

A case of primary  
tracheal lymphoma in a cat

Pathological case report

Jakab Csaba<sup>1\*</sup>  
Gyulay-Nagy Bulcsú István<sup>2</sup>Cs. Jakab<sup>1\*</sup>  
B. I. Gyulay-Nagy<sup>2</sup>1. Állatorvostudományi Egyetem  
Patológiai Tanszék  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\* e-mail: jakab.csaba@aotk.szie.hu

2. Magánállatorvos

Elsődleges légcső-lymphoma  
esete macskában

## Patológiai esetbemutató

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 11 éves, ivartalanított, európai rövidszőrű kandúrmacska-tetem patológiai vizsgálata során észlelt elsődleges légcső-lymphoma esetét mutatják be. A daganat a légcső középső szakaszán egy 2,5 × 3 cm átmérőjű, lágyszöveti tumormassza formájában körülölelte az adott légcsőszakaszt, és a szomszédos porcszöveteket roncsolva betört a trachea üregébe, annak elzáródását okozva. A tumor mitotikus indexe 3–4 osztódó sejt volt. A daganatsejtek az immunhisztokémiai vizsgálat során vimentin-, és CD3-pozitivitást, továbbá  $\alpha$ -SMA-, claudin-5- és CD79a-negativitást mutattak. A Ki-67 proliferációs index 34–35%-nak bizonyult. A diagnózisunk az elsődleges, T-sejtes légcső-lymphoma volt.

## SUMMARY

**Background:** Feline tracheal tumours are infrequently reported. In veterinary literature only a few case reports are published: tracheal squamous cell carcinoma, -lymphoma, -adenocarcinoma, and tracheobronchial neuroendocrine carcinoma in cats.

**Objectives:** The authors reported a pathological case of primary extranodal tracheal lymphoma in an 11-year-old castrated male European shorthair cat carcass.

**Materials and Methods:** After macroscopic investigation, the tracheal tissue samples were separated and conserved in 8% formalin for 24 hours at room temperature, embedded in paraffin wax and further processed for sectioning (3–4  $\mu$ m) and immunohistochemistry (antibodies: anti-vimentin, -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), - CD79a, - Ki-67, and - claudin-5).

**Results and Discussion:** The malignant tumour developed at the middle part of the trachea. It was irregular spherical shape, greyish-white, moderately firm, with uneven surface, and 2,5 × 3 cm in diameters. The tumour wrapped around the trachea, destroyed the cartilages, and protruded into the lumen, causing obturation. Hematoxylin and eosin-stained histologic preparations presented a monomorphic, diffuse (non-follicular) proliferation of the small-sized neoplastic lymphoid cells., with moderate tumour-induced neovascularisation. The mitotic index of this tumour was 3–4 mitotic figures/high power magnification. The tumour cells, showed diffuse intense cytoplasmic vimentin-positivity, diffuse intense CD3-membrane-positivity,  $\alpha$ -SMA-, claudin-5- and CD79a-negativities. The Ki-67-labelling index was 34–35%. The definitive diagnosis was primary T-cell tracheal lymphoma. It is the first description of the feline primary tracheal lymphoma in the Hungarian veterinary literature.

Patológiai esetismertetésünkben egy 11 éves ivartalanított európai rövidszőrű kandúr macska kórboncolása során észlelt elsődleges, légcső eredetű lymphomáját mutatjuk be. Jelen esetbemutatásunk a hazai állatorvosi szakirodalomban először írja le lymphoma kifejlődését macska légcsővében.

### **A nyálkahártyával bélelt szervek védekező-rendszere a MALT**

A nyálkahártyával bélelt szervek (pl. gyomor-, bélcsatorna, felső és alsó légutak, urogenitalis rendszer) alapvető védekezőrendszerét képezi a nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszövet, az ún. MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Ezt T-lymphocyták, B-lymphocyták, plazmasejtek, follicularis dendriticus sejtek és macrophagok alkotják. Ezek a másodlagos nyirokszövetek kiszűrik a szervezettel kapcsolatba került antigéneket, és olyan környezetet biztosítanak, ahol a lymphocyták antigénnel képesek kapcsolatba kerülni. A szervezet MALT-rendszerében található ellenanyag-termelő sejtek (plazmasejtek) száma meghaladja a lépben, a nyirokcsomókban és a csontvelőben együttesen fellelhető hasonló funkciójú sejtek számát. A védekezést szolgáló MALT-ban kialakult daganyatot MALT-lymphomának vagy MALTOMA-nak nevezzük. Mind emberben, mind macskában a légcsőnyálkahártyából kiinduló MALT-lymphoma ritkán észlelhető elváltozás (3, 4, 9, 10, 12, 13, 16, 19).

## ANYAG ÉS MÓDSZER

### **Egy 11 éves, ivartalanított európai rövidszőrű kandúrban észlelt fokozódó nehezített légzést, ill. a nyaki tájékon tapintható kóros szövetet**

Három hónapja tartó, fokozódó légzési nehézségek miatt került 2013-ban klinikai-fizikális vizsgálatra egy 11 éves, ivartalanított, európai rövidszőrű kandúrmacska. A két, egymást követő antibiotikum- (amoxicillin, ill. flórfenikol) kezelés ellenére az állat állapota tovább romlott. Nehezített légzése, légszomja fokozódott, tátott szájjal vett levegőt, és a nyak középső harmadában légyszöveti rezisztenciát lehetett kitapintani. Az állat erőteljesen romló állapota miatt a tulajdonos a macska végleges elaltatását kérte, amely után a tetemét a SZIE ÁOTK Patológiai Tanszékére szállították diagnosztikai-patológiai vizsgálat céljából. A kórbonctani vizsgálat során mintákat vettünk a későbbi kórszövettani vizsgálatokra, amelyeket 8%-os pufferolt formaldehid-oldatban, szobahőmérsékleten, 24 órán keresztül konzerváltuk. A mintákat Shandon Excelsior szövet-előkészítő automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra. A paraffinos blokkokból Reichert típusú mikrotómmal 3–4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnel és eozinnal festettünk meg. A kórszövettani metszeteket NIKON Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével tanulmányoztuk, ill. NIKON Coolpix 4500 típusú digitális kamerával felvételeket készítettünk.

### **A gyógyíthatatlan, erőteljesen romló állapot miatt végleges elaltatás mellett döntöttek**

Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot Ventana Discovery XT típusú immunfestő automata segítségével végeztük. Munkánk során anti-**vimentin** (monoklonális egér, 1 : 200 hígítás, DAKO), anti-**α-smooth muscle actin** (α-SMA) (monoklonális egér, 1 : 8000 hígítás, Sigma), anti-**CD3** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, Novocastra), anti-**CD79a** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, Novocastra), anti-**Ki-67** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, DAKO) és anti-**claudin-5** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, Zymed Inc.) ellenanyagokat használtunk fel. Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) kromogénnel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnel történt. A munkánk során különböző külső pozitív kontrollszöveteket használtunk: (a) kutya fibroma vimentin, (b) szarvasmarha méh α-SMA, (c) kutya intakt nyirokcsomó CD3 és CD79a esetén, (d) kutya haemangiosarcoma claudin-5 esetén. A negatív kontrollmetszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük.

### **A patológiai vizsgálat során kórszövettani és immunhisztokémiai elemzéseket végeztek**

### Az immunhisztokémiai vizsgálatok során:

- anti-vimentin
- anti- $\alpha$ -SMA
- anti-CD3
- anti-CD79a
- anti-Ki-67
- anti-claudin-5

ellenanyagokat használtak, scoring-rendszer és külső pozitív kontrollok alkalmazása mellett

A légcsődaganat CD3-pozitív, T-sejtes lymphomának bizonyult

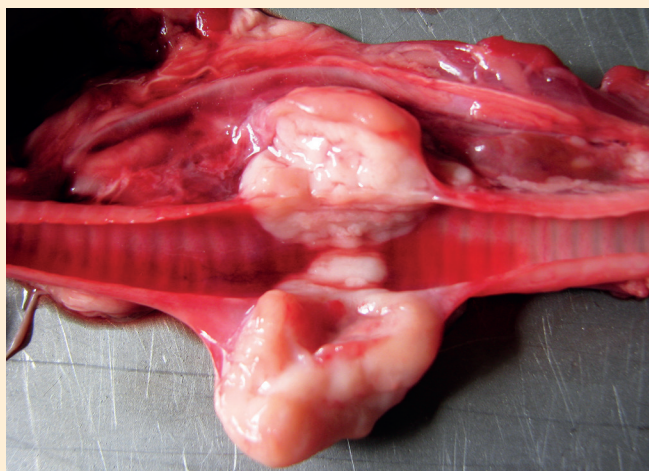
A vimentin-, az  $\alpha$ -SMA esetén a citoplazmatikus pozitivitást, a CD3, a CD79a és a claudin-5 esetén a membránpozitivitást, valamint a Ki-67 ellenanyag esetén a sejtmag-pozitivitást fogadtuk el valódi immunreaktivásként.

Az immunhisztokémiai reakciók Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású (400 $\times$ ), random szelektált látómezőben értékeltük ki. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő pontozásos-rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív) = 0–5%; 1 = 6–20%; 2 = 21–40%; 3 = 41–60%; 4 = 61–80%; 5 = 81–100% tumorsejt-pozitivitás.

## EREDMÉNYEK

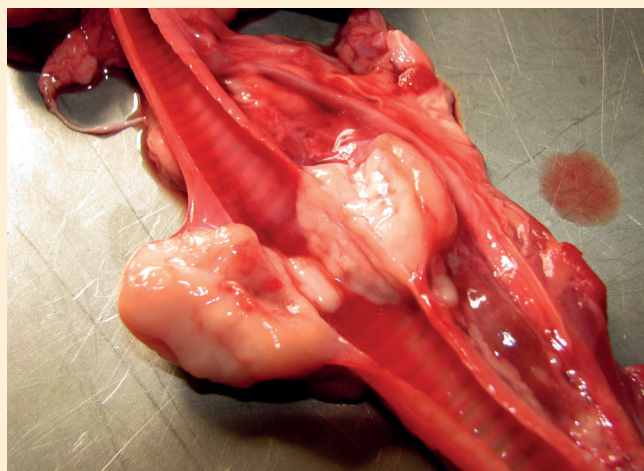
A makroszkópos patológiai vizsgálat során a macskatetem légcsövének középső szakaszán egy 2,5 cm hosszanti és 3 cm harántátmérőjű, szabálytalan gömbölyded alakú, szürkésfehér színű, közepesen tömött tapintatú, egyenetlen felszínű lágyszöveti képletet figyeltünk meg. A kóros szövetszaporulat körülölelte az adott légcsőszakaszt, és a szomszédos porcszöveteket roncsolva betört a trachea üregébe, és elzárta azt (1. ábra). A légcső diffúzan kipirult nyálkahártyájában, a daganatos elzáródástól cranialisan, ill. caudalisan heveny gyulladás jeleit észleltük (2. ábra). A tumorból vett minták kórszövettani vizsgálata során részben a vörösvérsejtek átmérőjéhez viszonyítva 1,5-szeres vagy azonos átmérőjű sejtmaggal rendelkező, vékony citoplazma-szegélyű lymphoma-sejtek monoton burjánzását észleltük (3. ábra). A mérsékelten vascularisált, helyileg invazív tumor mitotikus indexe 3–4 osztódó sejt volt nagy nagyítású (400 $\times$ ) látómezőként. A daganatsejtek az immunhisztokémiai vizsgálat során diffúz citoplazmatikus vimentin-pozitivitást (scoring/pont = 5), diffúz CD3-membrán-pozitivitást (scoring/pont = 5) (4. ábra),  $\alpha$ -SMA-, claudin-5- és CD79a-negativitást mutattak. A Ki-67 proliferációs index 34–35%-nak bizonyult. Az intratumoralis mikroerek falában  $\alpha$ -SMA-pozitivitást és endothel rétegében claudin-5-pozitivitást észleltünk.

A kórszövettani és az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján a definitív diagnózisunk az elsődleges, T-sejtes légcső-lymphoma/MALTOMA volt.



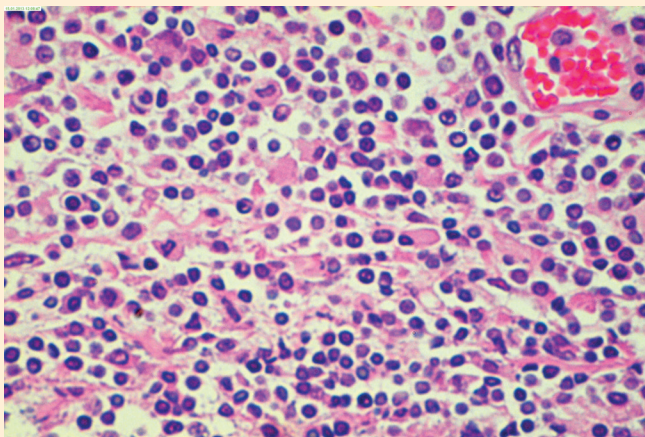
**1. ÁBRA.** A kórboncolás során kettévágott elsődleges légcső-lymphoma dorsalis makrofelvétele

**FIGURE 1.** Dorsal grossly picture about the bisected primary tracheal lymphoma from a cat



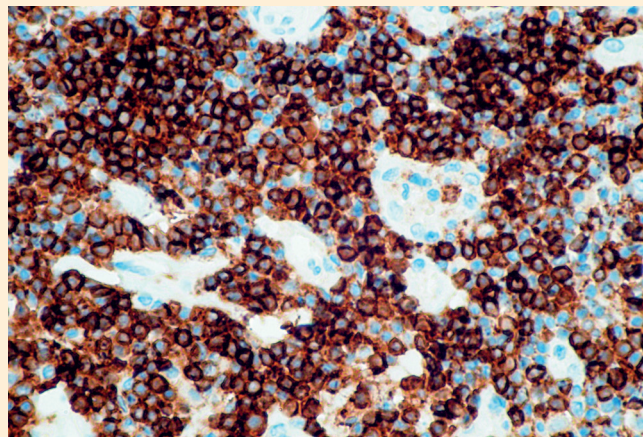
**2. ÁBRA.** Craniodorsalis makrofelvétel az elsődleges légcsődaganatról

**FIGURE 2.** Craniodorsal grossly picture about the primary tracheal tumour from a cat



**3. ÁBRA.** Az elsődleges légcső-lymphoma kórszöveti felvétele, H.-E., 600×

**FIGURE 3.** Histopathological picture of the primary tracheal lymphoma from a cat



**4. ÁBRA.** Diffúz, intenzív CD3-membrán-pozitivitás (barna színreakció) a lymphoma-sejtekben, IHC., 600×

**FIGURE 4.** Diffuse, intense CD3-membran-positivity (brown discoloration) in the lymphoma cells

## MEGVITATÁS

**A leggyakoribb légcsődaganatok macskákban a lymphoma, a laphámrák és az adenocarcinoma**

**A nem lymphomatosus légcsődaganatok esetén javasolt a sebészi eltávolítás és az anasztomózis**

A légcsődaganatok ritkán észlelhető tumorok a macskákban. Leggyakrabban lymphoma, laphámrák és adenocarcinoma figyelhető meg ebben az állatfajban (6, 18). Írtak már le dohányos tulajdonos környezetében élő, 11 éves macskában elsődleges légcső eredetű, el nem szarusodó laphámrákot (7), ill. egy 6 éves ivartalanított Maine coon kandúr tracheájában 2 cm átmérőjű infiltratív basalsejtes carcinomát, amelyet sebészi módon sikeresen eltávolítottak, és a műtétet követően besugarazták (5). Egy 10 éves ivartalanított nőstény európai rövidszőrű macska légcsövében mucinosus adenocarcinomát írtak le. Az 1 hónapja tartó vegyes típusú nehezített légzést és kifejezett légcső feletti légzési zörejt okozó elsődleges tumort radiológiai vizsgálattal ismerték fel (14). Rossi és mtsai (2007) egy 11 éves macska distalis trachea területén írtak le egy elsődleges neuroendocrin daganatot, amely neuron-specifikus enoláz-, S-100-protein-, synaptophysin- és vimentin-pozitivitást mutatott az immunhisztokémiai vizsgálat során (15). BELL és mtsai (2006) házi macskában másodlagos, áttéti histiocytás sarcoma esetét írtak le (1). A nem lymphomatosus tracheatumorok esetén javasolt a sebészi eltávolítás és anasztomózis. Nemcsak daganatos elváltozások, hanem idült körülírt tracheitisek során képződő gyulladásos polipok is képesek a tumorokhoz hasonló részleges vagy teljes légcső-elzáródást, ill. -szűkületet okozni macskákban (17).

Számos eseteírás született macskák elsődleges légcső-lymphomájáról, többnyire légzési nehézség jeleit mutató idős (12–13 éves) macskákban (4, 8). DUGAS és mtsai (2011) egy 12 éves ivartalanított kandúr házi macskában észleltek primer intratrachealis lymphomát. A daganat tachypnoet, dyspnoet és nyitott szájjal történő légzést okozott a macskában. Az állat leukaemia-vírusfertőzöttség szempontjából negatív volt. A röntgenvizsgálat során a mellkasbejárat tájékán észleltek légcsőszűkületet. A macskát ekkor az első kezelő állatorvos enrofloxacin és albuterol tartalmú inhalátorral kezelte sikertelenül. Az ezt követő kórházi felvétel során oesophagogramot alkalmaztak (kontrasztanyag orális beadása és rövid időn belüli röntgenfelvétele), amely kb. 0,4 cm vastagságú dorsalis eltolódást mutatott ki a légcsőhöz képest. A későbbi komputertomográfus (CT) vizsgálat során a 4. nyakcsigolyától az ötödik hátcsigolyáig terjedő, 8 cm hosszú, fusiform lágy szöveti masszát mutattak



**Macskában légcső-lymphomát sikeresen kezeltek már L-asparaginsavval, prednizolonnal, doxorubicinnal**

**A kemoterápia kombinálható besugárással**

ki a légcsőben. A daganat grade III/IV légcsőkollapszust okozott. A bronchoalveolaris lavage során nyert mintában, a citológiai vizsgálat során mérsékelt számú atipikus lymphoid sejtek monomorf megjelenését és száj-garatüregből származó szennyeződésre jellemző képleteket figyeltek meg. Ennek tükrében felállított diagnózisuk az elsődleges légcső-lymphoma volt. Kombinált kemoterápiás protokollt (prednizolon, vinkrisztin, ciklofoszfamid, és doxorubicin) vagy besugárást javasoltak a tulajdonosnak, de a gazda elutasította. Az állapotromlás miatt a tulajdonos 6 nap múlva visszatért, és vállalta a kemoterápiát, amelyet a Wisconsin-Madison Egyetem által javasolt 6 hónapon át tartó protokoll szerint kiviteleztek (4, 11). Az állatot a légzőszervi tünetek súlyosbodása miatt oxigénketrecbe helyezték, és a bevezető kezelést L-asszparaginsav (400 U/ks s.c.); vinkrisztin (0,5 mg/m<sup>2</sup> iv.); prednizolon (2 mg/kg p.o. q 24 óra, 7 napon át) applikálásával kezdték. Az első kezelés után, 24 órán belül javult az állat állapota, a légzése normalizálódott, és az oxigénketrecet elhagyhatta. A doxorubicin-kezelés előtt teljes vérkép- és vesefunkció-vizsgálatot végeztek. A doxorubicin-kezelés során lymphopaeniát, neutropaeniát, étvágycsökkenést, nyálzást, hányást, hasmenést, letargiát, a szőrzet kihullását tapasztalták. A doxorubicin-kezelés előtt 30 perccel fiziológiás konyhasóoldatot és hányingercsökkentő dolaszteront (0,6 mg/ttkg i.v.) kapott a macska. A gyógykezelés kezdetétől számított egy hónap múlva végzett CT-vizsgálat a daganat regresszióját mutatta, ill. 15 hónappal később teljes klinikai gyógyulást tapasztaltak (4).

SCHNEIDER és mtsai (1979) egy 7 éves sziámi kandúrmacska intratrachealis lymphomája esetén alkalmazott sebészi és prednizolon, ciklofoszfamid, doxorubicin alapú kemoterápia, ún. kombinált antitumor-terápia segítségével értek el teljes klinikai remissziót 8 hónap alatt (16). BROWN és ROGERS (2003) prednizolon, ciklofoszfamid, vinkrisztin, doxorubicin alapú kemoterápiát alkalmaztak egy légcső-lymphomától szenvedő, 4 éves ivartalanított, európai rövidszőrű kandúr esetén (2). Tizenkilenc hónap alatt értek el teljes klinikai remissziót. Egy 11 éves ivartalanított, európai rövidszőrű kandúr esetén, amely légcső-lymphomában szenvedett, prednizolon, ciklofoszfamid, vinkrisztin (1 adag) alapú kemoterápiát és besugárást alkalmaztak, 17 hónappal későbbi teljes klinikai remisszióval (2).

Jelen patológiai esetismertetésünk felhívja a figyelmet a háziállatokban ritkán előforduló légcsődaganatokra, továbbá arra, hogy a macskákban a lymphomák extranodalis típusai közé sorolható légcső-MALTOMA is alapvető része a trachea-elzáródást okozó, röntgennel jól leképezhető morfológiájú tumoros elváltozások elkülönítő kórjelzésének. A légcső üregébe betüremkedő tumorok esetén javasoljuk a légúti endoszkópiavezérelt biopsziás mintavételezést, a kórszövet-tani és az immunhisztokémiai vizsgálatokat, valamint a kapott eredmények alapján onkológiai-patológiai-sebészi konzíliumot a lehetséges kezelési stratégiák megvitatása végett.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00313/14/4) támogatásával valósult meg. A szerzők ezúton is köszönetet mondanak POP RENÁTA hisztotechnikusnak a metszetkészítési munkájáért.

## IRODALOM

- BELL, R. – PHILBEY, A. W. et al.: Dynamic tracheal collapse associated with disseminated histiocytic sarcoma in a cat. *J. Small Anim. Pract.*, 2006. 8. 461–464.
- BROWN, M. R. – ROGERS, K. S. et al.: Primary intratracheal lymphosarcoma in four cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2003. 5. 468–472.
- CERRONE, M. – COLLINA, F. et al.: BCL10 expression and localization in ocular adnexa MALT lymphomas: a comparative cytogenetic and immunohistochemical study. *Histol. Histopathol.*, 2014. 1. 77–87.
- DUGAS, B. – HOOVER, J. – PECHMAN, R.: Computed tomography of a cat with primary intratracheal lymphosarcoma before and after systemic chemotherapy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2011. 6. 131–137.

5. GREEN, M. L. – SMITH, J. et al.: Diagnosis and treatment of tracheal basal cell carcinoma in a Maine coon and long-term outcome. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2012. 4. 273–277.
6. JAKUBIAK, M. J. – SIEDLECKI, C. T. et al.: Laryngeal, laryngotracheal, and tracheal masses in cats: 27 cases (1998–2003). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2005. 41. 310–316.
7. JELINEK, F. – VOZKOVA, D.: Carcinoma of the trachea in a cat. *J. Comp. Pathol.*, 2012. 2–3. 177–180.
8. KIM, D. Y. – KIM, J. R. et al.: Primary extranodal lymphosarcoma of the trachea in a cat. *J. Vet. Med. Sci.*, 1996. 7. 703–706.
9. KHODADAD, K. – KARIMI, S. et al.: Primary anaplastic large cell lymphoma of trachea with subcutaneous emphysema and progressive dyspnea. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.*, 2011. 4. 188–191.
10. LUICK, M. L. – HANSEN, E. K. et al.: Primary tracheal non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2011. 8. 193–195.
11. MILNER, R. J. – PEYTON, J. et al.: Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005. 7. 1118–1122.
12. MIRA-AVENDANO, I. – CUMBO-NACHELI, G. – PARAMBIL, J.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the trachea. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, 2012. 1. 44–46.
13. NAM, S. J. – KIM, S. et al.: Aberrant expression of napsin A in a subset of malignant lymphomas. *Histol. Histopathol.*, 2016. 2. 213–221.
14. QUEEN, E. V. – VAUGHAN, M. A. – JOHNSON, L. R.: Bronchoscopic debulking of tracheal carcinoma in 3 cats using a wire snare. *J. Vet. Intern. Med.*, 2010. 4. 990–993.
15. ROSSI, G. – MAGI, G. E. et al.: Tracheobronchial neuroendocrine carcinoma in a cat. *J. Comp. Pathol.*, 2007. 2–3. 165–168.
16. SCHNEIDER, P. R. – SMITH, C. W. – FELLER, D. L.: Histiocytic lymphosarcoma of the trachea in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1979. 15. 486–487.
17. SHEAFFER, K. A. – DILLON, A. R.: Obstructive tracheal mass due to an inflammatory polyp in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1996. 5. 431–434.
18. VEITH, K.: Squamous cell carcinoma of the trachea of a cat. *Feline Pract.*, 1974. 4. 30–32.
19. WANG, J. – ZHOU, M. et al.: MYC and BCL-2 adjusted-International Prognostic Index (A-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Histol. Histopathol.*, 2016. 3. 285–292.

Közlésre ér.: 2016. jún. 6.