

## **Huidafwijkingen bij de kat en de hond in het kader van paraneoplastische syndromen; beknopt overzicht aan de hand van vier casus**

*N.M. Meertens, K. Peperkamp, E. van Garderen  
Laboratorium voor Pathologie en Histologie,  
Gezondheidsdienst voor Dieren, Arnsbergstraat 7, 7418 EZ Deventer  
Corresponderend auteur: n.meertens@gddiergezondheid.nl*

**Paraneoplastische syndromen worden gedefinieerd als niet-neoplastische, maar aan neoplasie gerelateerde afwijkingen die verschijnen in een ander orgaan of weefsel dan waarin de veroorzakende neoplasie of de metastases hiervan voorkomt. Een paraneoplastisch syndroom kan eerder optreden dan de symptomen van de neoplasie zelf en kan aanwijzingen verschaffen omtrent de aard van de neoplasie. Het is dan ook belangrijk voor klinici en pathologen om bekend zijn met de klinische en histopathologische beelden, zodat een vroege diagnose gesteld kan worden van zowel de paraneoplastische laesie als de oorzakelijke neoplasie (1, 2). Bekende voorbeelden van paraneoplastische syndromen zijn onder andere het feminisatie syndroom in het kader van Sertoliceltumoren, hypercalcaemie bij aanwezigheid van lymfomen, adenocarcinomen van de anaalzakklier en hypoglycaemie in het kader van leiomyomen en leiomyosarcomen (1-3).**

Er zijn ook een aantal huidaandoeningen met een paraneoplastische achtergrond. Feline exfoliatieve dermatitis kan optreden in aanwezigheid van een thymoom (4-6). Deze huidlaesie is echter niet specifiek voor een thymoom, want deze kan ook optreden in afwezigheid van een lymfoom of andere nawijsbare oorzaak, zoals beschreven in 18 gevallen (7). Feline paraneoplastische alopecia treedt op in het kader van neoplasie van de lever of de galgangen (1, 8-10). Superficial necrolytic dermatitis, ook wel hepatocutaan syndroom of necrolytic migratory erythema genoemd, is een entiteit die gezien wordt bij metabole leveraandoeningen, bij endocriene pancreastumoren en komt vaker bij de hond (1, 11-14) dan bij de kat voor (1, 15-17).

Van deze drie, zich als huidprobleem manifesterende entiteiten wordt het klinisch beeld en de histopathologische veranderingen aan de hand van 4 casus (twee katten en twee honden) besproken.

### **Feline thymoom-geassocieerde exfoliatieve dermatitis**

Casus 1 is een vrouwelijke Europese korthaar, 14 jaar oud, werd gepresenteerd met kaalheid van de gehele romp, met korstvorming, schilfering en erytheem van de romp, nek, op de schouderbladen en lateraal op de poten, met minimale jeuk. Een éénmalige injectie met methylprednisolon (Moderin®) resulteerde niet in verbetering van de

laesies. Bij echografisch onderzoek werd hepatomegalie aangetroffen en mogelijk enkele haarden in de lever. Op basis van het klinisch beeld en de bevindingen was de differentieeldiagnose feline paraneoplastische alopecia, hepatocutaan syndroom, en allergische dermatitis. Huidbiopten werden genomen voor histopathologisch onderzoek.

Deze vertoonden een hyperplastische epidermis met acanthose, uitgebreide parakeratotische hyperkeratose, serocellulaire crustae met veel neutrofiële granulocyten en enkele intraepidermale pustels. Enkele keratinocyten in het stratum spinosum en stratum basale vertoonden single cell necrose; geringe hydropische degeneratie van basale keratinocyten in de epidermis (foto 4). Naast een milde lymfocyttaire interface ontsteking waren tevens enkele mestcellen, neutrofiële granulocyten, lymfocyten, eosinofiele granulocyten, enkele macrofagen met melaninepigment en enkele plasmacellen in de dermis aanwezig. Geconcludeerd werd dat er aanwijzingen waren voor een paraneoplastisch syndroom, mogelijk feline exfoliatieve dermatitis. De eigenaar wilde geen verder onderzoek en de kat werd geëuthanaseerd en ter sectie aangeboden.

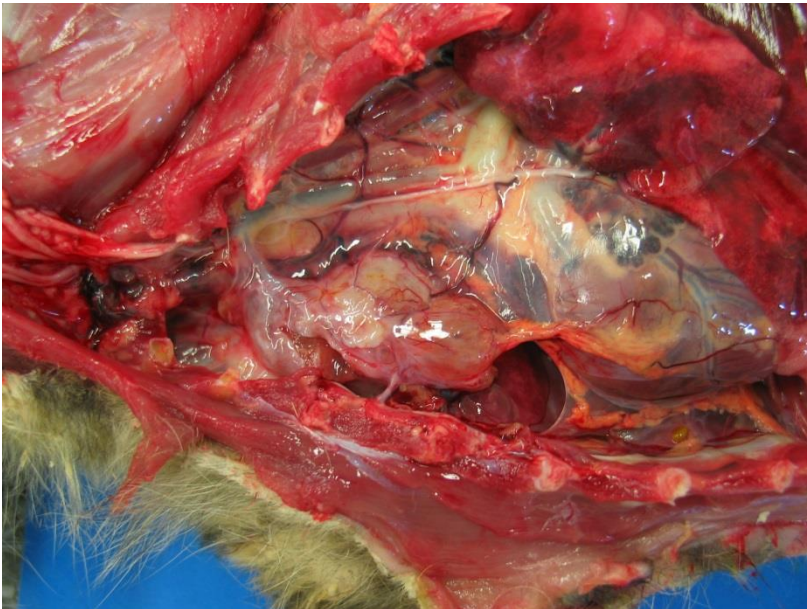
Macroscopisch was het dier cachectisch, met uitgebreide huidlaesies op de romp, zich uitbreidend over het dorsale gedeelte van de kop, tussen de oren en in mindere mate op de poten, met name dorsaal op de metacarpi (foto 1). De tenen en voetzooltjes waren niet afwijkend. De laesies bestonden uit grijze tot gelige, dikke crustae met name op de dorsale romp, alopecia en erytheem vooral ventraal op de buik (foto 2). In het voorste gedeelte van het mediastinum bevond zich een geelbruine solide en fijn cysteuze massa van 4 x 2.5 x 2 cm (foto 3). Microscopisch vertoonde de massa de kenmerken van een thymoom, bestaande uit een niet-neoplastische lymfocyttaire component gekenmerkt door kleine lymfocyten en verspreid aanwezige veldjes epitheliale tumorcellen met geringe anisokaryose en geringe aantallen mitosefiguren (foto 5). Daarnaast werd een geringe chronische lymphoplasmacellulaire pancreatitis, een geringe chronische neutrofiële cholangitis en een ouderdomshyperplasiehaard in de lever vastgesteld. De huid vertoonde vergelijkbare veranderingen als gezien in de biopten (foto 4). De overige organen vertoonden geen significante afwijkingen. De diagnose thymoom-gerelateerde feline exfoliatieve dermatitis werd hiermee bevestigd.

Het is bekend dat de huidlaesies van feline exfoliatieve dermatitis meestal in een eerder stadium optreden dan de directe symptomen van het onderliggend thymoom, indien deze aanwezig is (18, 19). Als eerste treden meestal niet-jeukende schilfering en mild erytheem in de huid op de kop, nek en oorschelpen. In een later stadium treedt generalisatie van de huidlaesies op, resulterend in progressieve alopecia. Bruin, wasachtig materiaal bestaande uit talg en keratine kan aanwezig zijn tussen de tenen, bij het nagelbed en in de oorschelpen. Ook korstvorming en ulceratie zijn mogelijk (1, 18, 19). In 1 geval waarin het thymoom chirurgisch was verwijderd, waren de huidafwijkingen volledig verdwenen

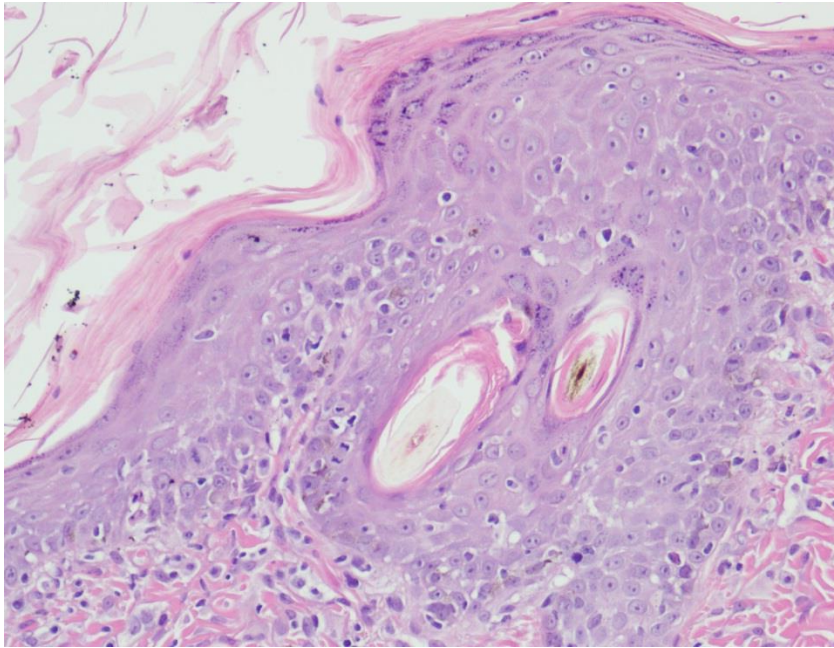
na 6 maanden (5). Feline exfoliatieve dermatitis kan ook voorkomen zonder aanwezig thymoom of andere nawijsbare oorzaak, zoals beschreven in 18 gevallen (7). In dergelijke gevallen vermoedt men dat in de thymus autoreactieve cytotoxische T-cellen die gericht tegen de keratinocyten zijn ontstaan, vergelijkbaar met graft-versus-host disease (7).



**Foto 1.** Grote grijzige tot gelige crustae op romp, alopecia en erytheem.



**Foto 2.** De thorax bevat een bruine massa in het voorste mediast (thymoom).



**Foto 3.** Histopathologie van de huid; geringe lymfocyttaire interface dermatitis, verspreid single cell necrose van keratinocyten, hydropische degeneratie van basale keratinocyten. (20x)

### **Feline paraneoplastische alopecia door een exocrien pancreascarcinoom**

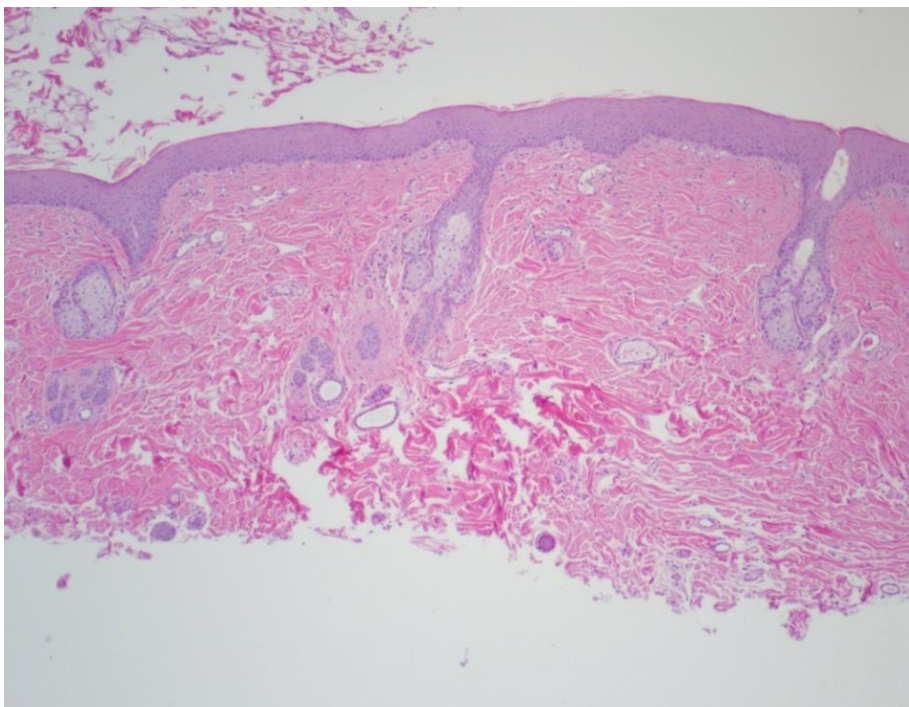
Casus 2: een vrouwelijke Europese korthaar, 12 jaar oud, werd gepresenteerd met uitgebreide alopecia, exfoliatie, ulceratie en ernstige jeuk. Bij het cytologische onderzoek van huidafkrabsels werden geen mijten, schimmels of gisten gevonden. Het dier werd behandeld met Itraconazol, nadat de behandelend dierenarts *Malassezia* gisten had aangetoond in afkrabsels.

Op verdenking van een paraneoplastische dermatose werd echografisch onderzoek verricht van de pancreas. In beide lobben van de pancreas waren meerdere massa's, tot 2 cm groot, aanwezig, die gebioteerd werden, evenals de huidlaesies. Deze huidbiopten vertoonden sterk atrofische, geminiaturiseerde haarfollikels in telogeen stadium, milde epidermale hyperplasie door acanthose (foto 6), soms een duidelijk dunnere stratum corneum, enkele crustae met kernpuin, bacteriën en een aantal *Malassezia* gisten (foto 7). De zweetklieren en talgklieren waren niet afwijkend. De twee biopten van het pancreasweefsel, alhoewel klein (ongeveer 1 mm groot) bevatten veldjes weinig gedifferentieerde epitheliale cellen, met anisokaryose en anisocytose en lokale differentiatie naar exocrien pancreasepitheel gekenmerkt door aanwezige cytoplasmatische zymogeengranula, duidend op een exocrien pancreascarcinoom (foto 8). Het beeld past bij feline paraneoplastische alopecie, hier veroorzaakt door een exocrien pancreascarcinoom. De patiënt werd behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur en itraconazole tegen secundaire bacteriële infectie en overgroei van



Malassezia gisten; de eigenaren besloten tot euthanasie, een week na de diagnose.

Interessant is de aanwezigheid van Malassezia-type gisten. Bij de kat dient men bij de aanwezigheid van significante aantallen gisten in het kader van multifocale of gegeneraliseerde huidlaesies te denken aan een onderliggende neoplasie. Het kwantificeren van Malassezia gisten door middel van histopathologisch onderzoek is echter niet erg betrouwbaar, omdat tijdens de verwerking van het huidbiopt tot weefselcoupe veel van de oorspronkelijk aanwezige gisten in het stratum corneum verloren gaan (16). Feline paraneoplastische alopecia wordt voornamelijk gezien bij oudere katten, gemiddeld 13 jaar oud, in associatie met pancreascarcinomen en in mindere mate, met galgang- en hepatocellulaire carcinomen (1, 8-10, 20-22). De klachten zijn meestal progressieve alopecia gedurende 2 weken tot 10 maanden, met gewichtsverlies en in variabele mate anorexie, braken, diarree en lethargie. De alopecia is symmetrisch en progressief, van ventrale buik tot kop en vooral de mediale zijden van de poten. De haren laten gemakkelijk los en de dunne en verminderd elastische huid vertoont een opvallend glanzend aspect. Ook de voetzooltjes zijn vaak afwijkend en pijnlijk; soms droog, crusteus en gefissureerd of juist erythemateus en vochtig (1). Pruritus kan worden veroorzaakt door Malassezia gist overgroei (1, 8, 16). In één geval, waarin een pancreascarcinoom chirurgisch was verwijderd, verdwenen de huidafwijkingen na 10 weken, maar recideerden na 8 weken, waarna metastasering van het carcinoom werd ontdekt (22).



**Foto 4.** diffuse atrofie (miniaturisatie) van de haarfollikels, epidermale hyperplasie (4x).

### **Superficial necrolytic dermatitis (hepatocutaan syndroom)**

Casus 3 is een 10 jaar oude gecastreerde Border Collie reu met hyperkeratose van de voetzooltjes aan alle extremiteiten (foto 9). Er is sprake van ulceratie op de overgang huid-zoelkussen, enkele crustae bij het oog en een ulceratieve laesie in de lies (foto 10). Anderhalf jaar geleden werd hij succesvol behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom in een sinus (chemotherapie met Carboplatin en Palladia®, tevens bestraling). Vanwege epilepsie is de hond langere tijd behandeld met phenobarbital; in 2013 is overgegaan op een behandeling met Pexion® (imepitoïne). Op echo vertoonde de lever een multinodulair aspect van het leverparenchym met vele kleine hypoechogene nodules waartussen hyperechogenere zones. Bloedonderzoek toont verhoogde leverenzymen (ALT 292, normaal 10-118 mg U/l; alkalische fosfatase 297, normaal 20-150 U/l), normocytair, normochrome anaemie (haematocriet 0.3 l/l) en hypoalbuminemie (19 mg/l).

Casus 4 is een 11 jaar oude intacte kruising reu met sinds een maand hyperkeratose en korstvorming van de zoelkussens, onwelriekende ontsteking tussen de tenen, pijn bij lopen en korstvorming op de neusspiegel. Bij echografisch onderzoek vertoonde de lever een verhoogde echogeniciteit. In het bloed zijn zowel alkalische fosfatase (1210, normaal tot 130) als GPT (267, normaal tot 113) verhoogd, glucose is normaal. De galzuren zijn normaal (7.3; normaal onder de 20). De hond vertoont anaemie (hematokriet 0.20) en trombocytopenie (19, normaal 117-460).

De huidbiopten van de laesies van beide dieren vertonen het klassieke rood-wit-blauw gelaagd aspect van de de epidermis. Dit kleurpatroon staat internationaal bekend als de "French flag" (zie foto's 11 en 12). De oppervlakkige laag is eosinofiel (rood) en bestaat uit parakeratotische hyperkeratose en korstvorming. Daaronder is een bleke witte laag bestaande uit keratinocyten met hydropische degeneratie in het stratum spinosum. De derde laag is basofiel (blauw) en bestaat uit hyperplastische basale keratinocyten. Op basis hiervan werd de diagnose superficial necrolytic dermatitis (synoniem hepatocutaan syndroom) gesteld. Ondanks het toevoegen van hoogwaardige eiwitten in de voeding (leverdieet en Zentonil®) verslechterde de conditie van de hond (casus 3). De huidlaesies breidden zich uit naar de laterale zijde van de ellebogen. Uiteindelijk werd 2 maanden na de diagnose besloten tot euthanasie. Een sectie werd niet verricht. Op basis van de tijdspanne tussen het beëindigen van de behandeling met Palladia® en Carboplatin, leek een causaal effect tussen de chemotherapie en het optreden van hepatoopathie en de huidlaesies niet waarschijnlijk. Een oorzakelijke samenhang tussen de langdurige behandeling met phenobarbital en de leverafwijkingen kon echter niet worden uitgesloten. Het toevoegen van hoogwaardige eiwitten aan het dieet en behandeling met NSAID (Metacam) gaf duidelijke verbetering van de huidlaesies van de hond (casus 4). Twee maanden na de diagnose kreeg de hond bloederige

diarree (mogelijke bijwerking van de pijnmedicatie), anorexie, kon niet meer lopen en werd geëuthanaseerd. Een sectie werd niet verricht. Superficial necrolytic dermatitis, ook wel hepatocutaan syndroom, necrolytic migratory erythema, of metabolic epidermal necrosis genoemd wordt bij de hond, in tegenstelling tot bij de mens, vaker geassocieerd met metabole leveraandoeningen (onder andere levercirrhose, chronische hepatopathie, al dan niet in associatie met diabetes mellitus) dan met endocriene pancreastumoren (1, 18, 23-25). De concentratie aan aminozuren is sterk verlaagd in het bloed (1, 11, 12, 23, 26) en vermoed wordt dat de huidlaesies worden veroorzaakt door dit tekort aan aminozuren (1, 11-14). De meeste dieren met een onderliggend metabool leverprobleem hebben een normocytair, normochrome, niet-regeneratieve anemie, vaak hyperglycaemie, verhoogde leverenzymen, met name serum alkalische fosfatase en alanine aminotransferase (ALT), vaak verhoogde postprandiale galzuren en een honingraat of "Swiss cheese pattern" aspect van de lever bij echografisch onderzoek (18). Dieren met onderliggende pancreatische tumoren vertonen meestal alleen hypoalbuminemie in het bloedonderzoek. De meeste pancreastumoren worden niet ontdekt bij echografisch onderzoek (1, 18). Verwijderen van de tumor geeft vaak tijdelijke verbetering van de huidlaesies, mogelijk omdat metastasering van glucagonomen, net als bij de mens, snel optreedt (18). Enkele gevallen zijn beschreven bij de kat, in het kader van pancreascarcinomen, chronische hepatopathie, en amyloïdose van de thymus (15-17, 27). De diagnose SND wordt gesteld door histopathologisch onderzoek van de huidlaesies. Met ondersteunende behandeling en het toedienen van extra essentiële aminozuren, onder andere aanwezig in eidooiers, kunnen de huidlaesies al dan niet tijdelijk verbeteren en de patiënt een enkele keer langere tijd overleven (13, 18).



**Foto 5.** De voetzolen vertonen ernstige hyperkeratose (en ulceraties bij de overgang huid-zoolkussen die niet zichtbaar zijn op de foto). (credit: A. Burm, AniCura Dierenziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen)

**Tabel 1.** Samenvatting van de kenmerken van de in dit artikel voorkomende paraneoplastische syndromen.

Naam paraneopl syndroom	Diersoorten	Geassocieerd met	Macroscopisch beeld	Microscopisch beeld
Feline exfoliatieve dermatitis	Kat; ook beschreven in een konijn.	Thymoom; ook gevallen bekend zonder thymoom	Progressief erytheem en schilfering, alopecie, korsten; vaak ook voetzooltjes	Celarme hydropische interface dermatitis
Feline paraneoplastische alopecia	Kat	Pancreascarcinoom >> galgangscarcinoom	Progressieve alopecia, makkelijk epileerbaar haar, glanzende huid, voetzooltjes kunnen afwijkend zijn	Folliculaire telogenisatie, miniaturisatie en atrofie; haarloze haarfollikels
Superficial necrolytic dermatitis	Hond >> kat; ook beschreven in een neushoorn	Chronische leveraandoeningen; soms glucagonoom; bij kat soms	Hyperkeratose van de voetzooltjes, alopecia, erosies met korstvorming op	Rood-wit-blauw ("French flag") aspect van epidermis veroorzaakt door



		amyloidose van de pancreas	drukpunten, mucocutane overgangen, voetzooltjes	hyperkeratose, intracellulair oedeem en proliferatie van de basaallaag van de epidermis
--	--	----------------------------	---	---

## Dankbetuiging

Graag willen we Annette Burm van AniCura Dierenkliniek Zeeuws-Vlaanderen, Jean-Paul Nettesheim en Marjanne Beiboer-Berendsen van DAP Zuidhoorn, Ruud van Roemburg destijds werkzaam bij DK Emmeloord en David Walkers van North Down Specialist Referrals, Bletchingley, UK, bedanken voor het insturen van weefsel voor histopathologisch onderzoek en het verstrekken van informatie over het klinische verloop.

## Literatuur

1. Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Veterinary Dermatology*. 2003;14(6):279-96.
2. Meuten DJ. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Meuten DJ, editor: Wiley Blackwell; 2017. 989 p.
3. McCullen JMB, Matthew. An Overview of Molecular Cancer Pathogenesis, Prognosis and Diagnosis. In: Meuten DJ, editor. *Tumors in Domestic Animals*. 5 ed. Ames, Iowa: Wiley, Blackwell; 2017. p. 1-26.
4. Godfrey DR. Dermatitis and associated systemic signs in a cat with thymoma and recently treated with an imidacloprid preparation. *Journal of Small Animal Practice*. 1999;40(7):333-7.
5. Hijfte MAF-V, Curtis CF, White RN. Resolution of exfoliative dermatitis and Malassezia pachydermatis overgrowth in a cat after surgical thymoma resection. *Journal of Small Animal Practice*. 1997;38(10):451-4.
6. Rottenberg S, von Tscherner C, Roosje PJ. Thymoma-associated Exfoliative Dermatitis in Cats. *Veterinary Pathology Online*. 2004;41(4):429-33.
7. Linek M, Rüfenacht S, Brachelente C, von Tscherner C, Favrot C, Wilhelm S, et al. Nonthymoma-associated exfoliative dermatitis in 18 cats. *Veterinary Dermatology*. 2015;26(1):40-e13.
8. Godfrey DR. A case of feline paraneoplastic alopecia with secondary Malassezia-associated dermatitis. *Journal of Small Animal Practice*. 1998;39(8):394-6.
9. Marconato L, Albanese F, Viacava P, Marchetti V, Abramo F. Paraneoplastic alopecia associated with hepatocellular carcinoma in a cat. *Veterinary Dermatology*. 2007;18(4):267-71.
10. Pascal-Tenorio A, Olivry T, Gross TL, Atlee BA, Ihrke PJ. Paraneoplastic alopecia associated with internal malignancies in the cat. *Veterinary Dermatology*. 1997;8(1):47-52.
11. Allenspach K, Arnold P, Gnus T, Hauser B, Wolff C, Eberle C, et al. Glucagon-producing neuroendocrine tumour associated with hypoaminoacidaemia and skin lesions. *Journal of Small Animal Practice*. 2000;41(9):402-6.
12. Cave TA, Evans H, Hargreaves J, Blunden AS. Metabolic epidermal necrosis in a dog associated with pancreatic adenocarcinoma, hyperglucagonaemia, hyperinsulinaemia and hypoaminoacidaemia. *Journal of Small Animal Practice*. 2007;48(9):522-6.
13. Hill PB, Auxilia ST, Munro E, Genovese L, Silkstone MA, Kirby B. Resolution of skin lesions and long-term survival in a dog with superficial necrolytic dermatitis and liver cirrhosis. *Journal of Small Animal Practice*. 2000;41(11):519-23.

14. Torres S, Johnson K, McKeever P, Hardy R. Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic endocrine tumour in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 1997;38(6):246-50.
15. Godfrey DR, Rest JR. Suspected necrolytic migratory erythema associated with chronic hepatopathy in a cat. *Journal of Small Animal Practice*. 2000;41(7):324-8.
16. Mauldin EA, Morris DO, Goldschmidt MH. Retrospective study: the presence of *Malassezia* in feline skin biopsies. A clinicopathological study. *Veterinary Dermatology*. 2002;13(1):7-14.
17. Patel A, Whitbread TJ, McNeil PE. A case of metabolic epidermal necrosis in a cat. *Veterinary Dermatology*. 1996;7(4):221-5.
18. Muller GK, Robert. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed: Elsevier; 2013. 938 p.
19. Gross T.L. IPJ, Walder E.J., Affolter V.K. Interface Diseases of the Dermal-Epidermal Junction. In: T.L. G, editor. *Skin Diseases of the Dog and Cat, Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 1. 2nd ed: Blackwell Science; 2005. p. 68-70.
20. Luer Rvd, Ingh Tvd, Hoe Nv. Een kat met paraneoplastische alopecia. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*. 2008;133(5):2.
21. Sharpe SJ, Meadows RL, Senter DA, Kuroki K. Pathology in practice. Liver malignancy and paraneoplastic alopecia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2014;244(11):1265-7.
22. Tasker S, Griffon DJ, Nuttall TJ, Hill PB. Resolution of paraneoplastic alopecia following surgical removal of a pancreatic carcinoma in a cat. *The Journal of small animal practice*. 1999;40(1):16-9.
23. Gross T.L. IPJ, Walder E.J., Affolter V.K. Necrotizing Diseases of the Epidermis. In: T.L. G, editor. *Skin Diseases of the Dog and Cat, Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2nd ed: Blackwell Science; 2005. p. 86-91.
24. Asakawa MG, Cullen JM, Linder KE. Necrolytic migratory erythema associated with a glucagon-producing primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a cat. *Veterinary Dermatology*. 2013;24(4):466-e110.
25. Gross TL, O'Brien TD, Davies AP, Long RE. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990;197(12):1619-22.
26. Outerbridge CAM, S.L.; Rogers, Q.R. Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2002;13:177-86.
27. Day MJ. Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1997;38(9):393-403.