazały, że immunofenotyp i morfologia komórek chłoniaków przewodu pokarmowego są silnie związane z lokalizacją guza. Na przykład w żołądku i jelicie grubym dominują rozlane chłoniaki B-komórkowe (wykazują ekspresję markerów CD20 i CD 79α) z komórek dużych: immunoblastyczne lub, według niektórych autorów, centroblastyczne. Rozróżnienie tych dwóch postaci bywa kłopotliwe, ponieważ chłoniak centroblastyczny może zawierać immunoblasty (13, 14). Chłoniaki B-komórkowe pochodzą z tkanki limfatycznej skupionej w kępkach Peyera i w grudkach chłonnych, które znajdują się w błonie śluzowej żołądka, dalszych odcinkach jelita cienkiego, jelita ślepego i okrężnicy (14).

Podejrzewa się też, że chłoniaki B-komórkowe w żołądku mogą rozwijać się z rozproszonych tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (mucosa – associated lymphoid tissue – MALT) w wyniku kolonizacji przez bakterie *Helicobacter heilmannii*, ponieważ wykazano związek pomiędzy występowaniem tych chłoniaków (w szczególności limfoblastycznych) i obecnością przeciwciał przeciwko *H. heilmannii* (15; ryc. 2, 3). Z kolei chłoniaki T-komórkowe, które w badaniu immunohistochemicznym wykazują ekspresję markera CD3, najczęściej występują w jelicie cienkim, wywodzą się one prawdopodobnie z MALT tego odcinka jelita i stanowią od 84 do 98% chłoniaków w tej lokalizacji (14, 16, 17, 14).

Chłoniaki jelitowe można podzielić ze względu na stopień złośliwości na: chłoniaki o niskim stopniu złośliwości (low grade alimentary lymphoma – LGAL), chłoniaki o pośrednim stopniu złośliwości (intermediate grade alimentary lymphoma – IGAL) oraz chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości (high grade alimentary lymphoma – HGAL; 18). Wśród wymienionych przeważają IGAL oraz HGAL, natomiast LGAL stanowią około 30% chłoniaków w tej lokalizacji (19). Według klasyfikacji NCIWF większość chłoniaków o niskim stopniu złośliwości może być zakwalifikowana do grupy „chłoniaków z małych komórek” (7). W klasyfikacji REAL/WHO kocie chłoniaki o niskim stopniu złośliwości są opisane jako chłoniaki „T-komórkowe z małych komórek”, „T-komórkowe epiteliotropowe”, „T-komórkowe jelitowe” czy „T-komórkowe enteropatyczne” (4). Znakomita większość chłoniaków o niskim stopniu złośliwości zajmuje jelita czcze i biodrowe; w jednym z badań aż w 82% badanych LGAL (24 na 29 badanych) obserwowano zajęcie jelita czczego, w 58% jelita biodrowego, a w 45% badanych nacieki komórek nowotworowych stwierdzono w żołądku lub dwunastnicy (18, 20, 21, 22).

Szczególną grupą chłoniaków przewodu pokarmowego są chłoniaki z dużych, ziarnistych limfocytów (large granular lymphoma – LGL), które stanowią około 10% chłoniaków przewodu pokarmowego u kotów. Chłoniaki te charakteryzują się wzrostem dużych limfocytów, które posiadają w swojej cytoplazmie azurofilne ziarnistości (ryc. 4). Limfocyty te mogą pochodzić zarówno z linii komórek T cytotoksycznych, jak i komórek NK (natural killers), czego nie da się odróżnić na podstawie ich morfologii. Jednak za pomocą barwień immunohistochemicznych można podzielić chłoniaki z dużych, ziarnistych limfocytów na CD3 pozytywny typ T-komórkowy oraz na CD3 negatywny, wywodzący się z komórek NK (4). W odróżnieniu od psów i bydła, u których chłoniaki z dużych, ziarnistych limfocytów rozwijają się powoli,



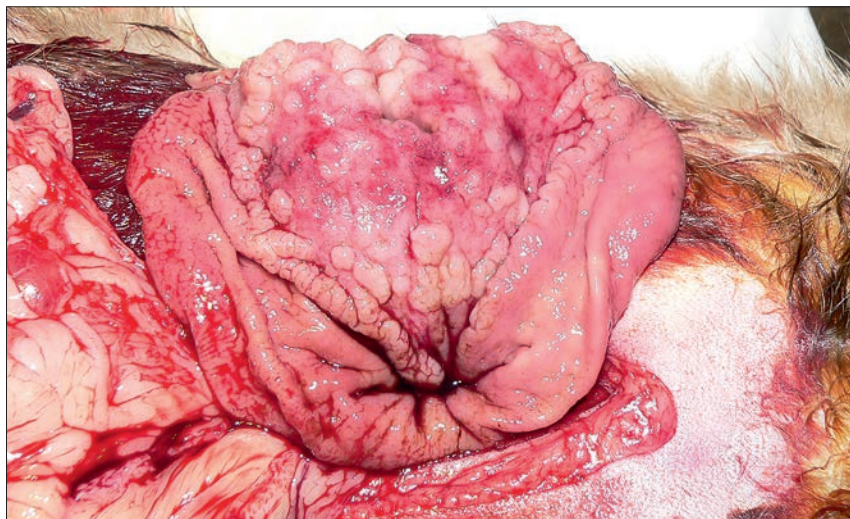
u kotów są to nowotwory o agresywnym charakterze biologicznym i słabej reakcji na leczenie (4).

### Objawy kliniczne

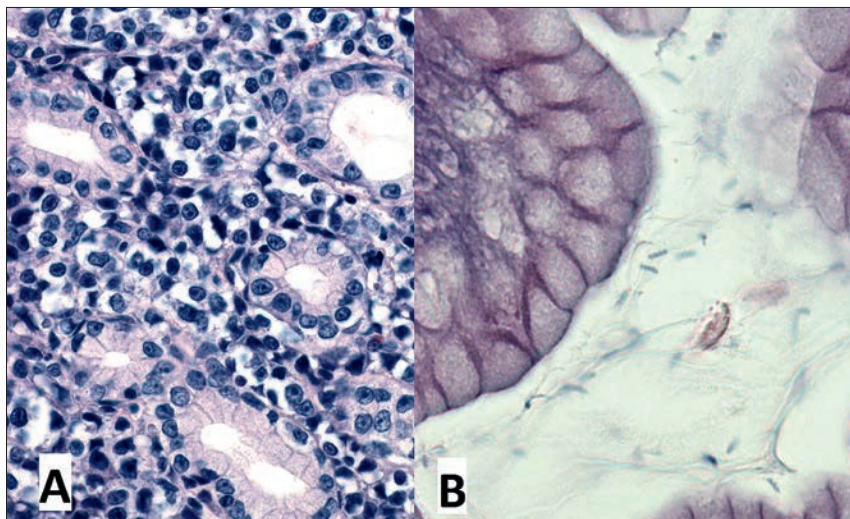
Z klinicznego punktu widzenia chłoniaki przewodu pokarmowego można podzielić na 3 rodzaje: chłoniaki o niskim stopniu złośliwości, chłoniaki z dużych ziarnistych limfocytów oraz rozpatrywane wspólnie chłoniaki o średnim i wysokim stopniu złośliwości. Najczęściej obserwowanymi objawami klinicznymi chłoniaków o niskim stopniu złośliwości są: spadek masy ciała, wymioty, biegunka oraz zmniejszenie apetytu lub anoreksja, rzadziej obserwuje się otępienie i poli-dypsje; objawy te są z reguły przewlekłe, trwają zazwyczaj około miesiąca lub dłużej (10, 18). Objawy chłoniaków o średnim i wysokim stopniu złośliwości oraz chłoniaków z dużych, ziarnistych limfocytów mogą być takie same jak przy chłoniakach o niskim stopniu złośliwości, bywają jednak silniej wyrażone i trwają krócej. Dodatkowo mogą występować objawy związane z niedrożnością jelit, perforacją ściany przewodu pokarmowego lub uciskiem mas nowotworowych na inne narządy (10, 18, 23). Zarówno przy chłoniakach z dużych, ziarnistych limfocytów, jak i chłoniakach o średnim oraz wysokim stopniu złośliwości masy nowotworowe w ścianie jelit często są wyczuwalne palpacyjnie, notuje się też powiększenie węzłów chłonnych krezkowych; obecność guzów przerzutowych w wątrobie, śledzionie lub nerkach także nie należy do rzadkości. W przypadku chłoniaków o niskim stopniu złośliwości równomierne zgrubienie ściany jelit i/ lub powiększenie węzłów chłonnych krezkowych wyczuwalne jest jedynie u 20–30% kotów, a wyraźne zmiany guzowate wyczuwalne są bardzo rzadko (10, 18).

### Rozpoznawanie

W klasyfikacji WHO chłoniaki T-komórkowe klasyfikowane są jako jedna grupa, co może sugerować podobny charakter biologiczny wszystkich guzów tego typu. Jednak różnią się one między sobą złośliwością i obecnie jedynym używanym kryterium do jej oceny jest indeks mitotyczny/ odsetek komórek dzielących się. Potrzebne są dodatkowe kryteria histopatologiczne pozwalające ocenić stopień złośliwości chłoniaków jelitowych z komórek T. Na przykład w jednym z badań wykazano, że chłoniaki o większym odsetku komórek dzielących się (a więc prawdopodobnie o większym stopniu złośliwości) cechuje obecność większych jąder komórkowych oraz intensywny rozrost tkanki łącznej (24).



**Ryc. 2.** Widok błony śluzowej żołądka kotki syjamskiej, w wieku 5 lat. Kotka od około 2 lat chorowała z powodu przewlekłego zapalenia żołądka, które z czasem przestało reagować na dotychczasowe leczenie. Badanie wycinków błony śluzowej pobranych w czasie laparotomii diagnostycznej wykazało obecność chłoniaka



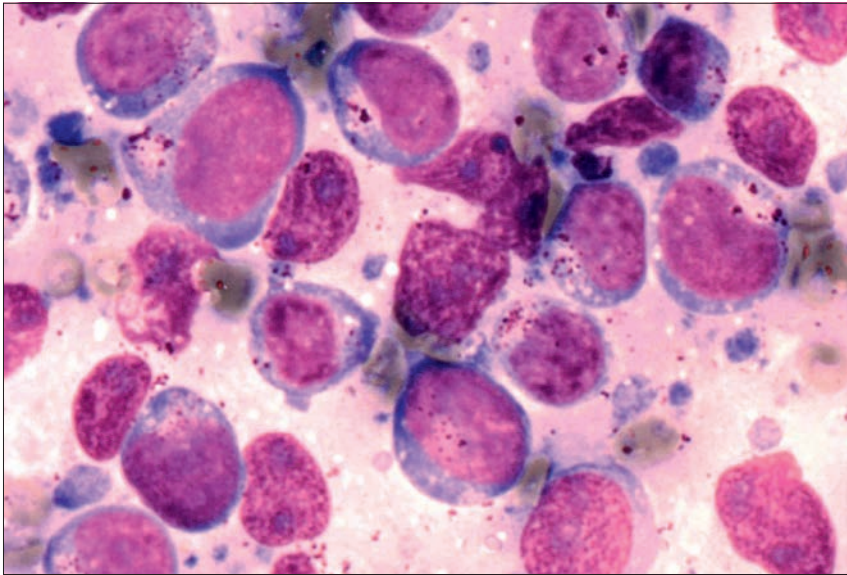
**Ryc. 3.** Obraz mikroskopowy błony śluzowej żołądka pobranej od kotki z ryc. 2. A - w blaszce właściwej błony śluzowej żołądka widoczny naciek nowotworowych limfocytów; barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400x. B - widok powierzchni nabłonka żołądka - w śluzie powierzchniowym widoczne pałeczkowate struktury - są to bakterie o morfologii typowej dla *Helicobacter* spp. (choć korkociągowaty kształt drobnoustrojów może nie być dobrze widoczny przy tym powiększeniu); barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 1000x. W tym przypadku podejrzewano, że nowotwór z limfocytów powstał na bazie przewlekłego zapalenia żołądka spowodowanego zakażeniem *Helicobacter* spp.

Po badaniach uwzględniających obraz kliniczny choroby, parametry takie, jak: wielkość jąder komórkowych i stopień rozrostu tkanki łącznej mogą stać się dodatkowymi kryteriami histopatologicznej oceny stopnia złośliwości chłoniaków jelitowych T-komórkowych.

Dużym problemem diagnostycznym jest odróżnianie chłoniaka jelit o niskiej złośliwości (LGAL) od choroby zapalnej jelit (inflammatory bowel disease – IBD), a zwłaszcza od zapalenia limfocytarno-plazmocytnego jelit (lymphoplasmacytic enteritis – LPE). Mogą o tym świadczyć wyniki jednego z badań, w którym aż 29% (10 z 34) kotów ze zdiagnozowaną histopatologicznie i ultrasonograficznie chorobą zapalną jelit po badaniu immunohistochemicznym

i metodą PCR okazało się mieć chłoniaka, a nie chorobę zapalną jelit (17). Jedną z metod rozpoznawania zarówno chłoniaków przewodu pokarmowego, jak i choroby zapalnej jelit jest badanie ultrasonograficzne, jednak pogrubienie ściany jelita w obrazie ultrasonograficznym może być objawem obu wymienionych jednostek chorobowych. Stwierdzono natomiast, że u kotów z potwierdzonym histopatologicznie chłoniakiem jelit (biopsja z całej grubości ściany jelita) błona mięśniowa jelita była częściej zgrubiała w badaniu ultrasonograficznym (48,4%) niż u kotów z chorobą zapalną jelit (4,2%) lub osobników zdrowych (12,5%). U kotów z potwierdzonym chłoniakiem częściej obserwowano również powiększenie węzłów chłonnych





**Ryc. 4.** Obraz mikroskopowy chłoniaka z dużych ziarnistych limfocytów u kota. W cytoplazmie komórek widoczne purpurowo-fioletowe ziarnistości. Materiał pobrano drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza jelita; barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 1000×



**Ryc. 5.** Chłoniak jamy nosowej u kota. W prawej jamie nosowej (na rycinie w lewej) widoczna różowa masa; rozpoznanie w tym przypadku uzyskano, wykonując biopsję aspiracyjną cienkoigłową, igłę wprowadzono przez nozdrze przednie

(47%), niż u kotów z chorobą zapalną jelit (17%) lub zdrowych (2%). Jednoczesne stwierdzenie obu powyższych objawów ultrasonograficznych obserwowano u 26% kotów z chłoniakiem w porównaniu do 4% kotów z chorobą zapalną jelit i 2% zwierząt zdrowych. Zgrubienie błony mięśniowej jelit i powiększenie węzłów chłonnych krezkowych może więc być pomocną wskazówką przy wstępnym różnicowaniu pomiędzy chłoniakami jelit i chorobą zapalną jelit (17, 25).

Pomyłki w różnicowaniu pomiędzy chłoniakiem o niskiej złośliwości i zapaleniem limfocytno-plazmocytnym jelit zdarzają się również w badaniu histopatologicznym, ponieważ naciek nowotworowy w tym typie chłoniaka (małe

limfocyty) jest podobny do nacieku zapalnego obserwowanego w przebiegu zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit (małe limfocyty i plazmocyty). Cechami pozwalającymi na jednoznaczne różnicowanie okazały się epiteliotropizm (powinowactwo komórek chłoniaka do nabłonka), głębokość naciekania tkanek (błony śluzowa, podśluzowa, mięśniowa), intensywność i charakter nacieku komórkowego, obecność zmian strukturalnych kosmków i krypt jelitowych. Epiteliotropizm jest 75 razy bardziej prawdopodobny w przypadku chłoniaka o niskiej złośliwości, niż zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit. Inne cechy charakterystyczne dla chłoniaka o niskiej złośliwości to: głębokie naciekanie ściany jelita przez komórki

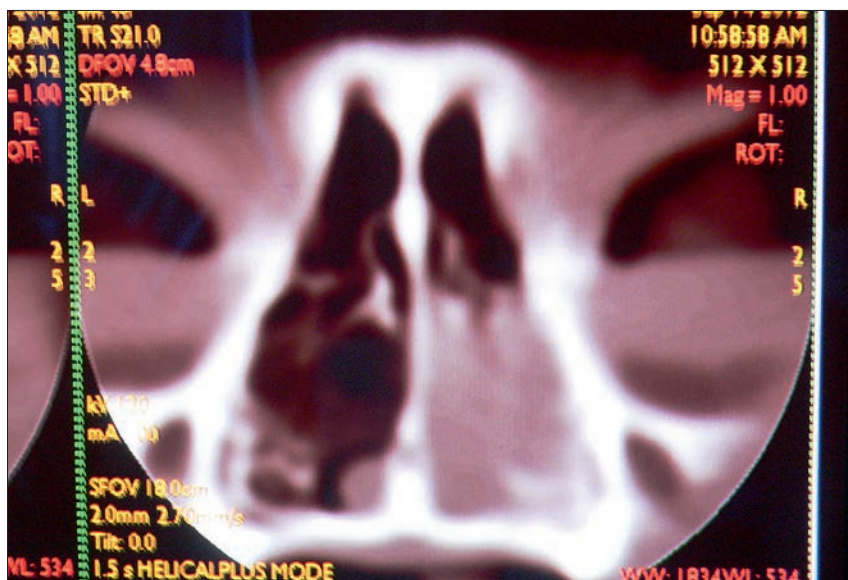
nowotworowe aż do błony mięśniowej, większa intensywność nacieku komórkowego, silnie wyrażone zmiany strukturalne kosmków i krypt jelitowych. Obecność licznych, dobrze zróżnicowanych komórek plazmatycznych w nacieku w obrębie błony śluzowej jest z kolei cechą charakterystyczną dla zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit. W przypadku zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit nie obserwowano naciekania głębiej, niż do błony podśluzowej (21). Ponieważ głębokość nacieku komórkowego ma duże znaczenie diagnostyczne, odróżnienie zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit od chłoniaka o niskiej złośliwości na podstawie jedynie wycinków błony śluzowej i podśluzowej (a tylko te warstwy ściany jelita pobierane są standardowymi endoskopami) może być niemożliwe. Kolejnym ograniczeniem standardowego badania endoskopowego jest niemożność pobrania wycinka z jelita czczego, w którym, jak już wspomniano wcześniej, obserwowano naciek komórek nowotworowych w 82% badanych przypadków chłoniaka o niskiej złośliwości (21). Wykonanie biopsji jelita biodrowego u kota może stanowić problem, przez co część przypadków chłoniaka jelit pozostaje niezdiagnozowana (w jednym z badań aż 44% kotów z chłoniakiem jelit została zdiagnozowana dopiero po wykonaniu biopsji jelita biodrowego; 22). Barwienia immunohistochemiczne pełnią w mikroskopowym różnicowaniu zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit i chłoniaka o niskiej złośliwości jedynie funkcję pomocniczą. Chłoniak o niskiej złośliwości w 96% przypadków składa się z komórek T, a większość zapaleń limfocytno-plazmocytnych jelit zarówno z komórek T, jak i B, jednak w 1/4 przypadków zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit przeważa naciek z komórek T, tak jak w chłoniaku o niskiej złośliwości (21). Co ciekawe, w 41% badanych chłoniaków o niskiej złośliwości znaleziono cechy zapalenia limfocytno-plazmocytnego jelit w innych częściach przewodu pokarmowego, co zdaje się potwierdzać hipotezę, że w części przypadków chłoniaka proces zapalny może poprzedzać transformację nowotworową.

Kolejną, drugą najczęściej występującą formą choroby zapalnej jelit, którą należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej chłoniaka jelit, jest eozynofilowe zapalenie jelit. Konieczność różnicowania wynika z faktu, że chłoniakom jelitowym może towarzyszyć zespół hipereozynofilowy (hypereosinophilic syndrome – HES), który jest zaburzeniem polegającym na przewlekłej eozynofilii we krwi obwodowej, szpiku kostnym oraz obecności nacieków eozynofilów w różnych narządach bez uchwytnej przyczyny (23). Zespół



hipereozynofilowy może towarzyszyć różnym nowotworom, a wariant towarzyszący chłoniakowi (L-HES) polega na przewlekłej eozynofilii spowodowanej stymulacją cytokinami (takimi jak IL-3, czy IL-5) produkowanymi przez nowotworowe limfocyty T (26, 27). W opisanym niedawno przypadku zespołu hipereozynofilowego towarzyszącego chłoniakowi T-komórkowemu jelita u kota obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wymioty i hematochezję, czemu towarzyszyła nasilona eozynofilia we krwi obwodowej. Badanie ultrasonograficzne wykazało umiarkowane pogrubienie ściany jelita oraz powiększenie węzłów chłonnych krezkowych. W badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym wykonanym pośmiertnie widoczne były rozlane nacieki eozynofili oraz atypowych limfocytów T od blaszki właściwej błony śluzowej, aż do błony surowiczej dwunastnicy, jelita czczego i biodrowego oraz w węzłach chłonnych krezkowych, wątrobie, śledzionie, trzustce i szpiku kostnym. Niszczenie ściany dwunastnicy przez chłoniaka doprowadziło do perforacji ściany dwunastnicy (obfity naciek komórek nowotworowych otaczał to miejsce wraz z przylegającym obszarem martwicy). Co ciekawe, wstępnym rozpoznaniem postawionym na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego wycinków błony śluzowej i podśluzowej dwunastnicy pobranych za pomocą endoskopu było eozynofilowe zapalenie jelit. W badaniu tym nie obserwowano cech atypii komórkowej, która widoczna była wyraźnie w badaniu pośmiertnym (23).

Podjekuje się także próby różnicowania chłoniaka od choroby zapalnej jelit za pomocą pomiaru stężenia różnych związków chemicznych w surowicy lub w kale. Przykładowo badano aktywność alfa 1-antytrypsyny, która jest markerem utraty białka przez błonę śluzową jelita, jednak okazało się, że podwyższony poziom tego enzymu w połączeniu z obniżeniem stężenia albumin w surowicy oraz hipoalbuminią towarzyszy zarówno chłoniakom o niskiej złośliwości, jak zaawansowanej chorobie zapalnej jelit. Różnicowanie na podstawie aktywności enzymu w kale może być możliwe jedynie w przypadku różnicowania chłoniaka o niskiej złośliwości z niską lub umiarkowaną zaawansowaną chorobą zapalną jelit, ponieważ stężenie alfa 1-antytrypsyny w kale może być w tych przypadkach niższe (28). Duże nadzieje wiąże się z pomiarem aktywności kinazy tymidynowej w surowicy. Enzym ten pełni istotną rolę w syntezie DNA, stąd wzrost jego stężenia towarzyszy procesom przebiegającym z intensywną proliferacją komórek. W jednym z badań wykazano, że aktywność kinazy tymidynowej w surowicy



Ryc. 6. Obraz uzyskany w trakcie tomografii komputerowej kota z ryc. 5. W jamie nosowej prawej widoczne masy o strukturze tkanek miękkich

kotów z chłoniakiem jest znacząco wyższa (17,5 U/l) niż u kotów z chorobą zapalną (3,4 U/l), nowotworami innymi niż z tkanki krwiotwórczej (4,2 U/l) czy u kotów zdrowych (2,2 U/l; 29). Różnicowanie pomiędzy chłoniakami pokarmowymi oraz chorobą zapalną jelit może ułatwić stale rozwijająca się diagnostyka molekularna. Dowiedziano na przykład, że ekspresja Bcl-2 oceniana w próbkach błony śluzowej pobranych metodą pełnościenniej biopsji jest wyższa u kotów z chłoniakiem przewodu pokarmowego (ekspresja w 90% komórek) niż u kotów z chorobą zapalną jelit (ekspresja w 60% komórek; 30).

### Postać pozawęzłowa – miejscowa

Drugą w kolejności pod względem występowania jest postać pozawęzłowa, która stanowi około 25% chłoniaków rozpoznawanych u kotów (9, 11). Ze 149 przypadków chłoniaka pozawęzłowego aż w 46% zmiany zlokalizowane były w jamie nosowej (ryc. 5, 6) i w 23% w nerce (ryc. 7, 8). Narządy te są często objęte przewlekłym procesem zapalnym, co może wskazywać na związek przyczynowy chłoniaka z przewlekłym zapaleniem (31). Pozostałe lokalizacje chłoniaka w postaci pozawęzłowej to ośrodkowy układ nerwowy (10% przypadków), krtań (7% przypadków), gałka oczna (5%), skóra (3,3%), tchawica (2,7%), płuca (2%), gardło (0,7%) i przestrzeń zagałkowa bez zajęcia oka i ośrodkowego układu nerwowego (0,7%) (31). Niezwykle rzadko zdarzają się chłoniaki pierwotne w pęcherzu moczowym oraz w worku osierdziowym (32, 33, 34).

Chłoniaki jamy nosowej u kotów są najczęściej występującymi nowotworami w tej lokalizacji i w większości przypadków są to chłoniaki immunoblastyczne,

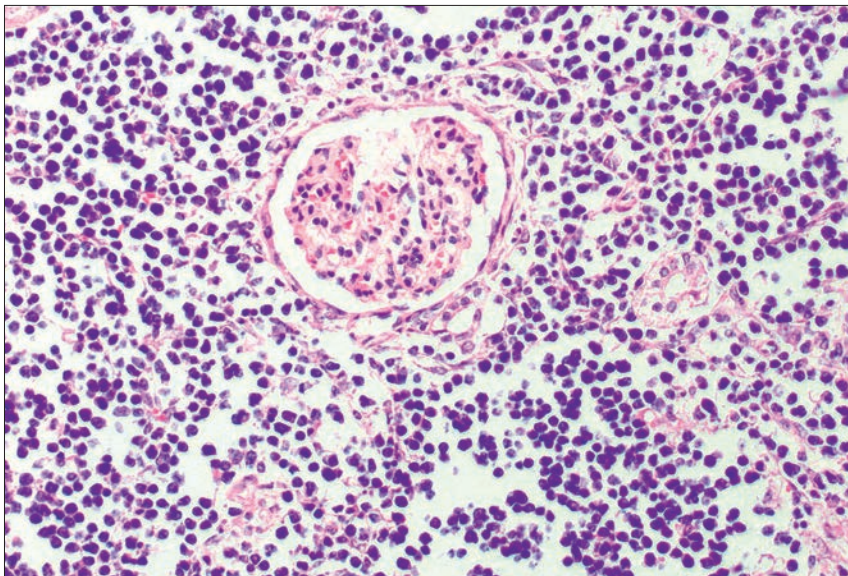
B-komórkowe. Spośród objawów klinicznych dominują problemy z oddychaniem, kichanie, głośny oddech, wypływ z nosa (ropny, krwisty, surowiczy), deformacje okolicy twarzowej czy kaszel (35). Badanie cytopatologiczne jest dość miarodajne w przypadku chłoniaków z jamy nosowej (materiał pobiera się za pomocą biopsji szczoteczkowej lub jako preparaty odciskowe) – w jednym z badań wśród 21 przypadków chłoniaka potwierdzonych badaniem histopatologicznym, aż 15 udało się diagnozować za pomocą cytopatologii (35). Jednak różnicowanie chłoniaka jamy nosowej z rakiem przysparza wiele trudności nawet w materiale histopatologicznym. W ocenie przypadków niejasnych bardzo pomocna okazuje się immunohistochemia. W badaniu immunohistochemicznym komórki pochodzenia nabłonkowego (takie jak komórki raka) wykazują ekspresję m.in. cytokeratyny i wimentyny, natomiast komórki chłoniaka wykazują ekspresję markerów typowych dla limfocytów, takich jak: CD3, CD79a i BLA36 (B-lymphocyte antigen 36 – antygen 36 limfocytów B). Według niektórych autorów około 8,6% diagnoz wycinków z tej okolicy okazuje się niepoprawnych, a wśród guzów najgorzej zróżnicowanych (budzących największe wątpliwości ze strony patologów) nawet 67% wycinków zdiagnozowanych jako raki okazało się chłoniakiem (36). Epiteliotropizm uważany był kiedyś za cechę charakterystyczną dla chłoniaków T-komórkowych, oceniono jednak, że wśród wycinków błony śluzowej, w których można było ocenić nabłonek, epiteliotropizm obecny był w 4 z 5 przypadków, z czego 3 stanowiły chłoniaki B-komórkowe (35).

W ośrodkowym układzie nerwowym chłoniak jest drugim (za oponiakami) najczęściej występującym nowotworem





Ryc. 7. Nerki kota z chłoniakiem – w miąższu obu narządów, szczególnie w korze, widoczne guzowate, słoninowate ogniska



Ryc. 8. Obraz mikroskopowy nerki z ryc. 7. W centrum widoczny kłębuszek nerkowy, na prawo od niego jeden kanalik nerkowy, poza tym całe pole widzenia wypełniają nowotworowe limfocyty; barwienie hematoksyliną-eozyna, powiększenie 200x

u kotów (37, 38). Należy jednak pamiętać, że pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego należą u kotów do rzadkości i zazwyczaj są to przerzuty z innych narządów (39, 40). Wśród pierwotnych chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego opisano chłoniaki immunoblastyczne, limfoblastyczne, centroblastyczne, limfocytarne i z małych nierozszczepionych komórek (noncleaved cell lymphoma; 4). W ośrodkowym układzie nerwowym przeważają chłoniaki z komórek T, chociaż zdarzają się także chłoniaki B-komórkowe, opisano też jeden przypadek chłoniaka B-komórkowego anaplastycznego z obecnością komórek wielojądrowych zlokalizowanego w rdzeniu kręgowym (41, 42, 39, 40). W obrazie klinicznym nerwowej postaci chłoniaka u kotów obserwuje się rozmaite zaburzenia ze strony układu nerwowego, zależnie od tego, która ze struktur objęta jest nowotworem. Rozpiętość objawów jest duża, od łatwych do przeoczenia dla właścicieli, takich jak apatia czy ból grzbietu, przez niewielkiego stopnia zaburzenia odruchów bezwarunkowych, np. ścięgniętego lub cofania kończyny do

bardzo silnie wyrażonych, takich jak tetrapareza, a nawet śpiączka (39, 42). Morfologicznie zmiany manifestują się jako wyraźne ogniska w tkance nerwowej mózgu i rdzenia kręgowego, może też występować poszerzenie komór, wodociągu oraz kanału środkowego rdzenia kręgowego (39). Niedługo uważano, że postać nerwowa chłoniaka jest związana z zakażeniem FeLV, obecnie w pierwotnych chłoniakach ośrodkowego układu nerwowego nie wykazuje się związku pomiędzy nowotworem, a zakażeniem FeLV (43, 44, 39, 42). Rozbieżności te mogą być spowodowane faktem, że we wcześniejszych badaniach analizie statystycznej poddawano wszystkie przypadki chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego u kotów, niezależnie, czy proces był pierwotny, czy też nie. Komórki nowotworowe, zwłaszcza w początkowym stadium choroby, mogą nie być widoczne w pobranym płynie mózgowo-rdzeniowym, często jednak występuje pleocytoza wynikająca z leukocytozy oraz zwiększenie zawartości białka w płynie. Rezonans magnetyczny jest najbardziej precyzyjnym narzędziem diagnostycznym w przypadku

chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego, jednak obraz zmian może być różny, jednolita masa guza nie zawsze jest widoczna, a intensywność sygnału w poszczególnych sekwencjach może mieć różne natężenie (45, 46). Do innych zmian obserwowanych w badaniu za pomocą rezonansu należą wgłobienia w obrębie mózgowia, np. wgłobienie do wcięcia namiotu (transtentorial herniation) lub wgłobienie migdałów mózdzku do otworu wielkiego (tonsillar herniation; 45).

Opisano ciekawy przypadek pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego – chłoniaka B-komórkowego oka i mózgu o cechach podobnych do chłoniaka mózgu i siatkówki u ludzi (47, 40). Objawy kliniczne obejmowały zmianę koloru tęczówki i nierównomierne rozszerzenie źrenic (*anisocoria*), co sugerowało zapalenie błony naczyniowej oka, stwierdzono także jednostronną ślepotę. Następnie, mimo usunięcia gałki ocznej, pojawiła się hipotermia, apatia i niekontrolowane napady agresji. Histopatologicznie stwierdzono obecność komórek nowotworowych w tęczówce, części wzrokowej siatkówki oka lewego, oponach mózgowych, wokół nerwu wzrokowego i w mózgu. W mózgu i siatkówce oka komórki te tworzyły gęste skupiska wokół naczyń krwionośnych, co jest cechą charakterystyczną dla pierwotnych chłoniaków mózgu i siatkówki u ludzi (47). W barwieniu immunohistochemicznym komórki wykazały ekspresję markerów typowych dla komórek B. Chociaż przerzuty do innych narządów w tej postaci chłoniaka występują niezwykle rzadko, to rokowanie ze względu na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego jest złe (47).

Pierwotne chłoniaki pęcherza moczowego u kotów zdarzają się bardzo rzadko i morfologicznie opisywane były jako lite masy w ścianie pęcherza moczowego. Objawy kliniczne towarzyszące chłoniakowi pęcherza moczowego to m.in.: hematuria, stranguria, anoreksja i apatia oraz bolesność pęcherza moczowego (32, 33, 48). Ostatnio opisany został przypadek kota z chłoniakiem pęcherza moczowego, który nie tworzył litych guzów w ścianie, a jedynie powodował jej rozlane zgrubienia, co znacznie utrudniło jego rozpoznanie (48). W badaniu histopatologicznym komórki nowotworowe naciekały błonę śluzową, podśluzową i mięśniową pęcherza moczowego, powodując jej wielogniskowe, rozlane zgrubienia. Na podstawie morfologii komórek oraz wyników barwienia immunohistochemicznego nowotwór zakwalifikowano jako chłoniaka B-komórkowego z komórek dużych. Ze względu na fakt, że chłoniaki pęcherza moczowego u kotów występują niezmiernie rzadko, trudno jest ocenić ich związek z zakażeniem FeLV, chociaż za taką możliwością

przemawia przypadek chłoniaka pęcherza moczowego ze współtowarzyszącym zakażeniem wirusowym (33).

W jednej z ostatnio opublikowanych prac opisano 6 przypadków chłoniaków worka osierdziowego u kotów. Wszystkie koty wykazywały złą kondycję fizyczną, odwodnienie i trudności w oddychaniu. Podczas dalszego postępowania diagnostycznego wykryto wodopiersie oraz zgrubienie worka osierdziowego. W badaniu cytopatologicznym oraz sekcyjnym zdiagnozowano 3 przypadki chłoniaka z komórek T i 3 przypadki chłoniaka B-komórkowego (34).

Wśród postaci miejscowych chłoniaka wyróżnia się też postać skórna, która może mieć postać zarówno chłoniaka epiteliotropowego z komórek T, jak i chłoniaka nieepiteliotropowego z komórek B. Postać skórna, występuje niezwykle rzadko, dotyka koty w średnim i starszym wieku i jej występowanie nie ma związku z zakażeniem FeLV. Do tej pory opisano zaledwie kilkanaście przypadków chłoniaka epiteliotropowego u kotów. Makroskopowo są to ogniskowe lub rozsiane zmiany skórne w formie rumienia, łuszczących się wyłysień, nieogających się owrzodzeń lub guzków, które mogą przypominać płytkę eozynofilową (49). W jednym z badań skonfrontowano obraz mikroskopowy 5 przypadków chłoniaka skórniego epiteliotropowego u kotów z cechami typowymi dla ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides*) u ludzi (najczęstszy pierwotny chłoniak T-komórkowy u ludzi), aby określić, czy mogą być oceniane w ten sam sposób. Znalaziono cechy podobne, w 4/5 przypadków nowotworowe limfocyty naciekały do skóry właściwej, a w 2/5 naciek w skórze właściwej był bardziej nasilony niż w naskórku (okres guzowaty choroby). Obserwowano zmiany wtórne, takie jak: gąbczastość naskórka (obrzęk wewnątrzskórkowy) (2/5), apoptozę keratynocytów (2/5), towarzyszący naciek zapalny o charakterze mieszanym (2/5), orto- i parakeratozę (3/5). Chłoniaki skórne u kotów mają agresywny charakter biologiczny, czas przeżycia kotów od czasu postawienia rozpoznania wynosi od 1 do 6 miesięcy (49).

Inną postacią chłoniaka skórniego u kotów jest B-komórkowy chłoniak limfoplazmocytowy (lymphoplasmatic lymphoma – LPL). Dominującą składową są tu małe, dojrzałe limfocyty, ale występują też limfocyty różnicujące się w komórki plazmatyczne oraz dojrzałe komórki plazmatyczne, mogą też być obecne masy amyloidu. W barwieniu immunohistochemicznym większość komórek wykazuje ekspresję immunoglobulin powierzchniowych, a komórki plazmatyczne także immunoglobulin cytoplazmatycznych. Komórki plazmatyczne wykazują też ekspresję białek

MUM1/IRF-4 należącej do rodziny czynników regulatorowych interferonu. Ponieważ, jak wspomniano, chłoniak limfoplazmocytowy jest chłoniakiem B-komórkowym, występuje w nim ekspresja antygenów typowych dla limfocytów B (CD19, CD20, CD22, CD79α; 50, 4). Różniczenie chłoniaka limfoplazmocyto-owego od plazmocytozy pozaszpikowej i od innych chłoniaków B-komórkowych z komórek małych jest istotne, ponieważ chłoniak ten ma bardziej agresywny charakter biologiczny, szybciej rośnie i często daje przerzuty (51). Makroskopowo chłoniaki limfoplazmocyto-owe mogą być niewielkimi guzami skóry, często dającymi wznowy po usunięciu chirurgicznym i mogącymi naciekać okolice tkanki. W fazie początkowej rozwoju tego chłoniaka nie obserwuje się innych objawów klinicznych i hematologicznych, z czasem jednak mogą pojawić się przerzuty, na przykład do żołądka, wątroby, trzustki, nerek, mięśnia sercowego, szpiku kostnego oraz węzłów chłonnych. Jak w większości przypadków chłoniaków u kotów, także w tej postaci węzły chłonne powierzchowne zazwyczaj nie są powiększone (52).

### Postać wielogniskowa

Postać wielogniskowa chłoniaka charakteryzuje się występowaniem nacieków komórek nowotworowych w wielu narządach i tkankach jednocześnie, a także w szpiku kostnym, w węzłach chłonnych jam ciała i raczej rzadko w węzłach chłonnych powierzchownych. Powiększenie węzłów chłonnych obwodowych obserwuje się jedynie w 4–10% przypadków chłoniaków u kotów (1). Należy zaznaczyć, że rozpoznanie chłoniaka często bywa postawione w późniejszym stadium choroby, kiedy występują już przerzuty do wielu narządów. Dlatego granicę pomiędzy postacią miejscową, a wielogniskową należy zawsze traktować jako płynną. W najnowszej literaturze opisano dwa ciekawe przypadki chłoniaka wielogniskowego: chłoniaka z dużych ziarnistych limfocytów z zajęciem mózgu oraz chłoniaka wątrobowo-śledzionowego z limfocytów T (53, 54). Jak opisano wcześniej, chłoniak z dużych ziarnistych limfocytów charakteryzuje się rozrostem dużych limfocytów, posiadających w swojej cytoplazmie azurofilne ziarnistości. Objawy kliniczne różnią się w zależności od zajętych narządów, na przykład w opisanym przypadku było to wymiotowanie niestrawionym pokarmem oraz podwyższony poziom lipazy trzustkowej, w związku z czym początkowo rozpoznano zapalenie trzustki. Ani badanie histopatologiczne wycinków żołądka i dwunastnicy pobranych za pomocą endoskopu, ani badanie cytopatologiczne rozmazu krwi obwodowej nie

wykazało obecności komórek nowotworowych. Po 2 tygodniach dodatkowo pojawił się zespół Hornera, za pomocą rezonansu magnetycznego ujawniono rozsiane zmiany w obszarach okołokomorowych, oponie miękkiej, pajęczynówce i masy nowotworowej w przysadce (53). Badanie histopatologiczne wycinków pobranych sekcyjnie ujawniło wielogniskowe nacieki nowotworowych limfocytów w jelitach, sercu, płucach, trzustce, korze nerek, pęcherzu moczowym, żołądku, nadnerczach, tarczycy, przysadce, mózgu i tęczówce. Również dopiero w rozmazach z krwi obwodowej pobranej pośmiertnie widoczne były atypowe limfocyty, które stanowiły 18% wszystkich krwinek białych (53). W przypadku chłoniaka dokładna morfologia komórek jest lepiej widoczna w preparatach cytopatologicznych niż histopatologicznych. W opisywanym przypadku również szczegółową budowę komórek – azurofilne ziarnistości w cytoplazmie – uwidocznił dopiero w preparatach odciskowych z nerki. Barwienie błękitem toluidyny, służące do wybarwiania ziarnistości w komórkach tucznych, dało wynik ujemny, wykluczając rozrost wywodzący się z mastocytów. W rozpoznawaniu chłoniaków z dużych, ziarnistych limfocytów przydatne jest także barwienie immunohistochemiczne, bowiem ujawnia ono ekspresję CD3 (typową dla limfocytów T) oraz granzymu B. Granzym B jest proteazą obecną w ziarnistościach cytoplazmatycznych cytotoksycznych limfocytów T lub komórek NK i jego ekspresję bada się powszechnie podczas wykrywania chłoniaków z komórek T cytotoksycznych lub NK u ludzi (55).

Kolejnym ciekawym przypadkiem opisanym po raz pierwszy u kota jest chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony o cechach chłoniaka wątrobowo-śledzionowego z komórek T (hepatosplenic T-cell lymphoma – HSTL) u ludzi (54, 56, 57). Chłoniaka wątrobowo-śledzionowy z komórek T charakteryzuje się hepato- i splenomegalią spowodowaną przez nacieki nowotworowych limfocytów T w naczyniach zatokowych mięszu wątroby i miazgi czerwonej śledziony i, co ciekawe, komórki nowotworowe w tym chłoniaku fagocytują erythrocyty. Pozostałe cechy tego chłoniaka u ludzi (także u psów) to: zajęcie szpiku kostnego (u 100% ludzkich pacjentów z HSTL) oraz brak powiększenia węzłów chłonnych. W badaniu hematologicznym prawie zawsze obecna jest niedokrwistość i trombocytopenia. Nowotwór ten cechuje się agresywnym charakterem klinicznym, większość psów została uśpiona przedko po rozpoznaniu, natomiast u ludzi poddanych chemioterapii obserwowano remisję chłoniaka na 1–2 lata (56, 57, 58). U badanego kota również stwierdzono splenomegalię

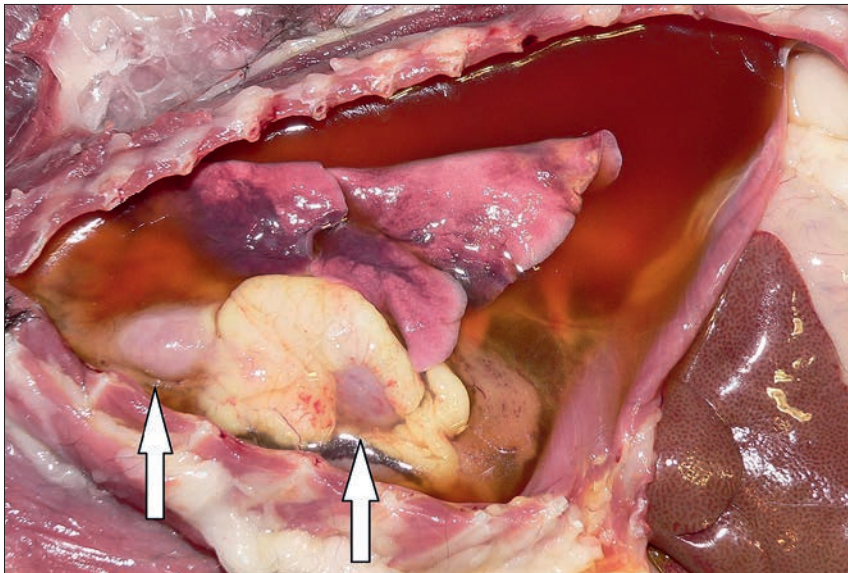


i hepatomegalię, niedokrwistość nieregeneratywną, ponadto neutropenię i hiperbilirubinemię. W badaniu cytopatologicznym i histopatologicznym obu narządów widoczne były pleomorficzne limfocyty T, zawierające w swojej zasadochłonnej cytoplazmie sfagocytowane erythrocyty. Podobny naciek obecny był w aspiracie ze szpiku kostnego. PCR próbek pobranych ze śledziony i szpiku, analizujący klonalne rekombinacje genów antygenu – receptora (PCR for antigen receptor gene rearrangements – PARR), potwierdziło rozrost klonalny z limfocytów T. Wstępne rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego, pozawęzłowego, erytrofagocytującego u kotów można więc postawić na podstawie obecności niedokrwistości, nacieków nowotworowych z fagocytujących erythrocyty limfocytów T w zatokach śledziony i wątroby oraz w szpiku kostnym, a potwierdza się, wykonując analizę PARR (54).

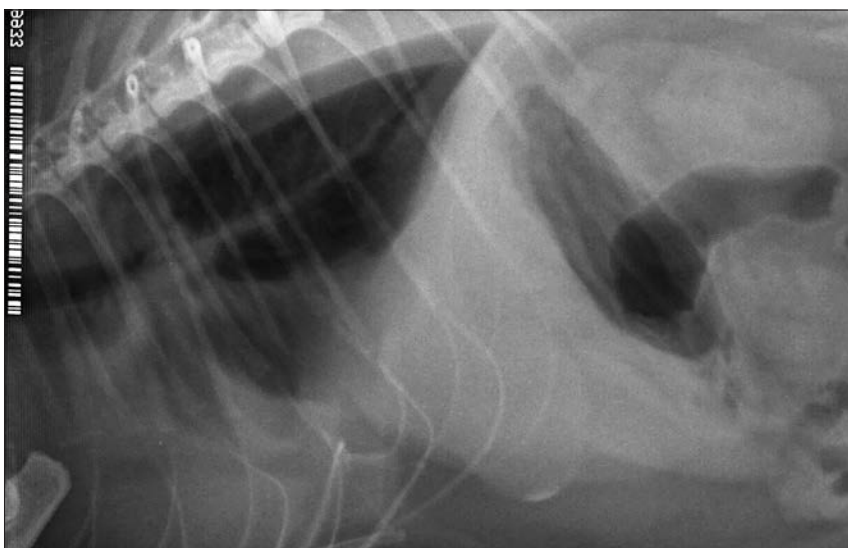
### Postać śródpiersiowa

Trzecią w kolejności pod względem częstości występowania postacią chłoniaka u kotów jest postać śródpiersiowa, która stanowi około 10% chłoniaków u tego gatunku zwierząt (9). Spadek częstości występowania postaci śródpiersiowej, która dawniej była postacią dominującą u kotów, ma prawdopodobnie związek ze spadkiem częstości zakażeń FeLV, ponieważ postać ta jest najsilniej związana z zakażeniem FeLV (9). W związku z tym chorują głównie koty młode, o średniej wieku poniżej 5 lat. W jednym z badań ponad 20% kotów z postacią śródpiersiową chłoniaka stanowiły koty syjamskie, 3 razy częściej chorowały samce niż samice (59). Postać śródpiersiowa chłoniaka dotyczy głównie węzłów chłonnych śródpiersiowych, mostkowych i wnęki płuc (1). Objawia

się może powiększeniem węzłów chłonnych głowy, szyi, stłumieniem szmerów ponad doczaszkowymi płatami płuc oraz gromadzeniem się płynu w klatce piersiowej (ryc. 9), rzadziej obserwuje się rozlane obrzęki głowy, szyi i kończyn piersiowych (zespół żyły głównej doczaszkowej). W obrazie rentgenowskim widoczne mogą być rozlane nacieki śródmiąższowe, ograniczone masy nowotworowe, nacieczenia okołoskrzelowe, a także – jak już wspomniano – wodopiersie (ryc. 10). (60). Postać śródpiersiowa chłoniaka może być przyczyną powiększenia węzłów chłonnych mostkowych – w 69,2% przypadków świadczy ono o procesie nowotworowym (z czego 38,5% tych nowotworów to chłoniaki), a tylko w 30,8% o zapaleniu (61). Postać śródpiersiowa chłoniaka rokuje gorzej od innych postaci, od 50 do 90% pacjentów niezakażonych FeLV, leczonych za pomocą chemioterapii uzyskuje remisję trwającą od 2 do 6 miesięcy. U kotów młodszych, ze współistniejącym zakażeniem FeLV mediana przeżycia wynosi za ledwie 3 miesiące.



Ryc. 9. Obraz sekcyny śródpiersiowej postaci chłoniaka u kota. Uwagę zwraca masywne wodopiersie w okolicy mostka, poniżej płuc widoczna różowa masa (strzałki) – miąższ chłoniaka; żółte masy to tłuszcz śródpiersiowy



Ryc. 10. Obraz rentgenowski śródpiersiowej postaci chłoniaka u kota (kot z ryc. 9). Uwagę zwracają cechy typowe dla wodopiersia

### Patogeneza chłoniaków

Jeszcze kilkanaście lat temu dużą rolę w patogenezie chłoniaków u kotów odgrywał zakażenie FeLV, jednak w ciągu ostatnich kilku lat znaczenie tego wirusa diametralnie spadło, co wiąże się z wprowadzeniem profilaktyki zakażeń, szczególnie szczepień ochronnych (9, 62). Między 1980 r. a 1994 r. aż 59% (105/178) kotów ze zdiagnozowanym chłoniakiem było zakażonych FeLV, a średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 7 lat (9). Między 1995 r. a 2009 r. odsetek kotów zakażonych FeLV wśród kotów z chłoniakiem spadł do 13% (27/212), a diagnozowane koty były znacznie starsze (średnia wieku 11 lat). Młodszy wiek kotów dotkniętych chłoniakiem z towarzyszącym zakażeniem FeLV był odnotowany przez wielu autorów (9, 31). Od 1995 r. do 2009 r. koty z postacią dotyczącą przewodu pokarmowego i pozawęzłową były w większości przypadków wolne od FeLV (odpowiednio 96 i 89% kotów), natomiast koty z postacią śródpiersiową (która stanowiła tylko 10% wszystkich chłoniaków) były w ponad połowie przypadków zakażone FeLV (9). Choć odsetek chłoniaków wykazujących obecność antygeny FeLV w badaniu immunohistochemicznym jest obecnie niski, to badanie immunohistochemiczne i PCR 50 kocich chłoniaków na obecność DNA prowirusa FeLV wykazało jego obecność w 80% chłoniaków T-komórkowych i 60% chłoniaków B-komórkowych. Ze względu na obecność prowirusa rola FeLV w patogenezie chłoniaków u kotów, mimo małej obecności antygeny FeLV, może być większa niż się obecnie wydaje (63).



Wysokie ryzyko rozwoju chłoniaka u kotów odnotowano po zabiegu przeszczepu nerki – nowotwory te zaliczane są do grupy nowotworów złośliwych powstających po przeszczepie (post-transplant malignant neoplasia – PTMN). Są one częstą komplikacją po zabiegu przeszczepu nerki u kotów i w zależności od przeprowadzonych badań wystąpił u 22,5–24% pacjentów; ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy było 6 razy większe u kotów po przeszczepie nerki niż u kotów z grupy kontrolnej (64, 65). Zdecydowanie najczęstszym typem nowotworu rozwijającego się po przeszczepie nerki u kotów jest chłoniak; w jednym z badań ten typ nowotworu rozpoznano w 36% (4/ 11) przypadków nowotworów złośliwych powstających po przeszczepie, a w innym aż w 56% (14/25) (64, 65). Średni czas pojawienia się chłoniaka po przeszczepie nerki wynosi 617 dni i nie obserwuje się związku pomiędzy rozwojem tego nowotworu i zakażeniem FeLV lub wirusem niedoboru immunologicznego kotów (FIV). Histopatologicznie i immunohistochemicznie chłoniaki te należą do grupy rozlanych chłoniaków B-komórkowych z komórek dużych (4, 65).

Została wysunięta ciekawa hipoteza odnośnie do przyczyn powstawania chłoniaków po przeszczepach, zasugerowano możliwy wpływ wirusów podobnych do wirusa Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus – EBV). U ludzi około 90% chorób limfoproliferacyjnych po przeszczepach (są to w większości rozrosty z komórek B) powstaje w związku z zakażeniem wirusem EBV (66). Sprzyja temu spadek odporności organizmu wywołany lekami immunosupresyjnymi podawanymi w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Limfokryptowirusy (do których należą EBV) występują też u kotów – w jednym z badań w Wielkiej Brytanii 38 ze 100 przebadanych kotów miało przeciwciała przeciwko wirusom podobnym do EBV (67). Zostało już udowodnione, że wirusy te mogą w naturalnych warunkach zakażać psy i przyczynić się do rozwoju chłoniaków u tego gatunku zwierząt (68). Przeciwciała przeciwko antygenowi zawartemu w kapsydie tego wirusa wykryto zarówno u psów zdrowych, jak i u dotkniętych chłoniakiem, ale u tych drugich miana przeciwciał były wyższe (zwłaszcza u psów z chłoniakiem B-komórkowym z komórek dużych). Co więcej, w zajętych węzłach chłonnych znaleziono DNA, RNA oraz latentne białko błonowe (latent membrane protein LMP-1) – homolog CD40, który ma charakter onkogenu i prowadzi do rozwoju chłoniaka u ludzi zarówno z zaburzoną, jak i zachowaną funkcją układu immunologicznego (69), wirusa podobnego do EBV, a pod mikroskopem elektronowym także cząstki retrowirusa. Z pewnością ten ciekawy

temat zostanie w najbliższym czasie rozwinięty w kontekście chłoniaków powstających po przeszczepach u kotów.

W świetle ostatnio opublikowanych badań, w których wykazano, że komórki chłoniaka kotów wykazują nasiloną ekspresję genu *Bcl-2* (kodującego białko o właściwościach antyapoptycznych), wydaje się, że regulacja białek związanych z procesem apoptozy może grać kluczową rolę w terapii chłoniaka (70). Związkami przyczyniającymi się do obniżenia aktywności tych białek mogą być między innymi związki lipotropowe, których wpływ na komórki chłoniaka *in vitro* badano w jednym z doświadczeń (71). Substancje lipotropowe są ważnymi donorami grup metylowych i należą do nich m.in.: metionina, cholina oraz witaminy B<sub>12</sub> i B<sub>9</sub>. W badaniu *in vitro* związki lipotropowe hamowały wzrost komórek nowotworowych z linii F1B (z węzłów chłonnych żuchwowych) aż o 45,4% po 72 godzinach. Według tych danych suplementacja substancjami o działaniu lipotropowymi zwiększa śmiertelność komórek chłoniaka z linii F1B 20-krotnie w porównaniu do komórek kontrolnych po 72 godzinach stosowania. Dodatkowo związki lipotropowe zwiększyły aktywność białek biorących udział w procesie apoptozy: kaspazy 3 i p53 w komórkach F1B w porównaniu do kontrolnych. Suplementacja związkami lipotropowymi u kocich pacjentów z chłoniakiem może być więc brana pod uwagę jako wspomagająca prowadzoną terapię przeciwnowotworową.

## Piśmiennictwo

- Jacobs R., Messic J., Valli V.: Tumors of the hemolymphatic system. W: *Tumors in Domestic Animals*, 4<sup>th</sup> ed., 2002.
- Vail D.: Feline lymphoma and leukemia. W: *Small Animal Clinical Oncology*, 4<sup>th</sup> ed., 2007.
- Schmidt J., North S., Freeman K., Ramiro-Ibanez F.: Feline paediatric oncology: retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). *J. Small Anim. Pract.* 2010, **51**, 306–11.
- Valli V., Jacobs R., Norris A.: The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute Working Formulation. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2000, **12**, 295–306.
- Sweetenham J., Smartt P., Wilkins B.: The clinical utility of the Revised European-American Lymphoma (R.E.A.L.) Classification: preliminary results of a prospective study in patients with non-Hodgkin's lymphoma from a single centre. *Ann. Oncol.* 1999, **10**, 1121–1124.
- Lennert K.: *Malignant Lymphomas Other Than Hodgkin's Disease*. Springer-Verlag, 1978.
- National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: 1982, Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982, **49**, 2112–2135.
- Chino J., Fujino Y., Kobayashi T., Kariya K., Goto-Koshino Y., Ohno K., Nakayama H., Tsujimoto H.: Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. *J. Vet. Med. Sci.* 2013, **75**, 701–7.
- Meichner K., Kruse B., Hirschberger J., Hartmann K.: Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *Vet. Rec.* 2012, **171**, 348.
- Barrs V., Beatty J.: Feline alimentary lymphoma: I. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 182.

- Simon D., Eberle N., Laacke-Singer L., Nolte I.: Combination chemotherapy in feline lymphoma: treatment outcome, tolerability and duration in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **22**, 394–400.
- Risotto K., Villamil J., Selting K., Tyler J., Henry C.: Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1129 cases in the Veterinary Medical Database from 1964 to 2004. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2011, **47**, 28–36.
- Pohlman L., Higginbotham M., Welles E., Johnson C.: Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Vet. Pathol.* 2009, **46**, 259–268.
- Moore P.: Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype and molecular clonality. *Concurrent Meetings of the ACVP and the ASVCP*. 2006, 108–112.
- Bridgeford E., Marini R., Feng Y., Parry N., Rickman B., Fox J.: Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008, **123**, 106–113.
- Kiupel M., Smedley R., Pfent C., Xie Y., Xue Y., Wise A.: Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline intestinal biopsy specimens. *Vet. Pathol.* 2011, **48**, 212–222.
- Zwingenberger A., Marks S., Baker T., Moore P.: Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2010, **24**, 289–292.
- Lingard A., Briscoe K., Beatty J., Moore A., Crowley A., Krockenberger M.: Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J. Feline Med. Surg.* 2009, **11**, 692–700.
- Russell K., Beatty J., Dhand N., Gunew M., Lingard A., Baral R.: Feline low-grade alimentary lymphoma (LGAL) – how common is it? *Proc. ACVS*. 2011
- Kleinschmidt S., Harder J., Nolte I., Marsilio S., Hewicker-Trautwein M.: Chronic inflammatory and noninflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. *J. Feline Med. Surg.* 2010, **12**, 97–103.
- Briscoe K., Krockenberger M., Beatty J., Crowley A., Dennis M., Canfield P., Dhand N., Lingard A., Barrs V.: Lymphoplasmacytic enteritis and low-grade alimentary lymphoma. *J. Comp. Pathol.* 2011, **145**, 187–198.
- Scott K., Zoran D., Mansell J., Norby B., Willard M.: Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2011, **25**, 1253–1257.
- Takeuchi Y., Takahashi M., Tsuboi M., Fujino Y., Uchida K., Ohno K., Nakayama H., Tsujimoto H.: Intestinal T-cell lymphoma with severe hypereosinophilic syndrome in a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, **74**, 1057–1062.
- Cesari A., Bettini G., Vezzali E.: Feline Intestinal T-Cell Lymphoma: Assessment of morphologic and kinetic features in 30 Cases. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2009, **21**, 277.
- Daniaux L., Laurensen M., Marks S., Moore P., Taylor S., Chen R., Zwingenberger A.: Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J. Feline Med. Surg.* 2014, **16**, 89–98.
- Wilson S., Thomson-Kerr K., Houston D.: Hypereosinophilic syndrome in a cat. *Can. Vet. J.* 1996, **37**, 679–680.
- Gleich G., Leiferman K.: The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br. J. Haem.* 2009, **145**, 271–285.
- Burke K., Broussard J., Ruaux C., Suchodolski J., Williams D., Steiner J.: Evaluation of fecal  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor concentrations in cats with idiopathic inflammatory bowel disease and cats with gastrointestinal neoplasia. *Vet. J.* 2013, **196**, 189–196.
- Taylor S., Dodkin S., Pappasoulotis K., Evans H., Graham P., Belshaw Z., Westberg S., von Euler H.: Serum thymidine kinase activity in clinically healthy and diseased cats: a potential biomarker for lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 2013, **15**, 142–147.
- Swanson C., Smedley R., Saavedra P., Kiupel M., Kitchell B.: Expression of the Bcl-2 apoptotic marker in cats diagnosed with inflammatory bowel disease and gastrointestinal lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 741–745.
- Taylor S., Goodfellow M., Browne W., Walding B., Murphy S., Tzannes S., Gerou-Ferrianni M., Schwartz A., Dobson J.: Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *J. Small Anim. Pract.* 2009, **50**, 584–592.
- Bennett S., Holland J., Meehan M.: Mural lymphoma associated with the urinary bladder of a cat. *Austr. Vet. Pract.* 2003, **33**, 155–159.
- Benigni L., Lamb C., Corzo-Mendez N., Holloway A., Eastwood J.: Lymphoma affecting the urinary bladder in

- three dogs and a cat. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2006, **47**, 592–596.
34. Amati M., Venco L., Roccabianca P., Santagostino S., Bertazzolo W.: Pericardial lymphoma in seven cats. *J. Feline Med. Surg.* 2013, Oct 9. [Epub ahead of print]
  35. Little L., Patel R., Goldschmidt M.: Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989–2005). *Vet. Pathol.* 2007, **44**, 885–892.
  36. Nagata K., Lamb M., Goldschmidt M., Duda L., Walton R.: The usefulness of immunohistochemistry to differentiate between nasal carcinoma and lymphoma in cats: 140 cases (1986–2000). *Vet. Comp. Oncol.* 2014, **12**, 52–57.
  37. Marioni-Henry K., Vite C., Newton A., VanWinkle T.: Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 851–858.
  38. Zaki F., Hurvitz A.: Spontaneous neoplasms of the central nervous system of the cat. *J. Small Anim. Pract.* 1976, **17**, 773–82.
  39. Morita T., Kondo H., Okamoto M., Park C., Sawashima Y., Shimada A.: Periventricular spread of primary central nervous system T-cell lymphoma in a cat. *J. Comp. Pathol.* 2009, **140**, 54–58.
  40. Giordano C., Giudice C., Bellino C., Borrelli A., D'Angelo A., Gianella P.: A case of oculo-cerebral B-cell lymphoma in a cat. *Vet. Ophthalmol.* 2013, **16**, 77–81.
  41. Koestner A., Higgins R.: Tumors of the nervous system. W: *Tumors in Domestic Animals*, wyd. IV. 2002.
  42. Flatland B., Fryl M., Newman S., Moore P., Smith J., Thomas W., Casimir R.: Large anaplastic spinal B-cell lymphoma in a cat. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, **37**, 389–396.
  43. Spodnick G., Berg J., Moore F., Cotter S.: Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 373–376.
  44. Fondevila D., Vilafranca M., Pumarola M.: Primary central nervous system T-cell lymphoma in a cat. *Vet. Pathol.* 1998, **35**, 550–553.
  45. Nakamoto Y., Ozawa T., Uchida K., Omori K., Hase K., Nakaichi M.: Primary intra-axial B-cell lymphoma in a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2009, **71**, 207–210.
  46. Palus V., Volk H., Lamb C., Targett M., Cherubini G.: MRI features of CNS lymphoma in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2012, **53**, 44–49.
  47. Coupland S., Heimann H., Bechrakis N.: Primary intraocular lymphoma. A review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004, **240**, 901–913.
  48. Geigy C., Dandrieux J., Miclard J., Kircher P., Howard J.: Extranodal B-cell lymphoma in the urinary bladder with cytological evidence of concurrent involvement of the gall bladder in a cat. *J. Small Anim. Pract.* 2010, **51**, 280–287.
  49. Fontaine J., Heimann M., Day M.J.: Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: a review of the literature and five new cases. *Vet. Derm.* 2011, **22**, 454–461.
  50. Swerdlow S., Berger F., Pileri S., Harris N., Jaffe E., Stein, H.: *Lymphoplasmacytic lymphoma*. pp. 194–195. W: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IV ed. 2008.
  51. Andriko J., Swerdlow S., Aguilera N., Abbondanzo S.: Is lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma a distinct entity? A clinicopathologic study of 20 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, **25**, 742–751.
  52. Kagawa Y., Yamashita T., Maetani S., Aoki Y., Sakaguchi K., Hirayama K., Umemura T., Taniyama H.: Cutaneous lymphoplasmacytic lymphoma with systemic metastasis in a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2011, **73**, 1221–1224.
  53. Tsuboi M., Uchida K., Park E., Kotera Y., Seki T., Takahashi M., Nakayama H.: Systemic T cell large granular lymphocyte lymphoma with multifocal white matter degeneration in the brain of a Japanese domestic cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2010, **72**, 795–799.
  54. Carter J., Tarrigo J., Vernau W., Cecere T., Hovis R., Suter S.: Erythrophagocytic low-grade extranodal T-cell lymphoma in a cat. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, **37**, 416–421.
  55. Hameed A., Truong L., Price V., Kruehnbuhl O., Tschopp J.: Immunohistochemical localization of granzyme B antigen in cytotoxic cells in human tissues. *Am. J. Pathol.* 1991, **138**, 1069–1075.
  56. Farcet J., Gaulard P., Marolleau J.: Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood*. 1990, **75**, 2213–2219.
  57. Weidman E.: Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia*. 2000, **14**, 991–997.
  58. Fry M., Vernau W., Pesavento P., Bromel C., Moore P.: Hepatosplenic lymphoma in a dog. *Vet. Pathol.* 2003, **40**, 556–562.
  59. Fabrizio F., Calam A., Dobson J., Middleton S., Murphy S., Taylor S., Schwartz A., Stell A.: Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *J. Fel. Med. Surg.* 2013.
  60. Geyer N., Reichle J., Valdes–Martinez A., Williams J., Goggin J., Leach L., Hanson J., Hill S., Axam T.: Radiographic appearance of confirmed pulmonary lymphoma in cats and dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2010, **51**, 386–90.
  61. Smith K., O'Brien R.: Radiographic characterization of enlarged sternal lymph nodes in 71 dogs and 13 cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2012, **48**, 176–181.
  62. Stuetzer B., Simon K., Lutz H., Majzoub M., Hermanns W., Hirschberger J., Sauter-Louis C., Hartmann K.: Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *J. Feline Med. Surg.* 2001, **13**, 81–87.
  63. Weiss A., Klopffleisch R., Gruber A.: Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *J. Feline Med. Surg.* 2010, **12**, 929–935.
  64. Schmiedt W., Grimes J., Holzman G., McNulty J.: Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Vet. Comp. Oncol.* 2009, **7**, 45–53.
  65. Durham A., Mariano A., Holmes E., Aronson L.: Characterization of post transplantation lymphoma in feline renal transplant recipients. *J. Comp. Path.* 2013, 1–7.
  66. Gottschalk S., Rooney C., Heslop H.: Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Ann. Rev. Med.* 2005, **56**, 29–44.
  67. Milman G., Smith K., Erles K.: Serological detection of Epstein-Barr virus infection in dogs and cats. *Vet. Microbiol.* 2011, **150**, 12–20.
  68. Huang S., Kozak P., Kim J., Habineza-Ndikuyeze G., Meade C.: Evidence of an oncogenic gammaherpesvirus in domestic dogs. *Virology* 2012, **427**, 107–117.
  69. Taylor G., Blackburn D.: Infectious agents in human cancers: lessons in immunity and immunomodulation from gammaherpesviruses EBV and KSHV. *Canc. Letters*. 2011, **350**, 263–278.
  70. Kano R., Sato E., Okamura T., Watanabe S., Hasegawa A.: Expression of Bcl-2 in feline lymphoma cell lines. *Vet. Clin. Pathol.* 2008, **37**, 57–60.
  71. Mabasa L., Cho K., Bae S., Walsh D., Asija P., Park C.: Lipotropes (methyl nutrients) inhibit growth of feline lymphoma in vitro. *Res. Vet. Sci.* 2012, **93**, 259–263.