

Lotta Pänkälä, Karoliina Autio ja Leena Saijonmaa-Koulumies

Koiran reaktiivinen histiosytoosi – kirjallisuuskatsaus ja tapausselostus

Reactive histiocytosis in dogs – literature review and case report

YHTEENVETO

Reaktiivinen histiosytoosi on hyvänlaatuinen sairaus, jossa histiosyytteihin kuuluvia dendriittisoluja proliferoituu ihoon, ihonalaiskudokseen ja joskus muualle elimistöön. Reaktiivinen histiosytoosi jaetaan muutosten levinneisyyden perusteella kutaaniseen ja systeemiseen muotoon. Kutaanisessa muodossa nodulaarisia ja plakkityyppisiä muutoksia esiintyy ihossa, ihonalaiskudoksessa sekä paikallisissa imusolmukkeissa. Systeemisessä muodossa muutoksia esiintyy muissakin kudoksissa ja lisäksi todetaan yleisoreita. Kutaaninen histiosytoosi on selvästi yleisempi sairaus kuin harvinainen systeeminen histiosytoosi. Tarkkaa etiologiaa ja patogeeniä ei tunneta, mutta immuunipuolustuksen häiriötä epäillään syyksi. Diagnoosi varmistetaan kudostäyteestä tehdyllä histopatologisella tutkimuksella. Hoitona käytetään immunosuppressiivista lääkitystä. Sairauden uusiutuminen on hoidosta huolimatta melko yleistä. Kutaanisen histiosytoosin ennuste on hyvä. Systeemisen histiosytoosin ennuste on huonompi sairauden suuren uusiutumisen riskin sekä pitkäkestoisen lääkityksen takia. Reaktiivinen histiosytoosi kuuluu laajempaan histiosyyttisten proliferatiivisten sairauksien ryhmään. Nämä muodostavat kirjavan, ennusteeltaan hyvin vaihtelevan joukon, johon kuuluu sekä hyvänlaatuisia reaktiivisia että hyvän- ja pahanlaatuisia kasvainsairauksia. Kuvaamme reaktiivisen histiosytoosi -tapauksen Lancashirenkarjakoiralla. Diagnoosiin päädyttiin anamneesin, kliinisten oireiden ja histopatologisten löydösten perusteella.

SUMMARY

Reactive histiocytosis is a benign disease where histiocytic dendritic cells proliferate to the skin, subcutaneous tissue and sometimes to other tissues. Reactive histiocytosis can be divided upon lesion distribution into cutaneous and systemic forms. In the cutaneous form nodules and plaques are seen within the skin, subcutaneous tissue and local lymph nodes. In the systemic form non-specific clinical signs are seen and lesions are distributed in other tissues too. Systemic histiocytosis is rare whereas cutaneous histiocytosis is far more common. The exact etiology and pathogenesis are unknown but immunodysregulation is suspected. The diagnosis is confirmed histologically. Immunosuppressive treatment is used but relapses are common. The prognosis for cutaneous histiocytosis is good but worse for systemic histiocytosis because relapses are common and long-term therapy is required. Reactive histiocytosis belongs to a larger group of histiocytic proliferative diseases. These encompass a wide spectrum of diseases with different prognosis, including both non-neoplastic reactive and neoplastic benign and malignant forms. We describe a case of reactive histiocytosis in a Lancashire beeler. Diagnosis was made based on anamnesis, clinical picture and histopathological examination.

KIRJALLISUUSKATSAUS

Histiosyyteillä tarkoitetaan luuytimen CD34⁺-kantasoluista erilaisuneita dendriittisoluja ja makrofageja (mukaan lukien maksan Kupfferin solut, pernan sinusoidaaliset ja keuhkojen alveolaariset makrofagit).¹⁻⁴ Useat kantasolu-

tekijät ja sytokiinit vaikuttavat CD34⁺-kantasolujen erilaistumiseen dendriittisoluiksi tai makrofageiksi.^{1,3}

Dendriittisolut jaotellaan: 1) epiteliaalisiksi dendriittisoluiksi eli Langerhansin soluiksi, 2) interstitiaalisiksi dendriittisoluiksi,

joita esiintyy useissa eri elimissä ja 3) perifeerisen imukudoksen T-solualueella sijaitseviksi antigeeneja esitteleviksi dendriittisoluiksi.^{1,3,5} Dendriittisolujen pääasiallisena tehtävänä on tunnistaa ja esitellä antigeeneja CD4⁺-T-lymfosyyteille.^{1-3,5} Makrofagit puolustautuvat

mikro-organismeja vastaan ja fagosytoivat ei-toivottuja orgaanisia ja epäorgaanisia partikkeleita.¹⁻³

Koiralla todettavat histiosyyttiset proliferatiiviset sairaudet (taulukko 1) jaetaan hyvänlaatuisiin reaktiivisiin sairauksiin sekä hyvän- ja pahanlaatuisiin kasvainsairauksiin.^{2,3,5-8} Sairaudet luokitellaan proliferoituvan histiosyytin mukaan dendriitti- tai makrofagialkuperää oleviksi ja muutosten levinneisyyden perusteella ne jaotellaan paikalliseen ja yleistyneeseen muotoon.^{5,6,9}

Reaktiivinen histiosytoosi

Reaktiivinen histiosytoosi on hyvänlaatuinen, tulehduksellinen sairaus, jossa histiosyyttejä proliferoituu ihoon, ihonalaiskudokseen ja joskus muualle elimistöön.^{3,6,7} Tauti jaetaan muutosten levinneisyyden perusteella kutaaniseen ja systeemiseen muotoon. Kutaanisessa muodossa nodulaarisia ja plakkityyppisiä muutoksia esiintyy ihossa, ihonalaiskudoksessa ja paikallisissa imusolmukkeissa.^{2,3,6,10-12} Systeemisessä muodossa

YDINKOHDAT:

- Koiran reaktiivinen histiosytoosi on hyvänlaatuinen sairaus.
- Tauti jaetaan kutaaniseen ja systeemiseen muotoon muutosten levinneisyyden perusteella.
- Etiologiaa tai patogeneesiä ei täysin tunneta.
- Diagnoosi varmistetaan histopatologisella tutkimuksella.
- Hoitona käytetään immunosuppressiivista lääkitystä.
- Relapsit ovat yleisiä.
- Kutaanisella muodolla on parempi ennuste kuin systeemisellä.

Artikkeli tuli toimitukseen 7.10.2014.

Kirjoitusohje muuttui 6.3. ja artikkelien pituutta rajoitettiin.

muutoksia todetaan muissakin kudoksissa ja koirilla esiintyy yleisoireita.^{2,3,6,10-12} Kutaaninen histiosytoosi on selvästi yleisempi sairaus kuin harvinainen systeeminen histiosytoosi.³ Histopatologisessa tutkimuksessa havaitaan ihon dendriittisolujen reaktiivinen

proliferaatio.^{6,11-14} Immuunipuolustuksen arvellaan liittyvän taudinkulkuun ja patogeneesiin, koska reaktiivinen histiosytoosi vastaa immunosuppressiiviseen lääkitykseen.⁶

Koiran kutaanisen histiosytoosin raportoitiin olevan histiosyyttisten solujen proliferatiivinen sairaus ensimmäistä kertaa 1986.¹¹ Tautia on todettu 2–11-vuotiailla koirilla, sekä uroksilla että nartuilla.⁶ Tyypipirota ei ole todettu.

Systeeminen histiosytoosi kuvattiin 1984 kuudella lähisukuisella berninpaimenkoiralla, joista viisi oli uroksia.¹² Tautia on todettu myös rottweilerilla, labradorinnoutajalla, kultaisella noutajalla sekä yksittäistapauksina muilla roduilla.⁶ Sairastuneet koirat ovat olleet 1–9-vuotiaita.⁶

Kutaaninen histiosytooma

Kutaaninen histiosytooma on yleinen, tavallisesti alle 3-vuotiaalla koiralla päässä, korvalehdissä tai raajoissa yksittäisenä esiintyvä hyvänlaatuinen kasvain.^{2,3} Bokseireilla, mäyräkoirilla, cockerspanieleilla, tanskandoggeilla, shetlanninlammaskoirilla ja bullterriereillä on lisääntynyt alttius histiosytoomille.² Histiosytooma voi levitä paikalliseen imusolmukkeeseen.¹³ Useita histiosytoomia esiintyy harvoin.^{2,15} Shar peilla todetaan muita rotuja yleisemmin useita histiosytoomia sekä etäpesäkkeitä alueellisissa imusolmukkeissa.^{2,3,7,13} Kutaaniseksi Langerhansinsoluhistiosytoosiksi nimitetään tautimuotoa, jossa todetaan useita histiosytoomia ja näiden lähettämiä etäpesäkkeitä.^{2-4,16} Histiosytoomat ovat peräisin Langerhansin soluista.^{2,3,13,16} Etiopatogeneesiä ei tiedetä.^{2,3} Histiosytoomat paranevat yleensä itsestään 1–2 kuukaudessa, mutta tarvittaessa ne poistetaan kirurgisesti, jäädyttämällä tai polttamalla.^{2,11,13}



KUVA 1 FIGURE

Nodulaarinen muutos vasemmassa etujalassa.

Nodular lesion in the left front leg.

Histiosyyttinen sarkooma

Pahanlaatuisiin kasvainsairauksiin kuuluva histiosyyttinen sarkooma



KUVA 2 FIGURE

Esinahan alueen muutokset.

Lesions in the preputium.

jaetaan muutosten levinneisyyden perusteella paikalliseen ja levinneeseen muotoon.^{3,5} Paikallisessa histiosyyttisessä sarkoomassa todetaan tyypillisesti nopeasti kasvava massa raajan pehmytkudoksessa lähellä niveltä ja etäpesäkkeitä alueellisissa imusolmukkeissa, mutta kasvain voi muodostua myös pernaan, keuhkoihin, aivoihin, nenäonteloon, luuytimeen tai keskushermostoon.^{2,5} Levinnyt histiosyyttinen sarkooma on aggressiivinen monielinsairaus, jossa todetaan useita kasvaimia tavallisesti pernassa, keuhkoissa, maksassa, luuytimessä ja imusolmukkeissa.⁵ Sairastuneet koirat ovat yleensä vähintään keskiikäisiä.² Yleisoireina todetaan heikentyntä ruokahalua, laihtumista, väsyneisyyttä ja kasvainten sijainnista riippuen ontumista, turvotuksia, hengitystieoireita, neurologisia oireita, anemiaa, trombosytopeniaa, hypoalbuminemiaa ja maksaentsyymien nousua.^{3,17} Histiosyyttinen sarkooma on dendriittisolualkuperää.⁵ Etiopatogeneesiä

ei tunneta, mutta perinnöllisyydellä on merkitystä, koska sairautta esiintyy selvästi enemmän tietyillä roduilla: rottweilerilla, berninpaimenkoiralla sekä sileäkarvaisella ja kultaisella noutajalla.^{3,5,18-21} Paikallista tai levinnyttä histiosyyttistä sarkoomaa sairastavilla sileäkarvaisilla noutajilla on tutkittu geeniekspressiota ja todettu muutoksia yhdeksässä geenissä.²⁰

Raajassa sijaitsevan paikallisen histiosyyttisen sarkooman hoitona on laaja-alainen kirurginen poisto tai raaja-amputaatio.^{2,5} Säte- tai solunsalpaajahoidon, erityisesti lomustiinia (CCNU), käytetään molemmissa tautimuodoissa.^{2,5,22}

Paikallisella histiosyyttisellä sarkoomalla on hieman parempi ennuste kuin ennusteeltaan erittäin huonolla levinneellä sarkoomalla.^{2,5,23} Paikallista nivelalueen histiosyyttistä sarkoomaa sairastavilla koirilla, joilla käytettiin hoitona amputaatiota, kemoterapiaa ja sädehoitoa, todettiin keskimääräiseksi elinajaksi 5,3 kuukautta (vaihteluväli 0–16 kuukautta).²⁴

Etäpesäkkeitä todettiin 91 %:lla.²⁴ Uudemmassa tutkimuksessa keskimääräiseksi elinajaksi saatiin (mediaani) 568 vuorokautta, kun paikallista histiosyyttistä sarkoomaa sairastavia koiria hoidettiin sekä kirurgisesti että lomustiinilääkityksellä.²⁵ Levinnyttä histiosyyttistä sarkoomaa sairastavat koirat elävät ilman sairautteen tehoavaa hoitoa alle 2 kuukautta.^{17,26,27} Keskimääräinen elin aika on 6 kuukautta, jos kemoterapia tehoaa.^{17,26}

Koiran dendriittisoluleukemiasta löytyy kaksi tapauselostusta.^{23,28} Verinäytteissä todettiin runsaasti poikkeavia histiosyyttejä, joiden varmistettiin olevan dendriittisolualkuperää. Luuytimessä, pernassa, keuhkoissa ja maksassa todettiin diffuusi kasvainsoluinfiltraatti.²⁸ Toinen potilas menehtyi muutamassa tunnissa diagnoosista ja toinen lopetettiin 2 viikon kuluttua.^{23,28}

Hemofagosyyttinen histiosyyttinen sarkooma on muista histiosyyttisistä sarkoomista poiketen makrofagialkuperää.³ Potilailla todetaan regeneratiivinen anemia, trombosytopenia, hypoalbuminemia ja hypokolesterolemia.⁹ Primaareja esiintymispaikkoja ovat luuydin ja diffuusisti laajeneva perna. Metastaasit leviävät veriteitse maksaan ja keuhkoihin. Taudin voi sekoittaa Evansin syndroomaan, jossa todetaan immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia ja trombosytopenia.³ Hemofagosyyttisessä histiosyyttisessä sarkoomassa punasoluihin ei sitoudu IgG-vastaineita, joten Coombs-testi on negatiivinen.³ Elinajanennuste on alle 2 kuukautta.^{3,9}

Hemofagosyyttinen syndrooma

Harvinaista hemofagosyyttistä syndroomaa esiintyy immuunivälitteisissä, infektiivisissä, neoplastis-myelodysplastisissa tiloissa sekä idiopaattisena.^{29,30,31} Aktivoituneet makrofagit proliferoituvat kudoksiin T-solujen, makrofagien ja sytokiinien häiriintyneen vuoro-

TAULUKKO 1 TABLE

Koiralla esiintyviä histiosyyttisiä sairauksia.^{3,5}*Histiocytic diseases of dogs.*

	Sairaus Disease	Solualkuperä Cell of origin	Immunofenotyyppi Immunophenotype
Reaktiivisia histiosyyttisiä sairauksia	Reaktiivinen histiosytoosi x Kutaaninen histiosytoosi x Systeeminen histiosytoosi	Aktivoitunut interstitiaalinen dendriittisol	CD1a, CD4, CD11c/CD18, CD90
Hyvänlaatuisia kasvainsairauksia	Kutaaninen histiosytooma Langerhansinsoluhistiosytoosi	Langerhansin solu Langerhansin solu	CD1a, CD11c/CD18, E-kadheriini CD1a, CD11c/CD18, E-kadheriini
Pahanlaatuisia kasvainsairauksia	Histiosyyttinen sarkooma x Paikallinen histiosyyttinen s. x Levinnyt histiosyyttinen s.	Interstitiaalinen dendriittisol	CD1a, CD11c/CD18
	Hemofagosyyttinen histiosyyttinen sarkooma	Makrofagi	CD1a, CD11d/CD18
	Dendriittisoluleukemia	Interstitiaalinen dendriittisol	CD1a, CD11c/CD18

vaikutuksen seurauksena.^{30,31} Oireina todetaan kuumetta, ikterusta, pernan ja maksan laajenemista sekä ripulia.²⁹ Ennuste vaihtelee kohtalaisesta huonoon taustasyystä riippuen.³¹ Idiopaattisen muodon ennuste on huono.

REAKTIIVISEN HISTIOSYTOOSIN OIREET

Kutaanisessa histiosytoosissa esiintyy nodulaarisia ja plakkityypisiä ihomuutoksia tavallisimmin pään, niskan, ääreisosien sekä kivespussien ja harvemmin rungon ja vatsan alueella.^{6,10,11} Ihon immuunijärjestelmän imusolmukkeet voivat reagoida.³ Oireet voivat aaltoilla.^{3,6,11} Systeemisessä histiosytoosissa nodulaarisia ihomuutoksia tulee samoihin paikkoihin kuin kutaanisessa, mutta lisäksi myös muihin elimiin, erityisesti imusolmukkeisiin, silmäluomiin, silmän kovakalvolle, nenäonteloon, kirsuun, keuhkoihin, pernaan ja luuytimeen.^{6,12} Muutoksia on todettu myös kielen alla, silmämunassa, näköhermossa sekä verkko- ja

suonikalvolla.^{32,33} Vauriokohtien pinta voi näyttää normaalilta, punoittavalta tai ulseroituneelta.² Systeemisessä histiosytoosissa todetaan yleisoireita, kuten ruokahaluttomuutta, painonmenetystä, hengitysvaikeutta sekä sidekalvojen tulehdusta.^{2,12}

DIAGNOOSI

Diagnoosi tehdään anamneesin, kliinisen kuvan ja histopatologisten muutosten perusteella.⁷ Systeemisen histiosytoosin ja kasvainten varalta rintaontelosta otetaan röntgenkuvat ja vatsaontelo tutkitaan ultraäänellä.¹⁰ Oireista riippuen voidaan tehdä esimerkiksi rinoskopia tai magneettikuvaus.^{10,33}

Kutaanisessa ja systeemisessä histiosytoosissa histopatologiset muutokset ovat identtisiä.^{6,10} Pääasiassa verinahassa ja ihonalaiskudoksessa todetaan nodulaarisista diffuuseihin vaihtelevia runsassoluisia infiltraatteja.^{6,10} Histiosyyttejä, pieniä lymfositteja ja neutrofiilejä kertyy verisuonten ympärille.^{6,11,12} Eosinofiilejä esiin-

tyy satunnaisesti ja plasmakalvoja harvoin.⁶ Vauriot voivat sulautua yhteen ja edetä syväksi ihotulehdukseksi ja pannikuliitiksi, ihonalaisen rasvakerroksen tulehdukseksi.⁶ Verisuoniin voi tulla seinämävaurioita ja tukoksia, mistä voi seurata iskeemistä kudostekroosia.⁶

Verinäytteen hematologisissa ja seerumin biokemiallisissa arvoissa ei esiinny taudille ominaisia muutoksia.⁶ Anemia, monosytoosi ja lymfopenia ovat yleisiä löydöksiä.^{2,6} Hyperkalsemia todetaan harvoin.^{2,6}

HOITO

Suurin osa kutaanista histiosytoosia sairastavista koirista vastaa immunosuppressiiviseen hoitoon (taulukko 2). Kutaanista histiosytoosia selvittäneessä retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana 18 koiraa, joista seitsemän sai systeemistä kortisonilääkitystä.⁶ Suurin osa vastasi hoitoon osittain, mutta tauti uusi usein. Kaksi koiraa parani spontaanisti, yhdellä auttoi kirurgia, yhdellä vaurion sisäinen kortisoni-injektio ja yhdellä lefluromidi. Uudemmassa retrospektiivisessä tutkimuksessa¹⁰ 32 kutaanista histiosytoosia sairastavaa koiraa hoidettiin erilaisilla yhdistelmillä kortikosteroideja, antibiootteja, tetrasykliiniä, niasinamidia, atsatiopriiniä, siklosporiinia, ketokonatsolia, E-vitamiinia, välttämättömiä rasvahappoja, antihistamiineja ja paikallishoitoja. Ihovauriot paranivat kaikilla, myös pelkkää kortisonilääkitystä saaneilla 12 koiralla. Oireiden hävittyä 17 koiralla jatkettiin ylläpitohoitoa. Näistä yhdeksällä oireet uusivat (mediaani 130 vuorokautta). Oireet palasivat todennäköisemmin koirilla, joilla oli leesioita kirsussa tai sieraimissa.

Systeemistä histiosytoosia selvittäneessä retrospektiivisessä tutkimuksessa pelkkää systeemistä kortikosteroidilääkitystä saaneista

**KUVA 3 FIGURE**

Punoittava, turvonnut vilkkuluomi. Potilas on rauhoitettu.

Hyperemic and swollen third eyelid. The patient is sedated.

koirista suurimmalla osalla ei saatu hoitovastetta.⁶ Siklosporiinilla, leflunomidilla ja doksorubisiinilla todettiin hyvä terapeutinen vaikutus. Myös atsatiopriinille on raportoitu vaste.² Hoitojen onnistuminen T-soluja estävillä lääkeaineilla, siklosporiinilla ja leflunomidilla, viittaa T-lymfosyyttien tärkeään merkitykseen taudissa.^{2,6} Pitkäaikaista tai jaksottaista hoitoa suositellaan oireiden pitkäkestoisuuden ja relapsien yleisyyden vuoksi.⁶ Silmäoireet ovat yleensä hankalampihoitoisia ja vaativat usein siklosporiinia sisältävien silmätippojen käyttöä.²

ENNUSTE

Kutaanisen histiosytoosin ennuste on hyvä.⁶ Osa tapauksista paranee itsestään. Koirat paranevat keskimäärin 10–162 (mediaani 45) vuorokaudessa.⁶ Syteemisen histiosytoosin ennuste on kohtalainen.⁶ Tautiin kuolee harvoin, mutta moni koira lopetetaan pitkäaikaislääkityksen ja relapsien vuoksi.^{6,7,11,12,36}

TAPAUKSELOSTUS

Yliopistolliseen Eläinsairaalaan tuotiin 1-vuotias lancashirenkar-

jakoirauros, jolla oli useita papulaarisia (kiinteitä, koholla olevia, halkaisijaltaan alle 1 cm:n ihovaurioita)³⁷ ja nodulaarisia (paikallisia kiinteitä halkaisijaltaan yli 1 cm:n kohoumia, jotka yleensä ulottuvat ihon syvempiin kerroksiin)³⁷ ihomuutoksia etujalassa, esinahassa, sidekalvolla ja selässä. Koira oli apea ja sillä oli ylähengitystieoireita. Koira oli rokotettu. Sille oli annettu sisäloishäätö säännöllisesti eikä se ollut matkustellut ulkomaille. Koira oli käynyt eläinlääkärissä samankaltaisten, mutta lievempien oireiden vuoksi jo aiemmin. Näillä käynneillä ihomuutoksista

TAULUKKO 2 TABLE

Koiran reaktiivisen histiosytoosin hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Drugs utilized in the treatment of canine histiocytic diseases.

Lääke Drug	Annos Dose
Atsatiopriini	0,8–2,5 mg/kg/vrk ¹⁰
Leffnomidi	2–4 mg/kg/vrk ³⁴
Niasiniamidi ja tetrasykliini	Molempia 250 mg 3 x päivässä < 10 kg koiralle tai 500 mg 3 x päivässä > 10 kg koiralle ^{31,32,35}
Prednisoni	0,5–2,5 mg/kg/vrk, ¹⁰ 2,25 mg/kg/vrk ³³
Siklosporiini	4 mg/kg/vrk, ¹⁰ 5–10 mg/kg/vrk, ³¹ 3 mg/kg 2 x päivässä ³³

oli jo otettu ohutneulanäytteet ja koepalat.

Eläinlääkärikäynnillä 7 viikkoa aiemmin todettiin esinahassa pieni, puhjennut, paiseenkaltainen vaurio, papulaarinen muutos vasemmassa etujalassa sekä selässä ja vasemmassa takajalassa suurentunut popliteaalinen imusolmuke. Selän, jalan ja esinahan papuloista sekä suurentuneesta imusolmukkeesta otettiin tällä käynnillä ohutneulanäytteet. Papuloista otetut ohutneulanäytteet viittasivat multifokaaliseen histiosyyttiseen prosessiin tai ihon lymfoomaan, mutta multifokaalista inflammatorista vastetta ei voitu patologin raportin mukaan sulkea pois. Imusolmukenäyte viittasi reaktiiviseen hyperplasiaan. Hoidoksi aloitettiin esinahan huuhtelut vesi-jodi-laimennoksella (10:1).

Kontrollikäynnillä 17 vuorokauden kuluttua esinahan alue oli turvonnut, punoittava ja kivulias. Vasemman etujalan papulaarinen muutos oli kasvanut nodulaariseksi. Se oli halkaisijaltaan 1,5 cm ja selän papula oli kooltaan 0,5 cm. Vilkkuluomi oli punoittava ja turvonnut. Muuten koira oli hyväkuntoinen. Veren kuvan arvot olivat viiterajoissa. Koirasta otettiin rau-

hoituksessa koepaloja: kaksi esinahan, kaksi vasemmasta etujalasta ja kaksi vilkkuluomesta. Hoito suunniteltiin aloitettavaksi koepalavastausten perusteella. Koira sai kipulääkettä ja deksametasonikloramfenikolisilmätippakuurin. Esinahan huuhteluita jatkettiin.

Yleistutkimuslöydökset

Tutkimushetkellä koira oli väsynyt. Se pärski ja niiskutteli. Koiran ihossa oli kivuliaita nodulaarisia muutoksia: vasemmassa etujalassa oli kaksi lähes karvatonta nodulaarista muutosta halkaisijaltaan 2,2 ja 1,7 cm (kuva 1), oikeassa lonkassa oli 1 cm:n kokoinen ja selässä 2 cm:n kokoinen nodulaarinen sekä esinahassa haavautunut papulaarinen muutos (kuva 2). Oikean silmän vilkkuluomi oli hypereminen ja turvonnut (kuva 3). Oikea sierain oli ahtautunut ja limakalvoltaan turvonnut. Kuononpäällinen oli turvonnut (kuva 4). Perifeeriset imusolmukkeet olivat suurentuneet. Ruumiinlämpö oli normaali.

Laboratorio- ja kuvantamislöydökset

Hematologiset ja seerumin kliiniskemialliset arvot olivat viiterajoissa

lievää hypoproteinemiaa lukuun ottamatta (proteiinipitoisuus 56 g/l, viitearvo 58–77 g/l). Koirasta otettiin lisäksi kystosenteesillä virtsanäyte, josta tutkittiin ominaispaino, liuskatesti ja sakka. Tulehdusmuutoksia ei todettu.

Rintaontelosta otettiin kolmesta suunnasta röntgenkuvat ja vatsaontelo tutkittiin ultraäänellä systeemisen histiosytoosin sekä kasvainten varalta. Röntgenkuviissa ei todettu näihin viittavia muutoksia. Ultraäänitutkimuksessa todettiin vatsaonteloimusalueiden olevan jonkin verran suurentuneita. Syyksi epäiltiin koiran nuorta ikää, inflammaatiota tai infektiota.

Diagnoosi

Esinahan nodulaarisesta muutoksesta otetussa koepalassa todettiin limakalvonalaisissa kudoksissa kohtalainen, pleomorfinen histiosyytti-infiltraatio sekä jonkin verran lymfosyyttejä ja neutrofiilejä. Jalan nodulaarisesta muutoksesta otetussa koepalassa todettiin samankaltaiset muutokset kuin esinahan nodulassa. Histiosyyttien tumat eivät olleet jakautuneet eikä muutos ulottunut epidermikseen. Löydökset viittasivat proliferatiiviseen histiosyyttiseen muutokseen, reaktiiviseen histiosytoosiin. Vilkkuluomen koepaloista todetut muutokset viittasivat follikulaariseen konjunktiviittiin. Reaktiivisen histiosytoosin eri muotoja ei erota toisistaan histopatologisen tutkimuksen perusteella. Yleisoireiden perusteella päädyttiin systeemiseen muotoon.

Hoito

Koiralle aloitettiin immunosuppressiivinen lääkitys: prednisoloni annoksella 1,6 mg/kg kahdesti päivässä (Prednisolon 5 mg, Leiras) ja siklosporiini annoksella 8 mg/kg kerran päivässä (Atopica vet 50 mg, Novartis). Oikeaan silmään aloitettiin hoito deksametasonia sisältävillä silmätippoilla (Oftan Dexta, Santen, tippa kolmesti päi-

vässä viikon, sitten tippa kahdesti päivässä kontrolliin asti). Nuolemissen estoon määrättiin kauluri.

Seuranta

2 viikon kuluttua koira oli edelleen apea, mutta hengitystieoireita ei enää todettu. Nodulat olivat lähes hävinneet, mutta esinahan pää oli edelleen hieman turvoksissa. Siklosporiinilääkitystä jatkettiin annoksella 8 mg/kg kerran päivässä. Prednisoloniannosta vähennettiin tasolle 1,6 mg/kg aamulla ja 0,8 mg/kg illalla. Alavatsalla todettiin lievä, pinnallinen ihotulehdus alueella, josta oli ajettu karvat ultraäänitutkimusta varten. Hoidoksi aloitettiin puhdistukset vesi-jodi-laimennoksella (10:1) päivittäin sekä fusidiini-kortisonigeeli (Fuciderm vet, Dechra) kahdesti vuorokaudessa viikon ajan.

2 viikon kuluttua nodulaariset muutokset ja pinnallinen ihotulehdus olivat parantuneet. Prednisoloniilääkitystä vähennettiin seuraavasti: 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 2 viikon ajan, sitten 0,8 mg/kg vuorokaudessa 2 viikkoa ja lopuksi 0,8 mg/kg joka toinen päivä. Kortisonilääkitys lopetettiin 2,5 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Siklosporiinia oli tarkoitus jatkaa ylläpitohoitona vielä useiden kuukausien ajan.

2,5 kuukauden kuluttua kortisonikuurin loppumisesta koiralle kehittyi nodulaarisia muutoksia selkään ja lapaan. Sille aloitettiin prednisoloni annoksella 0,8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Siklosporiinilääkitystä jatkettiin entisellä annoksella. Muutokset hävisivät 3 viikossa. Tällöin prednisoloniilääkitystä vähennettiin (0,8 mg/kg vuorokaudessa 2 viikkoa, sen jälkeen 0,4 mg/kg päivässä 3 viikkoa, sitten 0,4 mg/kg joka toinen päivä).

2 kuukauden kuluttua sairauden uusimisesta siklosporiiniannosta vähennettiin tasolle 4 mg/kg kerran päivässä. Reilun 8 kuu-



KUVA 4 FIGURE

Turvonnut kuononpäällinen.

Swollen top of the nose.

kauden kuluttua hoidon aloittamisesta siklosporiinihoitoa jatkettiin vain joka toinen päivä (4 mg/kg). Prednisoloniannos vähennettiin tasolle 0,2 mg/kg, kun hoidon aloittamisesta oli kulunut vuosi. Kortisoniannoksen vähentämisen jälkeen koiran korvanjuureen ilmestyi papulaarinen muutos. Koira sai suurempaa prednisoloniannosta (0,8 mg/kg päivässä) 3 päivää, jolloin oireet hävisivät. Kortisoniannos vähennettiin ensin tasolle 0,4 mg/kg päivässä ja 2,5 kuukauden kuluttua sairauden uusimisesta annostelussa siirryttiin joka toiseen päivään.

5 kuukauden kuluttua koiralla todettiin jälleen papulaarisia muutoksia. Siklosporiinilääkitys pidettiin ennallaan. Prednisoloniilääkitystä suurennettiin 3–5 päiväksi annokselle 0,8 mg/kg päivässä, kunnes papulaariset muutokset hävisivät. Tämän jälkeen jatkettiin annoksella 0,4 mg/kg joka toinen päivä.

POHDINTA

Histiosyyttisten sairauksien kirjo, vaihtelevat ennusteet ja nimitykset aiheuttavat sekavuutta. Yleensä itsestään paranevat histiosytoomat luokitellaan kasvainsairauksiin, mutta etäpesäkkeitä lähettävistä histiosytoomista käytetään huomaanpuolen nimitystä kutaaninen Langerhansinsoluhistiosytoosi.²⁻⁴ Ihmisillä todettava Langerhansinsoluhistiosytoosi käsittää laajan tautikirjon paikallismuodosta nopeasti etenevään systeemisairauteen.²⁻⁴ Levinnyt histiosyyttinen sarkooma taas on pahanlaatuinen kasvainsairaus, josta käytettiin aiemmin harhaanjohtavaa nimitystä maligni histiosytoosi,^{3,4,6,38} minkä saattoi sekoittaa reaktiiviseen histiosytoosiin.

Koiralla erittäin harvinainen pahanlaatuinen kasvainsairaus, maligni sidekudoshistiosytooma, on myös nimitykseltään harhaanjohtava. Oikeastaan kyseessä on ryhmä huonosti erilaistuneita,

monimuotoisia, fibroblasteista, histiosyyteistä, polygonaalista soluista ja monitumaisista jättisolusta koostuvia pehmytkudos-sarkoomia.^{39,40,41} Kasvainta esiintyy yleensä yksittäisenä jalassa.^{2,42} Se voi levitä paikallisesti ja lähettää etäpesäkkeitä.^{2,42} Kasvaimesta käytetään myös paremmin kuvaavaa nimeä anaplastinen jättisolusarkooma.

Histiosyyttisiä sairauksia on kuvattu koiralla,^{5,11-13} kissalla,^{43,44,45} naudalla,⁴⁶ apinalla,³⁰ porsaalla⁴⁷ ja ihmisellä.⁴⁸ Eri lajeilla sairaudet vaihtelevat.³ Esimerkiksi koiralla ei ole todettu kissalla tavattavia pulmonaarista Langerhansinsoluhistiosytoosia tai progressiivista histiosytoosia eikä kissalla ole todettu reaktiivista histiosytoosia tai kutaanista histiosytoomaa.³

Histiosyyttisiä sairauksia voi olla vaikea erottaa standardiparafiinileikkeillä muista lymfoproliferatiivisista kasvainsairauksista tai granulomatoottisista reaktiivisista sairauksista, joissa histiosyyttejä kertyy tulehduksen takia alueelle.³ Histiosytoomiin kertyy paranemisevaiheessa runsaasti lymfosyyttejä, joten paranemisen loppuvaiheessa histiosytooman voi sekoittaa nonepiteliotrooppiseen T-solulymfoomaan.^{3,49} Tulehtuneen kutaanisen nonepiteliotrooppisen T-solulymfooman voi sekoittaa kutaaniseen histiosytoosiin.^{3,49}

Histiosyyttisiä sairauksia tutkittaessa pyritään määrittelemään histiosyytin morfologiset ominaisuudet ja fenotyyppi, jotta makrofagit erotetaan dendriittisoluista ja eri dendriittisolut toisistaan.^{5,7} Tarkempaan diagnoosiin päästään tutkimalla tuoretta, kiinnittämättä solulevitettä tai nopeasti jäädytettyä kudospätkää, joista voidaan todeta useampia pinta-antigeneja kuin formaliinifiksoidusta näytteestä.^{5,7} Jäädytetyn näytteen lähettäminen on hankalampaa.⁷ Histiosyyttien alkuperää tutkivat immunohistokemialliset menetelmät ovat toistaiseksi ainoastaan

tutkimuskäytössä.⁵

Koiralla useimmat granulomatoottiset ja pyogranulomatoottiset ihovauriot ilmenevät papulaarisina, nodulaarisina tai plakkityyppisinä muutoksina.⁵⁰ Etiologian mukaan nämä jaotellaan: 1) infektiivisiin sairauksiin, joita aiheuttavat bakteerit, sienet, alkueläimet ja levät sekä 2) ei-infektiivisiin sairauksiin, joita aiheuttavat vierasesineet, endogeeninen materiaali (karvat, tali, keratiini, kalsiumsuolat, tyrosiinikiteet), parasiitit, granulomat (steriili granuloma-pyogranuloma-syndrooma, reaktiivinen histiosytoosi, juveniili steriili granulomatoosi dermatiitti-lymfadeniitti eli juveniili selluliitti), kutaaninen ksantooma ja sarkoidoosi.

Tapauksen koira ei ollut matkustellut, joten sienten, alkueläimien, levien ja harvinaisempien bakteerien, leishmanian ja mykobakteerien aiheuttamat tartunnat olivat epätodennäköisiä. Kudospätkästä on tosin vaikea erottaa leishmaniaa ja mykobakteereita edes erikoisvärjäyksellä.⁵⁰ Vierasesineet ja hyönteisenpistot olivat epätodennäköisiä maaliskuussa. Juveniilia steriiliä granulomatoosia dermatiittia tai lymfadeniittia esiintyy yleensä pennuilla. Tapausselostuksen potilaan todennäköisimmät erotusdiagnoosit, steriili granuloma-pyogranuloma-syndrooma, reaktiivinen histiosytoosi sekä kasvainsairaus, erotetaan histopatologisella tutkimuksella.

Lancashirenkarjakoiralla ei ole aiemmin raportoitu systeemistä histiosytoosia, mutta yksittäistapauksia on todettu muillakin kuin tyyppiroduilla. Koiran ikä, nodulaaristen muutosten sijainti sekä yleisoireet sopivat sairauteen.

Kutaaninen ja systeeminen histiosytoosi erotellaan levinneisyyden perusteella.¹⁰ Kutaaninen muoto voi myös edetä systeemiseksi.¹⁰ Nodulaaristen muutosten lisäksi voi esiintyä mikroskooppisia muutoksia, jolloin taudin levinneisyys selviää vasta patologin

tutkimuksissa.³ Tapauksen koiran pääteltiin sairastavan systeemistä muotoa yleisoireiden ja nodulaaristen muutosten laajan esiintymisen vuoksi. Tosin sidekalvosta otetusta koepalasta ei todettu histiosyyttejä eikä ahtautuneesta sieraimesta tai vatsaontelon suurentuneista imusolmukkeista otettu näytettä. Histopatologisella tutkimuksella ei siten saatu varmennettua, että tapauksen potilaan tauti oli systeemistä muotoa.

Reaktiiviseen histiosytoosiin hoidosta löytyy ainoastaan muutamia retrospektiivisiä tutkimuksia ja tapausselostuksia. Yhtään lääkeainetta ei ole rekisteröity sairauden hoitoon. Emme päätyneet usean kuukauden tetrasykliini-niasiiniamidihdistelmähoitoon,^{10,31,32} koska pitkä antibiootikuuri lisää bakteeriresistenssin riskiä.^{51,52} Siklosporiinia on käytetty sairauden hoitoon vaihtelevilla annoksilla.^{10,31,33} Siklosporiini on rekisteröity koirilla atopian hoitoon, missä sen suositusannos on 5 mg/kg (Pharmacia Fennica Veterinaria 2014). Reaktiiviseen histiosytoosiin käytetään immunosuppressiivista lääkitystä.^{6,10,31,33} Immunosuppressiivisessa käytössä siklosporiinia annostellaan yleensä vähintään atopian hoitoon rekisteröidyllä annoksella.^{53,54,55,56} Yleisoireiden takia päädyttiin suurempaan annokseen. Siklosporiinilääkityksellä voi kestää ainakin 2–3 viikkoa, ennen kuin oireet helpottavat.⁵⁷ Annosta saadaan vähentää ja vastetta nopeuttaa antamalla samalla glukokortikoidia.⁵⁷ Aloitimme potilaallamme kortisonihoidon yleisoireiden takia immunosuppressiivisella annoksella, kunnes oireet saatiin hallintaan. Sen jälkeen vähensimme kortisonilääkitystä asteittain. Ylläpitolääkkeenä pidettiin siklosporiinia. Relapseihin riitti anti-inflammatorinen kortisoniannos.

Reaktiivinen histiosytoosi, varsinkin sen kutaaninen muoto, voi olla luultua yleisempi, sillä koiraa, jonka ihon papulaarinen tai no-

dulaarinen muutos paranee itseksseen, ei ehkä tuoda eläinlääkärille tai koepalaa ei oteta. Tapauksen koirallakin todettiin jo puoli vuotta ennen diagnoosia tautiin sopivia nodulaarisia muutoksia sekä silmäoireita.

Systeemisen histiosytoosin hyvänlaatuisuudesta huolimatta moni omistaja päätyy eläimen eutanasiaan relapsien ja pitkäaikaislääkityksen takia.^{6,7,12,35} Syitä ei ole kirjallisuudessa tarkemmin määritelty, mutta todennäköisesti pitkäaikaislääkityksen sivuvaikutukset, lääkityksen vaiva ja hinta sekä toistuvat eläinlääkärikäynnit saavat omistajan kyllästymään sairauden hoitoon. On tärkeää kertoa omistajalle taudin luonteesta, lääkityksen vaiheista ja mahdollisista sivuvaikutuksista sekä sivuoireiden helpottumisesta ylläpitovaiheessa.

KIITOKSET

Kiitämme kaikkia potilaan hoitoon ja diagnostiikkaan osallistuneita henkilöitä.

LÄHDEKIRJALLISUUS

- Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood*. 1994;84:2840–53.
- Clifford CA, De Lorimier L-P, Fan TM, Garrett LD. Neoplastic and non-neoplastic tumors. Kirjassa: Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, toim. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 7. painos. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2013, 774–843.
- Moore PF. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Vet Pathol*. 2014;51:167–84.
- Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M ym. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:157–66.
- Affolter VK, Moore PF. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol*. 2002;39:74–83.
- Affolter VK, Moore PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:40–8.
- Coomer AR, Liptak JM. Canine histiocytic diseases. *Comp Cont Educ Pract Vet*. 2008;30:202–4, 208–16.
- Fulmer AK, Mauldin GE. Canine histiocytic neoplasia: An overview. *Can Vet J*. 2007;48: 1041–50.
- Moore PF, Affolter VK, Vernau W. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Vet Pathol*. 2006;43:632–45.
- Palmeiro BS, Morris DO, Goldschmidt H, Mauldin E. Cutaneous reactive histiocytosis in dogs: a retrospective evaluation of 32 cases. *Vet Dermatol*. 2007;18:332–40.
- Mays MB, Bergeron JA. Cutaneous histiocytosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;188:377–81.
- Moore PF. Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet Pathol*. 1984;21:554–63.
- Moore PF, Schrenzel MD, Affolter VK, Olivry T, Naydan D. Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis that express CD1 and specific beta(2)-integrin molecules. *Am J Pathol*. 1996;148:1699–708.
- Scott DW, Angarano DK, Suter MM. Systemic histiocytosis in two dogs. *Canine Pract*. 1987;14:7–12.
- Bender WM, Muller GH. Multiple, resolving cutaneous histiocytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1989;194:535–7.
- Nagata M, Hirata M, Ishida T, Hirata S, Nanko H. Progressive Langerhans' cell histiocytosis in a puppy. *Vet Dermatol*. 2000;11:241–6.
- Skorupski KA, Clifford CA, Paoloni MC, Lara-Garcia A, Barber L, Kent MS ym. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med*. 2007;21:121–6.
- Zavodovskaya R, Liao AT, Jones CL, Yip B, Chien MB, Moore PF ym. Evaluation of dysregulation of the receptor tyrosine kinases Kit, Flt3 and Met in histiocytic sarcomas of dogs. *Am J Vet Res*. 2006;67:633–41.
- Erich SA, Rutteman GR, Teske E. Causes of death and the impact of histiocytic sarcoma on the life expectancy of the Dutch population of Bernese mountain dogs and flat-coated retrievers. *Vet J*. 2013;198:678–83.
- Boerkamp KM, van der Kooij M, van Steenbeek FG, van Wolferen ME, Groot Koerkam MJ, van Leenen D ym. Gene expression profiling of histiocytic sarcoma in a canine model: the predisposed flat coated retriever dog. *PloS One* 2013;1:8.
- Dobson J. Breed predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/941275>
- Rassnick KM, Moore AS, Russell DS, Northrup NC, Kristal O, Bailey DB ym. Phase II, open label trial of single-agent CCNU in dogs, with previously untreated histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med*. 2010;24:1528–31.
- Rossi S, Gelain ME, Comazzi S. Disseminated histiocytic sarcoma with peripheral blood involvement in a Bernese Mountain dog. *Vet Clin Pathol*. 2009;38:126–30.
- Craig LE, Julian ME, Ferracone JD. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol*. 2002;39:66–73.
- Skorupski KA, Rodriguez CO, Krick EL, Clifford CA, Ward R, Kent MS. Long term survival in dogs with localized histiocytic sarcoma treated with CCNU as an adjuvant to local therapy. *Vet Comp Oncol*. 2009;7:139–44.
- Abadie J, He'dan B, Cadieu E, De Brito C, Devauchelle P, Bourgain C ym. Epidemiology, pathology and genetics of histiocytic sarcoma in the Bernese mountain dog breed. *J Hered*. 2009;100 Suppl 1:S19–27.
- Fidel J, Schiller I, Hauser B, Jausi Y, Rohrer-Bley C, Roos M ym. Histiocytic sarcomas in flat-coated retrievers: a summary of 37 cases (November 1998 – March 2005). *Vet Comp Oncol*. 2006;4:63–74.
- Allison RW, Brunker JD, Breshears MA, Avery AC, Moore PF, Affolter VK ym. Dendritic cell leukemia in a Golden Retriever. *Vet Clin Pathol*. 2008;37:190–7.
- Weiss DJ. Hemophagocytic syndrome in dogs: 24 cases (1996–2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2007;230:697–701.
- Cotroneo TM, Colby LA, Bergin IL. Hemophagocytic syndrome in a pancytopenic simian retrovirus-infected male rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol*. 2011;48:1138–43.
- Schwens C, Thom N, Moritz A. Reaktive und neoplastische histiozytäre Erkrankungen beim Hund. *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 2011;39:176–90.
- Cornegliani L, Gracis M, Ferro S, Vercelli A, Roccabianca P. Sublingual reactive histiocytosis in a dog. *J Vet Dent*. 2011;28:164–70.
- Pumphrey SA, Pizzirani S, Pirie CG, Sato AF, Buckley FI. Case report. Reactive histiocytosis of the orbit and posterior segment in a dog. *Vet Ophthalmol*. 2012;1:5.
- Cannon AG, Affolter VK, Patz J, Gregory CR, Moore PF. Leflunomide for the treatment of canine reactive histiocytosis. *Proceedings of the Fourth World Congress of Veterinary Dermatology, San Francisco (abstract)*. *Vet Dermatol*. 2000;11 Suppl 1:S29.
- White SP, Rosychuk RA, Reinke SI, Paradis M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1992;200:1497–500.

36. Paterson S, Boydell P, Pike R. Systemic histiocytosis in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract.* 1995;36:233–6.
37. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL, toim. Diagnostic methods. Kirjassa: Muller & Kirk's small animal dermatology. 7. painos. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2013, 57–107.
38. Moore PF, Rosin A. Malignant histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet Pathol.* 1986;23:1–10.
39. Kerlin RL, Hendrick MJ. Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog – convergent or divergent phenotypic differentiation? *Vet Pathol.* 1996;33:713–6.
40. Thoolen RJ, Vos JH, de Weger RA, van Unnik JA, Misdorp W ym. Malignant fibrous histiocytomas in dogs and cats: an immunohistochemical study. *Res Vet Sci.* 1992;53:198–204.
41. Ghibaudo G, Abramo F. Anaplastic and aggressive subcutaneous sarcoma in a seven-month-old dog. *J Small Anim Pract.* 2008;49:310–3.
42. Waters CB, Morrison WB, DeNicola DB, Widmer WR, White MR. Giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma in dogs: 10 cases (1986–1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1994;205:1420–4.
43. Affolter VK, Moore PF. Feline progressive histiocytosis. *Vet Pathol.* 2006;43:646–55.
44. Busch MD. Feline pulmonary Langerhans cell histiocytosis with multiorgan involvement. *Vet Pathol.* 2008;45:816–24.
45. Friedrichs KR, Young KM. Histiocytic sarcoma of macrophage origin in a cat: case report with a literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Vet Clin Pathol.* 2008;37:121–8.
46. Matsuda K, Nomoto H, Kawamura Y, Someya Y, Koiwa M, Taniyama H. Hemophagocytic histiocytic sarcoma in a Japanese black cow. *Vet Pathol.* 2010;47:339–42.
47. Helie P, Kiupel M, Drolet R. Congenital cutaneous histiocytosis in a piglet. *Vet Pathol.* 2008;45:816–24.
48. O'Laughlin S, Braverman M, Smith-Jefferies M, Buckley P. Macrophages (histiocytes) in various reactive and inflammatory conditions express different antigenic phenotypes. *Hum Pathol.* 1992;23:1410–8.
49. Moore PF, Affolter VK, Keller SM. Canine inflamed nonepithelioid cutaneous T-cell lymphoma: a diagnostic conundrum. *Vet Dermatol.* 2013;24:204–11.
50. Santoro D, Prisco M, Ciaramella P. Cutaneous sterile granulomas/pyogranulomas, leishmaniasis and mycobacterial infections. *J Small Anim Pract.* 2008;49:552–61.
51. Bryan J, Frank CA, Rohrbach BW, Burgette LJ, Cain CL, Bemis DA. Treatment outcome of dogs with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. *Vet Dermatol.* 2012;23:361–8.
52. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Kreienbrock L. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among dogs admitted to a small animal hospital. *Vet Microbiol.* 2011;150:191–7.
53. Forsythe P, Paterson S. Cyclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec.* 2014;174 Suppl 2:13–21.
54. Doust R, Griffiths LG, Sullivan M. Evaluation of once daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec.* 2003;152:225–9.
55. Lortz J, Favrot C, Mecklenburg L, Nett C, Rufenacht S, Seewald W ym. A multicentre placebo-controlled trial on the efficacy of oral cyclosporin A in the treatment of canine idiopathic sebaceous adenitis in comparison with conventional topical treatment. *Vet Dermatol.* 2010;21:593–601.
56. Rosenkrantz WS. Pemphigus: current therapy. *Vet Dermatol.* 2004;15:90–8.
57. Robson DC, Burton GG. Review. Cyclosporin applications in small animal dermatology. *Vet Dermatol.* 2003;14:1–9.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Lotta Pänkälä, ELL, yksityiseläinlääkäri, Animagi Apex, Kirkonkyläntie 15, 00700 Helsinki
lotta.pankala@animagi.fi

Artikkeli on osa Lotta Pänkälän pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkärin tutkintoa.

Karoliina Autio, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, Yliopistollinen eläinsairaala
Leena Saijonmaa-Koulumies, PhD, eläinlääketieteellisen dermatologian dosentti, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri. Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, kliinisen eläinlääketieteen laitos