

Tierärztliche Klinik für Kleintiere Quickborn¹ und Labor für klinische Diagnostik, Laboklin GmbH & Co. KG Bad Kissingen

Diagnostik und palliative Therapie einer Mycosis fungoides bei einer Golden-Retriever-Hündin

Maike Stampehl¹, Claudia Laik²

Zusammenfassung

Beschrieben wird eine seltene kutane Form des Lymphoms bei einer 14 Jahre alten Golden-Retriever-Hündin. Der Hund wurde mit einer ekzematösen, exsudativen Hautveränderung vorgestellt. Nachdem die pathohistologische Diagnose eines epitheliotropen Lymphoms via Hautbiopsie gestellt wurde, konnte immunhistochemisch ein CD3⁺-T-Zell-Lymphom nachgewiesen werden. Die ultrasonographische Untersuchung des Abdomens und die Röntgenbilder des Thorax ergaben keine pathologischen Befunde. Eine gesteigerte Aktivität der alkalischen Phosphatase und eine Monozytose wurden festgestellt. Unter Therapie mit Prednisolon, Isotretinoin und Linolsäure gingen die Hautveränderungen für zwei Monate in Remission. Danach kam es, zusätzlich zu weiteren nodulären Veränderungen im gesamten Integument, zu einer generalisierten Lymphknotenschwellung. In der Zytologie der Lymphknoten wurde ein malignes Lymphom nachgewiesen. Im Blutausstrich aufgetretene neoplastische Zellen konnten bei diesem Patienten das Sezary-Syndrom dokumentieren. Vier Monate nach Diagnosestellung verschlechterte sich das Allgemeinbefinden des Patienten dramatisch. Aufgrund der infausten Prognose wurde die Hündin euthanasiert. Das epitheliotrope Lymphom stellt eine wichtige Differenzialdiagnose der ekzematösen Hauterkrankungen dar. Anfangsstadien können mit Allergien, Sarkoptesräude oder Lupus erythematosus verwechselt werden.

Schlüsselwörter:

Hund, epitheliotropes Lymphom, Isotretinoin, Sezary-Syndrom

Summary

Diagnosis and palliative therapy of mycosis fungoides in a Golden Retriever

A rare cutaneous form of lymphoma in a 14-year-old female Golden Retriever is described. The dog was presented with eczematous, exudative skin lesions.

The initial histopathological diagnosis of lymphoma was made using a skin biopsy and was confirmed as a CD3⁺ T-Cell lymphoma by immunohistochemistry. No pathological findings were present on ultrasonography of the abdominal cavity and chest radiographs. An increased activity of alkaline phosphatase and a monocytosis were noted. The skin lesion went into remission for two months with prednisolone, isotretinoin and linoleic acid. Thereafter, the patient showed generalised lymphadenopathy as well as generalised nodular alterations of the skin. A blood smear in which neoplastic cells could be found confirmed the Sezary syndrome present in this patient. Four months after the initial diagnosis, the patient deteriorated dramatically. The dog was euthanized on account of its very poor prognosis. Epitheliotropic lymphoma is an important differential diagnosis of eczematous skin lesions. The early stages may be mistaken for allergy, sarcoptic mange or lupus erythematosus.

Keywords:

dog, epitheliotropic lymphoma, isotretinoin, Sezary syndrome

Einleitung

Im Folgenden werden klinisches Bild, Diagnose, Therapie und Verlauf einer Mycosis fungoides bei einer 14-jährigen Golden-Retriever-Hündin beschrieben.

Bei 7-24 % aller kaninen Neoplasien handelt es sich um maligne Lymphome, eine Neoplasie, die in lymphatischen Geweben entsteht. Regelmäßig sind Lymphknoten, Milz und Knochenmark betroffen. Das kutane Lymphom ist dagegen eine seltene Form der Erkrankung und macht nur 5 % aller kaninen Lymphome aus (Withrow, 2007). Aufgrund ihres klinischen Bildes wurde die Mycosis fungoides früher der Gruppe der Hautpilzkrankungen zugeordnet. Durch Verwechslung mit sich ähnlich darstellenden Hauterkrankungen vergeht in der Praxis häufig ein längerer Zeitraum bis zur Diagnosestellung. Tatsächlich handelt

es sich um ein progressiv fortschreitendes Lymphom der Haut, bei der T-Lymphozyten neoplastisch proliferieren.

Unterschieden werden eine epitheliotrope und eine nicht epitheliotrope Form der Lymphome. Bei der epitheliotropen Form handelt es sich zumeist um T-Zell-Lymphome, während bei der nicht epitheliotropen Form vorrangig B-Zell-Lymphome auftreten. Bei einem Großteil der beim Hund beschriebenen Erkrankungen handelt es sich um die epitheliotrope Form (Shaddock et al., 1978).

Die Ätiologie der Mycosis fungoides ist weitgehend unbekannt. Aktuellen Hypothesen zufolge wird eine virale Ursache als Ausgangspunkt der Erkrankung diskutiert (Fontaine et al., 2009). Eine weitere Studie wies eine Prädisposition älterer Tiere mit länger bestehender chronischer Dermatitis nach (Santoro et al., 2007). Eine

Rasse- oder Geschlechtsprädisposition besteht nicht (Scott et al, 2001).

Histologisch wird das epitheliotrope Lymphom nach der Kieler Klassifikation in die Gruppe der Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad eingestuft (Teske, 1999). Als Varianten der Mycosis fungoides werden beim Hund das Sezary-Syndrom (Thrall et al, 1984) und die pagetoide Retikulose (Woringer-Kollopp-Krankheit) (Johnson und Patterson, 1981) beschrieben.

Im Allgemeinen ist die Prognose für Patienten, bei denen Mycosis fungoides diagnostiziert wurde, schlecht. Remissionen nach Chemotherapie sind beschrieben (Risbon et al, 2006; Williams et al, 2006; Fontaine et al, 2009), haben jedoch keine Auswirkungen auf die Überlebenszeit (Fontaine et al, 2010). Die Überlebenszeiten variieren von einigen Monaten bis zu zwei Jahren (Moore und Olivry, 1994; Scott et al, 2001; Willemze et al., 2005).

Fallbeschreibung

Anamnese

Eine 14 Jahre alte Golden-Retriever-Hündin wurde im Juni 2009 in der Tierärztlichen Klinik für Kleintiere in Quickborn vorgestellt. Grund der Vorstellung war eine Hautveränderung im Bereich der linken Flanke, die den Besitzern eine Woche zuvor erstmals aufgefallen war.

Vorberichtlich wurde die Hündin seit fünf Jahren aufgrund einer Hypothyreose mit Levothyroxin-Natrium (Forthyron®, Arbrecht GmbH, D) behandelt. Anamnestisch bestand kein Hinweis auf eine allergische Vorerkrankung. Der Hund wurde regelmäßig geimpft und entwurmt. Alle zwei bis drei Monate wurde durch die Besitzer eine Behandlung mit dem Ektoparasitikum Selamectin (Stronghold®, Pfizer AG, D) durchgeführt. Im Ausland hatte sich die Hündin nicht aufgehalten.

Klinische und weiterführende Untersuchungen

Das Allgemeinbefinden des Tieres war bei der Erstvorstellung ungestört. Laut Aussage der Besitzer bestand keine reduzierte Futteraufnahme und das Gewicht war konstant geblieben (28 kg). Die klinische Untersuchung der Hündin ergab bis auf die Hautveränderung keine auffälligen Befunde. Die Lymphknoten waren palpatorisch unauffällig.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung stellte sich die Hautveränderung als ein ca. 10 x 10 cm großes, teilweise haarloses, nässendes Areal dar. Sie war erythematös und exsudativ.

Die übrige Haut und das Haarkleid des Hundes sowie die mukokutanen Übergänge erwiesen sich bei der Untersuchung als unauffällig.

Es bestand der Verdacht auf eine pyotraumatistische Dermatitis unklarer Genese. Daraufhin erfolgte eine antibiotische Therapie mit Cephalexin-Monohydrat 25 mg/kg zweimal täglich (Cefalexin®, CP-Pharma, D) sowie lokale Waschungen (Povidon-Jod, Betaisodona®, Mundipharma GmbH, D). Zusätzlich wurde Prednisolon (Prednisolon®, CP-Pharma GmbH, D) für fünf Tage in einer Dosierung von 0,2 mg/kg zweimal täglich verabreicht.

Die Hündin erschien nicht zur Folgeuntersuchung und wurde erst vier Wochen später erneut vorgestellt. Die Hautveränderung hatte sich im Bereich der Flanke nicht ausgedehnt, zeigte aber ein deutlich verändertes Aussehen. Die Oberfläche erschien krustös, geringgradig erhaben und wies ein diffuses Erythem auf. Zudem befand sich



ABBILDUNG 1: Ulzeröse Plaque, ca. 1,5 x 1,5 cm, vier Wochen nach Erstvorstellung.



ABBILDUNG 2: Mukokutanes Erythem der Maulschleimhaut mit Pigmentverlust und Bildung einer solitären Umfangsvermehrung.

zentral eine gleichfalls hochgradige erythematöse Plaque von ca. 1,5 x 1,5 cm Durchmesser (Abb. 1). Sowohl an den Ohrinnenseiten als auch im Gesichtsbereich und an den mukokutanen Übergängen von Lippen und Vulva zeigten sich ähnliche Plaques und/oder Erytheme (Abb. 2). Diese waren jedoch nicht nässend, nur geringgradig erythematös und wiesen keine Alopezie auf. An den Lippen trat eine Depigmentierung auf. Die Hündin zeigte einen massiven generalisierten Pruritus. Die klinische Untersuchung verlief im Weiteren unauffällig.

Zur diagnostischen Aufarbeitung wurden zwei in Formalin fixierte Stanzbiopsien mit einem Durchmesser von 0,6 cm genommen und zur pathologisch-histologischen Untersuchung in ein Labor für klinische Diagnostik gesandt (Laboklin GmbH, D).

Eine komplette Hämatologie und Serumbiochemie wurden durchgeführt. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase war erhöht (693 U/l), die übrigen Ergebnisse waren unauffällig. Ein Blutausschrieb wurde zur zytologischen Untersuchung an das Labor für klinische Diagnostik versandt.

Pathohistologische Untersuchungsbefunde

Im Labor für klinische Diagnostik wurden die Biopsieproben in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Giemsa gefärbt. Histologisch zeigte sich eine

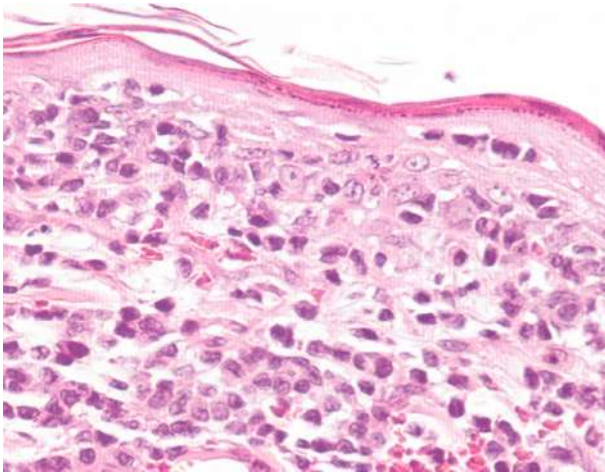


ABBILDUNG 3: Diffuse Infiltration der Epidermis und Dermis mit lymphozytären Tumorzellen, HE-Färbung, 400 x. Foto: Eaboklin GmbH, D.

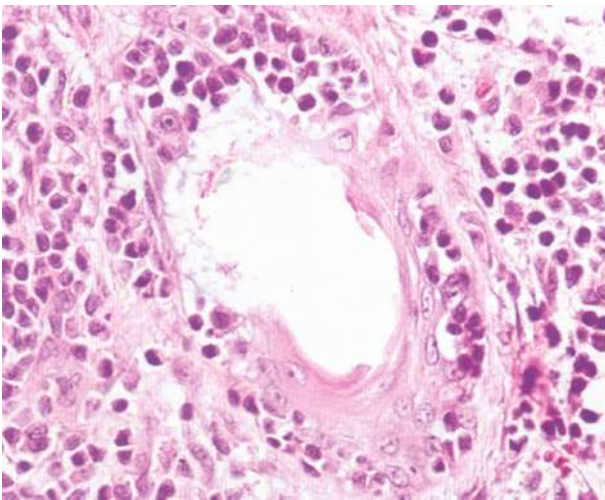


ABBILDUNG 4: Infiltration eines Haarfollikels mit Tumorzellen (Pautrier-Abszess), HE-Färbung, 400 x. Foto: Laboklin GmbH, D.

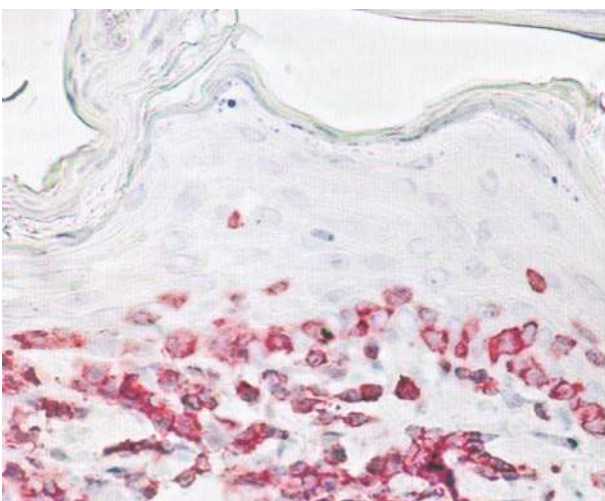


ABBILDUNG 5: Infiltration der Epidermis und Dermis mit positiven Tumorzellen (braun gefärbte Tumorzellen), CD3⁺. Foto: Eaboklin GmbH, D.

hochgradige Ansammlung rundzelliger Tumorzellen, die die Dermis diffus infiltrierten (Abb. 3). Die Zellen wiesen einen runden, teils blastoiden Zellkern mit schmalen,

undeutlich begrenztem Zytoplasmasaum auf. In den blastoiden Zellkernen waren wenige prominente Nukleoli zu finden. Anisozytose und Anisokaryose lagen geringgradig vor. Die Tumorzellen zeigten einen Epitheliotropismus mit fokalen Ansammlungen tumoröser Lymphozyten in der Epidermis und den Haarfollikelwänden. Die Infiltration der Haarfollikelwand wird auch als Pautrier'scher Abszess bezeichnet (Abb. 4). Zytologisch zeigten sich im Blutaussstrich gut differenzierte Leukozytenpopulationen, die keine Hinweise auf Malignität aufwiesen. Die Erythrozyten erschienen normochrom und normozytär ohne parasitäre Gebilde. Das Differenzialblutbild ergab eine Monozytose.

Immunhistologie

Zur Differenzierung der Tumorzellen wurden ein humaner, kreuzreaktiver CD3-T-Zellmarker (Monoclonal Mouse Anti-Human CD3 DakoCytomation Code-Nr. M7254) und ein humaner kreuzreaktiver CD79a-B-Zellmarker (Monoclonal Mouse Anti-Human CD79alpha cy DakoCytomation Code-Nr. M7051) verwendet. Der CD3-Marker markiert den Anteil der T-Lymphozyten in den Lymphozytenpopulationen bzw. differenziert zwischen B- und T-Zell-Lymphomen. Dies ist von prognostischer Bedeutung, da T-Zell-Lymphome unabhängig von ihrer Differenzierung grundsätzlich als hochmaligne anzusehen sind. Im Hautschnitt ergab sich eine deutliche Infiltration der Epidermis mit CD-3⁺-Tumorzellen (braun gefärbte Zellen; Abb. 5). Die Tumorzellen zeigten keine positive Reaktion mit dem CD79a-Antikörper.

Weitere Untersuchungsbefunde

Von dem Patienten wurden Röntgenbilder von Thorax und Abdomen angefertigt. Diese zeigten keine Auffälligkeiten. Eine durchgeführte sonographische Untersuchung des Abdomens ergab ebenfalls keine pathologischen Befunde.

Diagnose

Mycosis fungoides (epitheliotropes Lymphom), T-Zell-Lymphom.

Therapie

Eine chemotherapeutische Behandlung mit Lomustin (Cecenu[®], Medac GmbH, D) wurde von den Besitzern abgelehnt. Daher erfolgte eine symptomatische Therapie, bei der initial eine Prednisolon-Dosierung von 2 mg/kg zweimal täglich p. o. (Prednisolon JENAPHARM[®], Jenapharm GmbH, D) eingesetzt wurde. Zusätzlich erfolgte eine Behandlung mit Isotretinoin (Isotret-HEXAL[®], HEXAL AG, D) in einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag p. o. sowie Nachtkerzenöl (4 Trpf./Tag). Die Prednisolon-Dosierung musste nach einer Woche aufgrund der vom Besitzer nicht tolerierbaren Nebenwirkungen auf 1 mg/kg zweimal täglich p. o. angepasst werden.

Der Pruritus im Bereich der Vulva wurde zusätzlich lokal mit Triamcinolon (VOLON A Salbe, Dermapharm AG, D) verringert. Ein Austrocknen der Plaques konnte durch das Betupfen mit 3%iger Wasserstoffperoxydlösung erreicht werden.

Verlauf

Bei der Wiedervorstellung zwei Wochen nach Therapiebeginn waren sämtliche erhabenen Plaques und Knoten deutlich verkleinert und weniger erythematös (Abb. 6).

Auch die Veränderungen im Bereich der Gingiva waren fast vollständig zurückgegangen. Im Bereich des Kopfes und des Rückens konnten nur noch krustige, leicht gerötete Hautstellen lokalisiert werden. Pruritus bestand noch geringgradig an der Vulva. Die peripheren Lymphknoten waren palpatorisch ohne besonderen Befund. Der klinische Zustand des Hundes verbesserte sich unter der Medikation in den folgenden zwei Wochen weiterhin und blieb für zwei Monate unverändert. Die Kontrolluntersuchung in der darauf folgenden Woche ergab einen Gewichtsverlust von 1,5 kg Körpergewicht sowie eine deutliche Zunahme von Knoten und schuppenden Hautarealen im Bereich des Halses, der Gliedmaßen und des Thorax. Die mukokutanen Übergänge waren unverändert. Die Lnn. mandibulares und Lnn. cervicales superficiales waren auf Pflaumengröße verdickt. Das Allgemeinbefinden des Hundes war trotzdem weiterhin als gut zu bezeichnen.

Eine durchgeführte Blutuntersuchung ergab eine über dem Messbereich liegende Aktivität der Alkalischen Phosphatase und eine leichte Anämie. Die zytologische Untersuchung des nach Giemsa gefärbten Blutaussstriches ließ neoplastische Zellen im peripheren Blut vermuten. Eine Kontrolluntersuchung durch ein Labor für klinische Diagnostik bestätigte das Vorkommen von Lymphozyten mit Sezary-Zellkernatypien (Abb. 7).

Zeitgleich wurde eine Feinnadelaspiration des Ln. cervicales superficialis vorgenommen. Die zytologische



ABBILDUNG 6: Ulzeröse Plaque (vgl. Abb. 1) zwei Wochen nach Therapiebeginn.

Untersuchung durch das Labor ergab eine homogene Population großer lymphoblastischer Zellen mit großen runden Zellkernen, die mehrere Malignitätsanzeichen aufwiesen (Anisozytose, Anisokaryose, erhöhtes Kern-Zytoplasma-Verhältnis, Nachweis von Mitosefiguren). Die zytologischen Befunde sprachen für das Vorliegen eines malignen Lymphoms (Abb. 8).

Nach weiteren zwei Wochen verschlechterte sich das klinische Hautbild des Hundes. Das gesamte Integument war mit nodulären Veränderungen übersät. Erythematöse Plaques

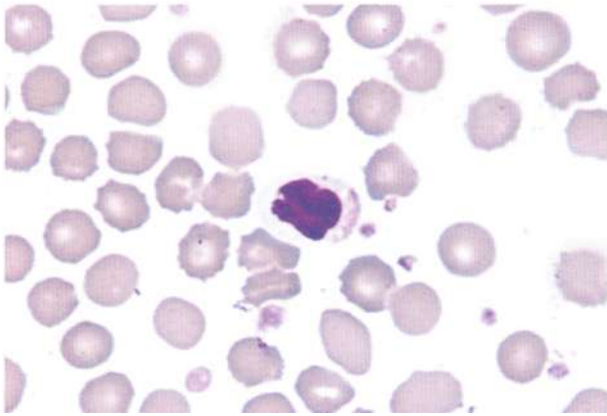


ABBILDUNG 7: Sézary-Zelle im peripheren Blut.
Foto: Laboklin GmbH, D.

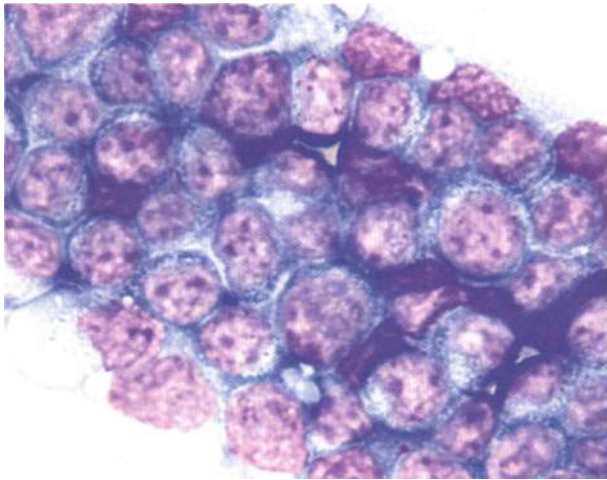


ABBILDUNG 8: Zytologie, malignes Lymphom des Lnn. sternalis cranialis, 1000x, Öl. Foto: Laboklin GmbH, D.

traten in wechselnder Intensität an verschiedensten Stellen auf. Nachfolgend verschlechterte sich das Allgemeinbefinden der Hündin. Sie war dyspnoisch. Eine weitere Untersuchung des Blutausstriches ergab über 70 % atypische Lymphoblasten (Abb. 9). Das Blutbild zeigte eine Erhöhung der Alaninaminotransferase (158 U/l) und eine starke erhöhte Aktivität der Alkalischen Phosphatase (1721 U/l). Der Hund wurde daraufhin auf Wunsch der Besitzer euthanasiert.

Diskussion

Das kutane Lymphom tritt mit einer Häufigkeit von ca. 5 % aller diagnostizierten Lymphome auf. Damit handelt es sich um eine relativ seltene Erkrankung des Hundes. 80 % der Lymphome sind multizentrischer Art. Andere Lokalisationen sind das gastrointestinale Lymphom (5-7 %) und das mediastinale Lymphom (5 %).

Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Länger bestehende Umwelteinflüsse wie Strahlenexpositionen oder Chemikalien, retrovirale Infektionen oder immunologische Dysfunktionen werden hypothetisch als Ursache für das Entstehen eines epitheliotropen Lymphoms vermutet (The Merck Veterinary Manual, 2006). Bei einer Katze mit kutanem (nicht epitheliotropem) Lymphom konnte mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) provirale DNA des Felinen Leukämievirus (FeLV) nachgewiesen werden (Tobey et al., 1994). In zwei weiteren Fällen wurde ein Retrovirus Typ C bei leukämischen Hunden, die am Sézary-Syndrom erkrankt waren, dokumentiert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Neoplasie und Virus

konnte nicht bewiesen werden (Safran et al., 1992; Ghermati et al., 2000). Auch ein Zusammenhang zwischen einer anamnestisch bestehenden atopischen Dermatitis und der Entwicklung des Lymphoms wird angenommen (Duclos und Hargis, 1996). Eine retrospektive Fallstudie zeigte, dass Hunde mit dem Vorbericht einer atopischen Dermatitis eine zwölfmal höhere Wahrscheinlichkeit hatten, ein kutanes Lymphom zu entwickeln. Als Ursache wurde die Langzeittherapie mit Immunsuppressiva vermutet (Santoro et al., 2007). Im vorliegenden Fall bestand kein entsprechender Hinweis. Die Hündin war lediglich seit einigen Jahren wegen einer Hypothyreose in Behandlung.

Eine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition besteht nicht. Betroffen sind vorrangig ältere Tiere über zehn Jahre (Scott et al, 2001).

Die Diagnose dieser Neoplasie wird pathohistologisch mittels Hautbiopsie gestellt. Ein Feinnadelaspirat kann nur einen Hinweis geben. Differenzialdiagnostisch müssen andere Rundzelltumoren der Haut wie der Mastzelltumor, das Plasmazytom, das Melanom und das Histiocytom beachtet werden. Eine immunhistologische Aufarbeitung der Proben kann schließlich eine definitive Abgrenzung ergeben und ermöglicht zudem die Unterscheidung zwischen B-Zell- und T-Zell-Lymphom. Der immunologische Phänotyp der Zellen war im vorliegenden Fall überwiegend CD3⁺, also T-Lymphozyten. Immunhistologisch findet man beim epitheliotropen Lymphom des Hundes hauptsächlich CD8⁺-T-Lymphozyten, weniger häufig CD4⁻CD8⁻-T-Lymphozyten (doppelt negative) und sehr selten CD4⁺-T-Lymphozyten (Moore et al., 1994; Magnol et al, 1996; Day, 1999; Scott et al, 2001; Gross et al., 2005). Dies steht im Gegensatz zur Humanmedizin, wo die CD4⁺-T-Lymphozyten regelmäßig vorgefunden werden (Moore et al., 1994). Eine weitere immunhistologische Untersuchung zur Differenzierung (CD4- und CD8-T-Lymphozyten) war nicht möglich, da Antikörper gegen diese Antigene am Paraffinmaterial nicht reagieren (Marquart, 1995; Gross et al., 2005), hierfür wären Kryostatschnitte notwendig gewesen (Moore et al, 1994; Marquart, 1995).

Histopathologisch werden die kutanen Lymphome in zwei Untergruppen unterteilt: die epitheliotrope und die nicht epitheliotrope Form. Das epitheliotrope Lymphom tritt häufiger beim Hund auf, das nicht epitheliotrope Lymphom wird vorwiegend bei der Katze nachgewiesen (Scott et al., 2001). Die nicht epitheliotropen Lymphome zeichnen sich durch eine diffuse Infiltration der Dermis und der Subkutis mit malignen Lymphozyten aus. Dagegen ist der Tropismus der lymphozytären Tumorzellen für das epidermale, mukosaassoziierte oder follikuläre Epithel das Schlüsselmerkmal des epitheliotropen Lymphoms. Im Epithel sind die rundzelligen Tumorzellen diffus verteilt oder treten in Mikroaggregaten (Pautrier-Mikroabszesse) auf (Loesenbeck, 2006). Die mitotische Aktivität ist in der Regel gering.

Hinzu kommt, dass histologisch als plaqueartig oder tumorös zu charakterisierende Läsionen makroskopisch zum Teil keine auf diese Veränderungen hinweisenden Plaques oder Umfangsvermehrungen aufweisen (Marquart, 1995). Im vorliegenden Fall konnte durch die Biopsie bereits in vergleichsweise frühem Krankheitsstadium eine entsprechende Diagnose gestellt werden.

Die Tumorentwicklung vollzieht sich beim Hund, angelehnt an die Humanmedizin, in drei Stufen: vom Patchstadium über das Plaquestadium zum Tumorstadium. Die Stadien können sich jedoch in vielen Fällen überlappen. Vor allem Patch- und Plaquestadium weisen

häufig Überschneidungen auf. Der Krankheitsverlauf ist beim Hund wesentlich schneller voranschreitend, als es aus der Humanmedizin bekannt ist (Moore und Olivry, 1994). Die Bildung von Tumorknoten charakterisiert das weit fortgeschrittene Stadium (Tumorstadium), in welchem es zu extrakutanem Befall von Lymphknoten und viszeralen Organen kommen kann (Beale und Bolon, 1993; Moore und Olivry, 1994).

Klinisch stellt sich die Mycosis fungoides sehr pleomorph dar. Trotzdem ist eine Unterteilung in die folgenden vier Kategorien der klinischen Darstellung sinnvoll (Scott et al., 2001):

1. Makulastadium/Patchstadium: Hierbei tritt ein herdartiges flaches, gerötetes, schuppendes Hauterythem auf (exfoliatives Erythroderm), welches sich durch starken Pruritus auszeichnen kann, jedoch manchmal auch symptomlos ist. In diesem Stadium kann die Erkrankung über Monate oder Jahre verharren. Im vorliegenden Fall berichteten die Besitzer, bereits vier Monate vor der Erstvorstellung ein schuppiges Erythem beobachtet zu haben. Häufig wird zu diesem Zeitpunkt Sarkoptesräude, Allergie oder Seborrhö vermutet.
2. Tiere, deren klinisches Bild der zweiten Kategorie entspricht, entwickeln ein mukokutanes Erythem (s. Abb. 2) mit Infiltration, Alopezie, Depigmentierung und Ulzeration im Bereich der Lefzen und des Planum nasale. Ebenso können die anorektale Region und die Vulva betroffen sein. Leicht kann es zu Verwechslungen mit ähnlich aussehenden Autoimmunerkrankungen wie einem Lupus erythematosus (Fischer et al., 2008) kommen.
3. Plaquestadium: In dieser Kategorie kommt es zum Auftreten von einzelnen oder multiplen Plaques, die in der Regel stark erythematös und mehr oder weniger erhaben sind (s. Abb. 1). Größere Veränderungen neigen zu Erosion, Exsudation und Ulzeration. Bei einer fortgeschrittener Erkrankung dieser Kategorie kommt es zur neoplastischen Lymphadenopathie, wie sie auch bei diesem Patienten auftraten.
4. Die vierte Unterkategorie beschreibt die ulzerative Erkrankung von Gingiva, Gaumen oder Zunge. Auch scheinbar unveränderte Bereiche der Mukosa weisen hierbei palpable Veränderungen auf.

Der beschriebene Fall wies alle angegebenen vier Kategorien auf. Das zuerst vorhandene Makulastadium überlappte zeitlich mit den teilweise auf den Patches befindlichen Plaques. Zeitgleich waren mukokutane Veränderungen und Depigmentierung an den Schleimhäuten zu finden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigten die Veränderungen unter der Therapie eine rapide Verbesserung, die jedoch nur zwei Monate anhielt. Die dann aufgetretenen erythematösen Plaques variierten in ihrer Größe und dem Maß der Ulzeration von Woche zu Woche. An den Lefzen entwickelte sich im Endstadium der Erkrankung ein regelrechter solitärer Knoten (s. Abb. 2).

Das Sézary-Syndrom stellt eine Variante der Mycosis fungoides dar. Charakterisiert wird es durch das gleichzeitige Vorhandensein eines kutanen epitheliotropen Lymphoms, einer peripheren Lymphadenopathie und zirkulierender Tumorzellen (sog. Sézary- oder Lutzner-Zellen) im peripheren Blut (Ralfkiaer und Jaffe, 2001). Es finden sich neoplastische, hyperchromatische Lymphozyten, deren Zellkerne ein hirnwindungsförmiges (zerebriformes) Aussehen

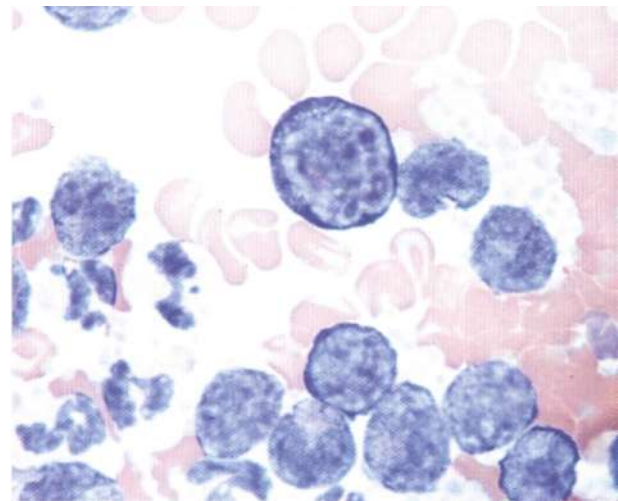


ABBILDUNG 9: Atypische Lymphoblasten im Blutaussstrich im Endstadium der Erkrankung, 1000x, Öl. Foto: Laboklin GmbH, D.

haben (s. Abb. 7). Andere beschriebene Symptome sind Leukämie und weitflächig schuppende, erythematöse Hautbezirke mit Pruritus (Thrall et al., 1984). Beim Hund ist das Sézary-Syndrom selten (Moore und Olivry 1994) und ließ sich im vorliegenden Fall durch morphologische Beurteilung des Blutaussstriches nachweisen. Die Sézary-Zellen traten erstmals ca. zwei Monate nach Diagnosestellung auf.

Zeitgleich mit dem Auftreten der Sézary-Zellen im peripheren Blut konnte bei der Hündin eine generalisierte Lymphadenopathie dokumentiert werden. Die durchgeführte zytologische Untersuchung des Feinnadelaspirats wies eine Beteiligung der Lymphknoten drei Monate nach Diagnosestellung nach (s. Abb. 8). Im Endstadium der Erkrankung ließen sich im Blutaussstrich neben den Sézary-Zellen über 70 % atypische Lymphoblasten (Kessler und von Bomhardt, 2008) feststellen (s. Abb. 9).

Eine weitere Variante kutaner T-Zell-Lymphome stellt die pagetoide Retikulose dar. Hierbei sind die malignen Zellen strikt intraepithelial lokalisiert. Die pagetoide Retikulose zeichnet sich klinisch durch ein exfoliatives Erythroderm mit Schuppen, Alopezie, Erosionen oder Ulzerationen aus, die aber ohne palpable Veränderungen auftreten. Die kanfne pagetoide Retikulose tritt bevorzugt an mukokutanen Übergängen und an den Pfotenballen auf (Le Boit und McCalmont, 1997).

Die Therapie des epitheliotropen Lymphoms ist im Gegensatz zu anderen kaninen malignen Lymphomen deutlich frustrierender. Keines der bekannten Chemotherapieprotokolle konnte bisher längerfristig den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Die Überlebenszeiten der Patienten variieren von einigen Monaten bis zu zwei Jahren (Moore und Olivry, 1994). Die Prognose betroffener Tiere ist daher als ungünstig zu bewerten.

Therapeutisch wurde das epitheliotrope Lymphom in der Vergangenheit häufig mit dem topischen Chemotherapeutikum Senfgas behandelt (Shadduck, 1979). Vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung zeigten sich gute Erfolge. Limitiert wurde die Anwendung dadurch, dass Senfgas für den Menschen kanzerogen ist und hochgradige Kontaktdermatitiden beim Besitzer auslöst (Williams et al., 2006).

Die chirurgische Exzision und/oder Strahlentherapie einzelner betroffener Hautareale können gewisse Verbesserungen bringen (Ettinger, 2003; Risbon et al., 2006). Bei generalisierter Ausprägung wird aktuell Lomustin (Cece-nu®, Medac GmbH, D) als Mittel der Wahl betrachtet. Studien beschreiben eine Remissionsrate von 83 bzw. 79 %

(Risbon et al, 2006; Williams et al., 2006). Dokumentiert sind mediane (vollständige oder partielle) Remissionen von 106 Tagen (Williams et al, 2006 [75-182 Tage]) bzw. 94 Tagen (Risbon et al, 2006 [22-282 Tage]). Überlebenszeiten wurden nicht angegeben.

In einer aktuellen Fallstudie (Fontaine et al., 2010) wird eine mediane Überlebenszeit von sechs Monaten beschrieben, wobei eine Therapie mit Prednisolon oder Lomustin keine nachweisbare Lebenszeitverlängerung erbrachte, sehr wohl jedoch eine klinische Verbesserung mit Steigerung der Lebensqualität der Patienten.

Beschriebene Nebenwirkungen der chemotherapeutischen Behandlung sind gastrointestinale Probleme, Myelosuppression und Erhöhung der Leberwerte. Kürzlich wurde auch die Therapie eines gegenüber Chemotherapie resistenten, epitheliotropen Lymphoms mit humanem Interferon α -2a beschrieben (Tzannes et al., 2008). Es konnte eine fast viermonatige Remission erzielt werden. Ein Therapieansatz mit Dacarbazin führte in einem Fall zu einer vollständigen Remission (Lemarie und Eddystone, 1996).

Wenn die oben angegebenen Therapieansätze aus finanziellen oder persönlichen Gründen nicht angewandt werden können, so steht palliativ Prednisolon in Kombination mit dem in der Humanmedizin zur Akne-Therapie verschriebenen Retinoid Isotretinoin zur Verfügung. Alle Retinoide sind hochgradig teratogen und sollten daher nur sehr vorsichtig an Patientenbesitzerinnen im gebär-

fähigen Alter abgegeben werden. Patientenbesitzerinnen müssen hinsichtlich entsprechender Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit dem Medikament aufgeklärt werden.

Zusätzlich wurden der hier beschriebenen Hündin täglich vier Tropfen Nachtkerzenöl verabreicht. Nachtkerzenöl besteht mit rund 80 % zum überwiegenden Teil aus den Ölen Linolsäure (cis,cis-Octadeca-9,12-diensäure) und γ -Linolensäure (all-cis-Octadeca-6,9,12-triensäure). Beide Fettsäuren sind mehrfach ungesättigt und fungieren als Vorstufen im Stoffwechsel von Arachidonsäure, Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen (Bolli, 2005). In der Humanmedizin wird Nachtkerzenöl mit Erfolg bei der Behandlung atopischer Dermatitis eingesetzt (Wright und Burton, 1982). Der zytotoxische Effekt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf Krebszellen ist nachgewiesen (Begin, 1987). In der Veterinärmedizin ist ein positiver Effekt bei der Behandlung von an Mycosis fungoides erkrankten Tieren beschrieben (Iwamoto et al., 1992).

Die lokale Behandlung mit cortisonhaltigen Hautsalben und Wasserstoffperoxid ermöglichte im vorliegenden Fall den Besitzern ein erleichtertes Management durch das Abtrocknen einzelner Hautplaques. Interessant war, dass die kutanen und mukokutanen Plaques, die sich bereits in fortgeschrittenem Stadium befanden, zwei Wochen nach Therapiebeginn fast vollständig in Remission gingen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vorliegender Fall, nach histologischer Untersuchung und entsprechenden

klinischen Symptomen, zügig zu einer Diagnosestellung des Patienten führte. Trotz des Fortschreitens der Erkrankung und nur kurzer Remission sicherte die durchgeführte symptomatische Therapie ein gutes Allgemeinbefinden, bis der Patient erkrankungsbedingt euthanasiert werden musste.

Literatur

- Beale KM, Bolon B (1993):** Canine cutaneous lymphosarcoma: epitheliotropic and non-epitheliotropic, a retrospective study. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD (eds.), *Advances in Veterinary Dermatology*. Vol. 2. Pergamon Press, Oxford, 273-284.
- Begin ME (1987):** Effects of polyunsaturated fatty acids and of their oxidation products on cell survival. *Chem Phys Lipids* 45: 269-313.
- Bolli R (2005):** *Oenothera biennis* - die Nachtkerze und ihr Samenöl. *Phytotherapie* 2: 6-11.
- Day MJ (1999):** Immune system neoplasia. In: Day MJ (ed.), *Immunology of the dog and cat*. Manson Publishing, London, 226-229.
- Duclos D, Hargis AM (1996):** Canine epitheliotropic lymphoma limited to the face and footpads. *Conference in Dermatology*. *Vet Dermatol* 7: 243-246.
- Ettinger SN (2003):** Principles of treatment for canine lymphoma. *Clin Tech Small Anim Pract* 18: 92-97.
- Fischer, Olivry, Müller (2008):** Der Pemphigoid-Komplex - eine Literaturübersicht. *Kleintierprax* 53, 635-643.
- Fontaine J, Bovens C, Bettenay S, Mueller RS (2009):** Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Vet Comp Oncol* 7: 1-14.
- Fontaine J, Heimann M, Day MJ (2010):** Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet Dermatol*, published online 5th Feb. 2010.
- Ghernati I, Corbin A, Chabanne L, Auger C, Magnol JP, Fournel C, Monier JC, Darlix JL, Rigal L (2000):** Canine large granular lymphocyte leukaemia and its derived cell line produce infectious retroviral particles. *Vet Pathol* 37: 310-317.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK (2005):** Lymphocytic tumors. In: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK (eds.), *Skin diseases of the dog and cat*. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford, 866-893.
- Iwamoto KS, Bennett LR, Normann A (1992):** Linoleate produces remission in canine mycosis fungoides. *Cancer Lett* 64: 17-22.
- Johnson JA, Patterson JM (1981):** Canine epidermotropic lymphoproliferative disease resembling pagetoid reticulosis in man. *Vet Pathol* 18: 487.
- Kempf W, Dummer R, Burg G (2001):** Klinische und therapeutische Besonderheiten kutaner Lymphome. *Dtsch Arztebl* 98: A-697, B-568, C-534.
- Kessler und von Bomhardt (2010):** Diagnostik und Therapie einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei einem Dackel. *Kleintierprax* 53, 73-80.
- Le Boit PB, McCalmont TH (1997):** Cutaneous lymphomas and leukaemias. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr (eds.), *Livers Histopathology of the Skin*. 8th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 820-829.
- Lemarie S, Eddlestone S (1996):** Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with dicarbazine in a dog. *Vet Dermatol* 8: 41-46.
- Loesenbeck G (2006):** Kutane lymphoproliferative Erkrankungen bei Haustieren. *Kleintierprax* 51: 42-43.
- Magnol JP, Ghernati I, Marchal T, Chabanne L, Delverdier A, Fournel C. (1996):** Données cliniques, morphologiques et immunophénotypiques à partir de 10 observations de lymphome T cutanéomuqueux épidermotrope du chien (analogue au Mycosis Fongoïde). Intérêt d'un modèle animal de pathologie spontanée. *Bull Acad Natl Med* 180: 449-462.
- Marquart U (1995):** Immunhistologische Untersuchungen zur Mycosis fungoides des Hundes. Hannover, TiHo, veterinärmed. Fak., Diss.
- Moore PF, Olivry T (1994):** Cutaneous lymphomas in companion animals. *Clin Dermatol* 12: 499-505.
- Moore PF, Olivry T, Naydan D (1994):** Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *Am J Pathol* 144: 421-429.
- Ralfkiaer E, Jaffe ES (2001):** Mycosis fungoides and Sezary Syndrome. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.), *Pathology and Genetics: Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, 216-220.
- Risbon RE, de Lorimier LP, Skorupski K (2006):** Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). *J Vet Intern Med* 20: 1389-1397.
- Safran N, Perk K, Eyal O (1992):** Isolation of a novel retrovirus isolate from a leukaemic dog. *Res Vet Sci* 52: 250-255.
- Santoro D, Marsella R, Hernandez J (2007):** Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Vet Dermatol* 18: 101-106.
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE (2001):** *Mullers & Kirks Small Animal Dermatology*. WB Saunders, Philadelphia, 1330-1342.
- Shaddock JA (1979):** A canine cutaneous lymphoproliferative disorder resembling human mycosis fungoides. *Vet Clin North Am* 9: 107-116.
- Shaddock JA, Reedy L, Lawton G, Freeman R (1978):** A canine cutaneous lymphoproliferative disease resembling mycosis fungoides in man. *Vet Pathol* 15: 716-724.
- The Merck Veterinary Manual (2006):** Canine malignant lymphoma: introduction. <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/10500.htm>.
- Thrall MA, Macy DW, Snyder SP, Hall RL (1984):** Cutaneous lymphosarcoma and leukaemia in a dog resembling Sezary Syndrome in man. *Vet Pathol* 21: 182-186.
- Tobey JC, Houston DM, Breur GJ, Jackson ML, Stubbington DA (1994):** Cutaneous T-cell lymphoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 204: 606-609.
- Tzannes S, Ibarrola P, Batchelor D, Burrow R, Blackwood L (2008):** Use of recombinant human interferon alpha-2a in the management of a dog with epitheliotropic lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 44: 276-282.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ (2005):** WHO-EORTC Classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105: 3768-3785.
- Williams LE, Rassnick KM, Power HA, Lana SE, Morrison-Collister KE, Hansen K, Johnson JL (2006):** CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *J Vet Intern Med* 20: 136-143.
- Withrow SJ, Vail D (eds.) (2007):** *Withrow and MacEwens's small animal clinical oncology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, Mo, 699-722.
- Wright S, Burton JL (1982):** Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *Lancet* 2: 1120-1122.

Korrespondenzadresse:

TÄ Maike Stampehl
Tierärztliche Klinik für Kleintiere Quickborn
Himmelmoorchaussee 42
25451 Quickborn
MaikeStampehl@yahoo.de