

# 一例犬非趋上皮型皮肤淋巴瘤病例分析

许楚楚

(北京中农大动物医院检验中心)

**前言:**犬皮肤淋巴瘤是一类较罕见的恶性肿瘤,从组织学和临床表现可以将皮肤淋巴瘤分成非趋上皮型和趋上皮型<sup>[1]</sup>。皮肤淋巴瘤的临床表现多样,如红疹,皮屑,瘙痒,溃疡,单个或多个皮肤结节等等,极易与其他类型的皮肤病相混淆<sup>[2,3]</sup>,并且由于治疗方案和预后取决于病变的类型,因此需要仔细的鉴别诊断。本病例报道了一例因皮肤大面积红肿斑块就诊的犬,经细胞学检查初步怀疑为淋巴瘤,后经组织病理学确诊并进行分型,通过化疗对症状控制较良好,但最终于就诊后第10个月因淋巴瘤复发死亡,本文通过对该病例的诊断治疗过程分析,希望能对临床医生有一些提示意义。

## 1. 病例信息

泰迪犬,10岁,雄性未去势,2018年9月26因皮肤问题于中农大动物医院就诊。主诉两个月前有真菌感染和过敏病史,在外院用药后症状缓解。20天前出现背部肿物,发硬,使用氟康唑,曲安奈德,阿莫西林,头孢力新治疗无明显效果。

## 2. 临床检查

### 2.1 体格检查

经检查患犬全身多处皮肤和皮下肿物,肿物表面发红有局部破溃(图1)。体表淋巴结未见明显肿大。

### 2.2 实验室检查

血常规检查结果未见明显异常,生化检查异常结果可见:丙氨酸转移酶(ALT):444 U/L(参考范围:10-125 U/L);天门冬氨酸转移酶(AST):57 U/L(参考范围:0-50 U/L);碱性磷酸酶(ALP):502 U/L(参考范围23-212 U/L);谷氨酸转移酶(GGT):29 U/L(参考范围0-11 U/L);胆固醇(CHO):9.25 mmol/L(参考范围:2.84-8.26);肌酸激酶(CK):320 U/L(参考范围:10-200 U/L)。



图1 就诊当天患犬皮肤症状照片

### 2.3 影像学检查

患犬进行X线胸腔检查提示肺野心影未见明显异常。腹膜腔超声检查提示肝脏轻度增大、胆囊胆泥淤积、双肾皮质回声增强、双侧膈内淋巴结未见明显增大。

### 2.4 细胞学检查

对患犬皮肤肿物进行细针抽吸的细胞学检查,结果如下:脱落细胞量适中,以淋巴细胞为主,其中中大淋巴细胞约占90%,小淋巴细胞约占10%。背景可见大量红细胞,大量脂肪空泡,偶见中性粒细胞,未见病原微

# 小动物病例报告分享

生物(图2)。细胞学结果怀疑皮肤淋巴瘤或淋巴细胞性炎症。

## 2.5 组织病理学检查

组织病理学检查可见:真皮及皮下组织内有大量圆形细胞聚集,边缘不清楚,界限不清晰;细胞体积较大,核质比高,细胞核异形性大,淡染,核仁清晰,并有较多核分裂象(图3)。诊断为非趋上皮型皮肤淋巴瘤。

## 2.6 淋巴克隆分型(PARR)检查

检测到B淋巴细胞的单克隆增殖。T淋巴细胞群正常并显示出规则的多克隆反应。结果提示为B细胞单克隆增殖的淋巴瘤。

## 3. 诊断

结合以上检查结果综合诊断为犬皮肤非趋上皮型B细胞淋巴瘤。

## 4. 治疗方案

患犬于就诊第4天开始化疗,选择淋巴瘤的一线CHOP(长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松龙)化疗方案[4]。第一次使用长春新碱化疗一周后复查,皮肤肿物基本完全消失(图4A),未见明显化疗相关副作用。按照流程化疗第5次后出现中度胃肠道反应和中度白细胞降低,给予预防性抗生素和胃肠道支持治疗,症状基本消失后继续化疗,期间皮肤肿物无复发。坚持化疗第9次(确诊第98天图4B)后主人自行停止化疗。于就诊第196天由于肛门周围皮肤肿物前来就诊,经细胞学确诊为皮肤淋巴瘤复发,继续进行化疗,但直到第3周后肿物才完全消失,之后共进行8次化疗。

## 5. 预后与结局

患犬于复发后的第8次化疗,即确诊后的第300天出现食欲不振,呕吐,精神沉郁,进行检查发现患犬有胸水和腹水、肝脏肿大并伴有胰腺炎,细胞学检查发现腹水和肝脏发生淋巴瘤转移。患犬入院后精神不佳,呼吸急促,低血压,无尿,于入院第2天死亡,从确诊到死亡生存期共300天。

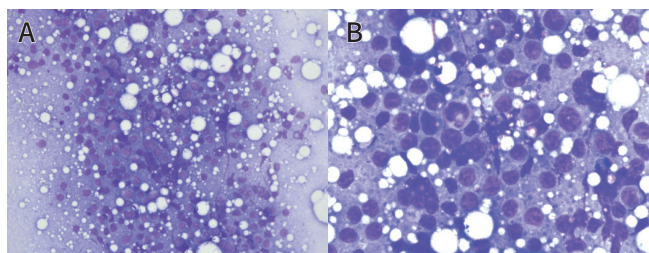


图2 皮肤肿物细胞学图片(瑞氏-吉姆萨染色)

A:脱落细胞量适中,细胞呈圆形散在分布,背景大量脂肪空泡(400×);B:淋巴细胞以淋巴母细胞为主,细胞核染色质较粗糙(1000×)

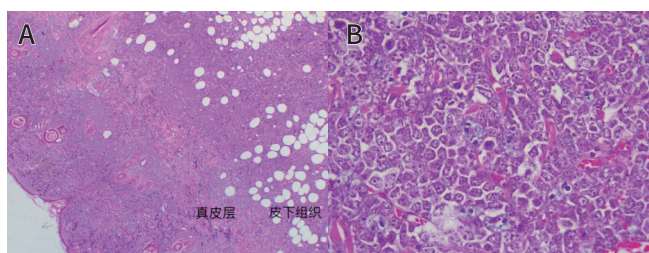


图3 皮肤肿物病理学图片(H.E.染色)

A:真皮及皮下组织内有大量圆形细胞聚集,边缘不清楚,界限不清晰(10×);B:细胞较大,核质比高,细胞核异形性大,淡染,核仁清晰,有较多核分裂象(箭头所指)(400×)



图4 患犬经治疗后皮肤症状照片

A:患犬进行第1次化疗一周后皮肤变化,肿物基本完全消失(黑色线为活检伤口缝线);B:患犬进行第9次化疗后皮肤变化,皮肤外观基本恢复正常

## 6. 讨论

皮肤淋巴瘤在犬猫中发生率较低,老龄犬多发(平均年龄约9-11岁),没有性别倾向性<sup>[5]</sup>。皮肤淋巴瘤通过



组织学可以分为趋上皮型和非趋上皮型,其中趋上皮型T型淋巴瘤在犬猫皮肤型淋巴瘤中较常见<sup>[6]</sup>。本文病例是一例非趋上皮B型皮肤淋巴瘤,在犬猫中罕见报道<sup>[7]</sup>。

犬皮肤淋巴瘤的症状表现多样,趋上皮型淋巴瘤的临床表现包括全身性剥脱性皮炎(以全身性红斑、鳞屑、瘙痒为特征)、黏膜损伤伴脱色、糜烂或溃疡、单发或多发的皮肤结节或斑块、浸润性口腔黏膜病变等<sup>[2,3]</sup>。在为数不多的非趋上皮型皮肤淋巴瘤的报道中患犬的临床症状以多发性皮肤的肿物为主,肿物可能伴有溃疡和瘙痒<sup>[7,8,9]</sup>。本文病例患犬就诊时的症状即为多发性的皮肤肿物,表面伴有溃疡。由于症状的非特异性,对患处皮肤进行穿刺细胞学检查是对皮肤病变鉴别诊断的必要手段,但淋巴细胞的细胞学易与其他种类的圆形细胞肿瘤相混淆,并且单靠细胞学无法确定淋巴瘤的类型,由于不同类型淋巴瘤治疗和预后并不完全一样,因此需要通过病理和免疫组化进行确诊和分型<sup>[10]</sup>。趋上皮型皮肤淋巴瘤的病理学特点是恶性淋巴细胞仅聚集在皮肤表皮和表皮附属结构或黏膜上皮,而非趋上皮型皮肤淋巴瘤的特点是淋巴细胞聚集在真皮层和皮下组织<sup>[3]</sup>。本病例通过组织学和淋巴克隆分型检查结果为非趋上皮型B型皮肤淋巴瘤。

因为淋巴瘤是系统性肿瘤,在确认淋巴瘤后,除需关注动物皮肤病变,需对患犬进行全身检查确认其他器官是否有累及<sup>[11]</sup>,即分期。本病例中对患犬进行了血常规、生化、胸部X光和腹部B超,未发现其他淋巴结增大。异常结果集中在肝胆系统,生化结果中ALT高于参考范围上限的3倍,ALP高于参考范围上限的2倍,GGT高于参考范围上限的2倍,另外腹腔B超提示肝脏轻度增大和胆泥淤积。对于肝脏的异常结果,分析原因可能由于之前用糖皮质激素导致类固醇性肝病,患犬在进行化疗的同时肝酶活性下降。该病例局部和周围淋巴结没有累及,远端器官未见转移,对该病例进行分期结果为I期。对于淋巴瘤病例全身检查的目的除进行分期还需了解动物的其他系统疾病,对于肝脏和肾脏有损伤的病例在选择后期化疗药物时需考虑肝肾或其他毒性,谨慎选择。

皮肤淋巴瘤的预后取决于淋巴瘤的亚类,报道较

多的趋上皮型T型皮肤淋巴瘤平均中位生存期为6个月(范围从1-24个月)<sup>[12]</sup>。一例非趋上皮B型皮肤淋巴瘤的报道由于犬就诊时已经发生胸腔和腹腔转移,于开始化疗后第10天发生死亡<sup>[7]</sup>。皮肤淋巴瘤首选治疗方案是化疗。趋上皮型T型淋巴瘤的化疗方案常用CHOP方案,最近的一项回顾性研究表明洛莫司汀是治疗趋上皮性T型淋巴瘤的首选方案,但有研究对该药物的效果有争议<sup>[13,14]</sup>。另外有研究使用美国刚刚上市的治疗淋巴瘤药物Rabacfosadinehe (VDC-1101)对皮肤淋巴瘤有效<sup>[15,16]</sup>。对于非趋上皮B型皮肤淋巴瘤由于报道较少,没有较明确的治疗建议。对于皮肤淋巴瘤化疗是一种较有效的治疗方式,有效率达40%-80%。本病例患犬使用CHOP方案化疗,对化疗的反应较明显,一周后肿物基本消失,坚持化疗2个月后动物的皮肤恢复正常外观,动物总体生存期为10个月。本病例按多中心型淋巴瘤的中位生存期评估,在淋巴瘤的化疗病例预期的生存期范围内,动物期间的生存质量良好<sup>[17]</sup>。

本病例是一例较典型非趋上皮B型皮肤淋巴瘤,皮肤淋巴瘤的症状表现多样,容易和其他类型皮肤病变相混淆,临床上注意运用检查手段进行区别诊断。诊断除了进行细胞学检查还应该进行组织病理学检查和淋巴克隆分型,确认肿瘤细胞浸润类型和细胞单克隆增殖种类;确诊皮肤淋巴瘤同时需要对动物进行全身系统性检查,对动物进行临床分期并排查其他基础疾病;对于预后的判断需结合肿瘤的类型和动物的临床分期进行,治疗以化疗为主,化疗药物的选择主要取决于肿瘤的类型。

## 参考文献

- [1] Moore P F and Olivry T. Cutaneous lymphomas in companion animals[J]. Clin. Dermatol, 1994, 12: 499-505.
- [2] Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, et al. Muller & Kirk's small animal dermatology[M]. 7<sup>th</sup> edn. St. Louis(MO): Elsevier; 2013: 938.
- [3] Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ and Affolter VK. Skin Diseases of the Dog and Cat, Clinical and Histopathologic Diagnosis[M]. 2<sup>nd</sup> edn, 2005: 876-888.
- [4] E. Gregory MacEwen | Stephen J. Withrow. Withrow and

## 小动物病例报告分享

- MacEwen's Small Animal Clinical Oncology[M].5<sup>th</sup> edn.2012:621-622.
- [5] Brown NO,Nesbitt GH, Patnaik AK, Gregory MacEwen E.Cutaneous lymphosarcoma in the dog:A disease with variable clinical and histologic manifestations[J].J Am Anim Hosp Assoc,1980,16:343-345.
- [6] Rook KA.Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis[J].Vet Clin North Am Small Anim Pract,2019,49(1):67-81.
- [7] Witt S,Willeke K,Köhler K,Bauer N.Non-epitheliotropic B-cell lymphoma with atypical spindle cell morphology in Weimaraner dog[J].Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.2018,46(2):119-125.
- [8] Yasuno K,Sato M,Kariya K,Ogihara K,Shirota K.A case of canine vasotropic and vaso-invasive non-epitheliotropic lymphoma with unusual tumor cells and extensive dermal necrosis[J].J Vet Med Sci.2009,71(1):109-112.
- [9] Ueno H,Isomura H,Tanabe S,Tabuchi H,Yamada K, Sato M.Solitary non-epitheliotropic T-cell lymphoma in a dog[J].J Vet Med Sci.2004,66(4):437-439.
- [10] Fontaine J,Bovens C, Bettenay S,Mueller RS.Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma:a review[J]. Vet Comp Oncol.2009,7(1):1-14.
- [11] Mineshige T,Kawarai S, Yauchi T,et al.Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with systemic dissemination in a dog[J].J Vet Diagn Invest 2016,28(3): 327-331.
- [12] Fontaine J,Heimann M,Day MJ.Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma:a review of 30 cases[J].Vet Dermatol.2010,21(3):267-275.
- [13] Chan CM,Frimberger AE,Moore AS.Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma:a retrospective study of 148 cases(2003-2015)[J].Vet Dermatol.2018,29(2):e59.
- [14] Laprais A,Olivry T.Is CCNU(lomustine)valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs?A critically appraised topic[J].BMC Vet Res 2017,13(1):61.
- [15] Morges MA,Burton JH,Saba CF,et al.Phase II evaluation of VDC-1101 in canine cutaneous T-cell lymphoma[J].J Vet Intern Med 2014,28(5):1569-1574.
- [16] Domenico S,Lyndsay K,Bo L,et al.Total skin electron therapy as treatment for epitheliotropic lymphoma in a dog[J].Vet Dermatol 2017,28(2):e65.
- [17] Chun R.Lymphoma:which chemotherapy protocol and why?Top Companion Anim Med 2009,24(3):157-162.

