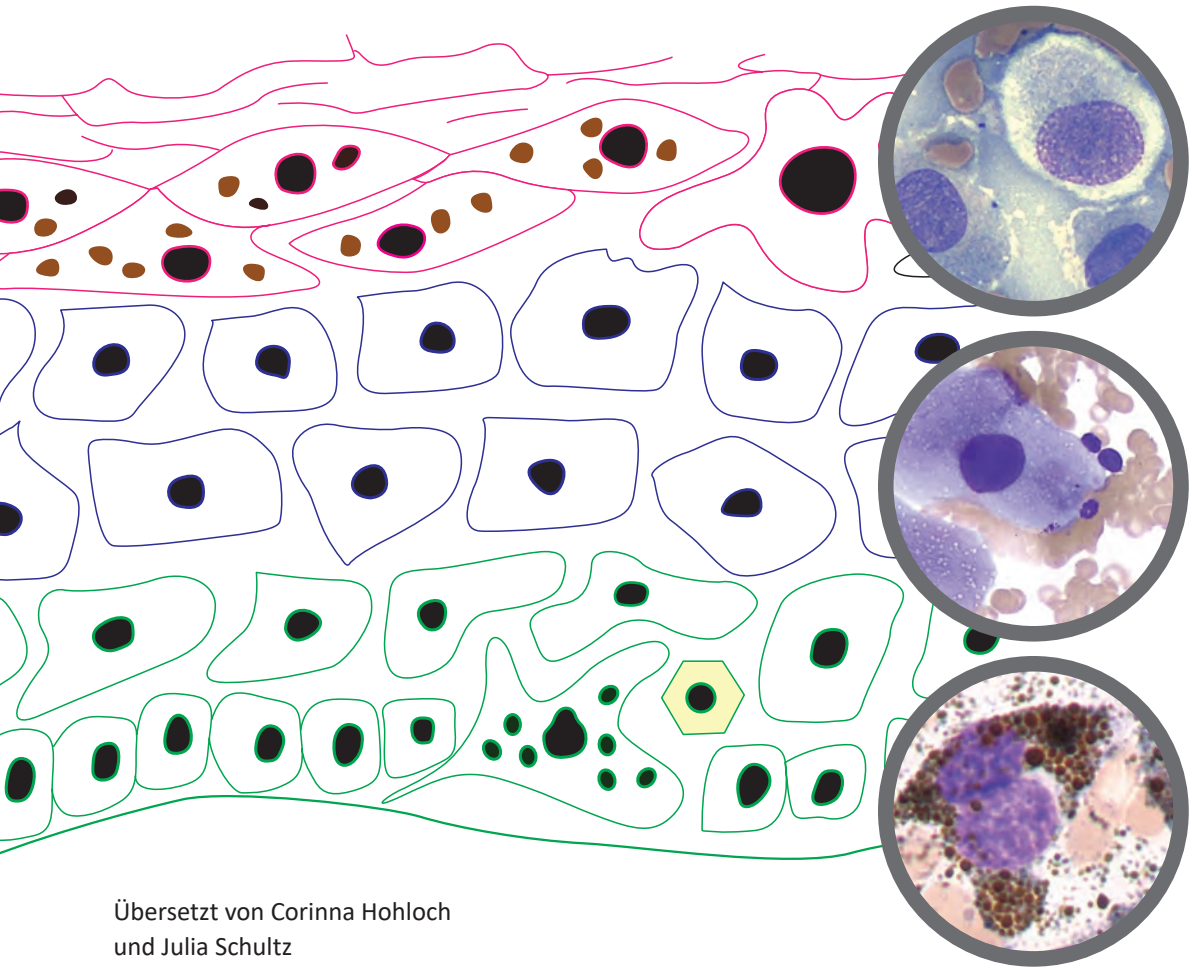
LABOKLIN
LABOR FÜR KLINISCHE DIAGNOSTIK GMBH & CO. KG

Francesco Cian und Paola Monti

Zytologie der Haut und Unterhaut

DIFFERENTIALDIAGNOSEN BEIM KLEINTIER



Übersetzt von Corinna Hohloch
und Julia Schultz

Inhaltsverzeichnis

Die Autoren

Vorworte

Teil 1: GRUNDLAGEN DER ZYTOLOGIE

1. Leitfaden für die Auswahl und korrekte Handhabung des Mikroskops 3

1.1 Die Wahl des Händlers 3
1.2 Teile des Mikroskops 4
1.3 Einstellen des Mikroskops 8
1.4 Instandhaltung des Mikroskops 10
1.5 Fotografieren des mikroskopischen Bildes 10

2. Gewinnung, Herstellung und Färbung zytologischer Präparate 12

2.1 Material 12
2.2 Probengewinnung 12
2.3 Methoden der Präparateherstellung 14
2.4 Färbung der Ausstriche 16

3. Leitfaden für die Untersuchung eines zytologischen Ausstriches 17

3.1 Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Untersuchung und Befundung von Ausstrichen . . . 18
3.2 Interpretation des zytologischen Befundes 23

4. Zytologische Malignitätskriterien 24

4.1 Allgemeine Malignitätskriterien 24
4.2 Malignitätskriterien des Kerns 25
4.3 Malignitätskriterien des Zytoplasmas 26

Teil 2: ZYTOLOGIE DER HAUT UND UNTERHAUT

5. Anatomie der Haut und Unterhaut 29

5.1 Die wichtigsten Strukturen der Haut und Unterhaut 29
5.2 Zelltypen, die häufig bei der Zytologie gefunden werden 31

6. Entzündliche Läsionen 33

6.1 Neutrophile Entzündung 34
6.2 Makrophagen-dominierte Entzündung 37
6.3 Eosinophile Entzündung 40
6.4 Lymphozytäre Entzündung 43
6.5 Durch Infektionserreger ausgelöste Entzündungen 45

6.6 Pannikulitis 48
6.7 Xanthom 50
6.8 Injektions- und Fremdkörperreaktion 52
6.9 Pemphigus foliaceus 55

7. Zysten, tumorartige Läsionen und Reaktionen auf Gewebsschäden 57

7.1 Haarfollikelzysten 57
7.2 Schweißdrüsen-/apokrine Zyste 61
7.3 Fibroadnexales Hamartom 62
7.4 Hämatom und Hämorrhagie 64
7.5 Nekrose 67
7.6 Kalzinose 70
7.7 Granulationsgewebe 73
7.8 Noduläre Fasziitis 76

8. Epitheliale Tumore 78

8.1 Tumore ohne squamöse oder adnexale Differenzierung 80
Basalzelltumor und Basalzellkarzinom 80
8.2 Epidermale Tumore 82
Papillom 82
Plattenepithelkarzinom 84
8.3 Haarfollikeltumore 89
Trichoblastom 89
Trichoepitheliom 93
Infundibuläres keratinisierendes Akanthom (Hund) 96
Pilomatrixom 99
8.4 Talgdrüsentumore 102
Adenom, Epitheliom und Karzinom der Talgdrüsen 102
Adenom, Epitheliom und Karzinom der Perianaldrüsen (Hund) 106
8.5 Tumore der apokrinen Drüsen 110
Adenom und Karzinom der Schweißdrüsen 110
Adenom und Karzinom der Zeruminaldrüsen 114
Analbeutelkarzinom 117
8.6 Adnexales Karzinom vom „Clear-cell"-Typ 122
8.7 Merkelzelltumor 124
8.8 Diagnostische Algorithmen 126

9. Mesenchymale Tumore und andere Neoplasien 127

9.1 Mesenchymale Tumore 129
Fibrom und Fibrosarkom 129
Myxom und Myxosarkom 133
Keloidales Fibrom und keloidales Fibrosarkom. 135
Perivaskuläre Tumore 137
Lipom 141
Liposarkom 143
Hämangiom 146
Hämangiosarkom 148
Anaplastisches Sarkom mit Riesenzellen und pleomorphes Sarkom 152
Injektions-assoziierte Sarkome 155
Rhabdomyom und Rhabdomyosarkom 157
9.2 Histiozytäre Tumore 160
Histiozytäres Sarkom 160
Feline progressive Histiozytose 163
Weitere histiozytäre Erkrankungen des Hundes 166
9.3 Melanozytäre Tumore 169

10. Rundzelltumore. 173

10.1 Kaniner Mastzelltumor 174
10.2 Feliner Mastzelltumor. 180
10.3 Kutanes Histiozytom (Hund) 184
10.4 Plasmazelltumor. 187
10.5 Übertragbarer venerischer Tumor 191
10.6 Kutanes Lymphom. 193

11. Metastasen 198

12. Leseempfehlungen und Literaturhinweise 200

Die Autoren

Francesco Cian DVM, DipECVCP, FRCPath, MRCVS
E-Mail: francesco.cian@hotmail.it

Francesco Cian studierte Tiermedizin an der Universität Padua (Italien). Er schloss das Studium 2006 ab und war in den folgenden vier Jahren in der Kleintierpraxis tätig. Im Jahr 2010 begann er an der University of Cambridge die Residency für klinische Pathologie. Seit 2013 ist er Diplomate des ECVCP und FRCPath, im selben Jahr nahm er seine Tätigkeit als Leiter der klinischen Pathologie des Animal Health Trust (AHT) auf. Seit 2015 arbeitet er bei Battlab (LABOKLIN).
Sein besonderes Interesse gilt den lymphoproliferativen Erkrankungen bei Hund und Katze sowie der Durchflusszytometrie.
Er ist Mitglied des Komitees für zytologische Untersuchungen des European College of Veterinary Clinical Pathology (ECVCP) und Autor zahlreicher Veröffentlichungen in Zeitschriften mit Peer-review-Verfahren. Er war als Co-Autor mit Paola Monti am Kapitel Zytologie der dritten Ausgabe des BSAVA Manual of Veterinary Clinical Pathology beteiligt und ist Editor der zweiten Ausgabe von Veterinary Cytology: Dog, Cat, Horse and Cow: Self-Assessment Color Review (CRC Press).

Paola Monti DVM, MSc, FRCPath, DipACVP (Clinical Pathology), MRCVS
E-Mail: paolamonti@hotmail.com

Paola Monti studierte Tiermedizin an der Universität Bologna (Italien) und schloss das Studium 2002 ab. 2005 zog sie nach Großbritannien, wo sie zunächst fünf Jahre als Kleintierpraktikerin arbeitete. 2008 begann sie an der Universität Cambridge ein vom Royal College of Veterinary Surgeons (RCVS) unterstütztes Residency-Programm für klinische Pathologie. Dieses schloss sie sowohl mit dem ACVP und dem FRCPath Diplom in klinischer Pathologie ab. 2015 erhielt sie den RCVS Specialist Status für klinische Pathologie.
Seit 2012 ist Paola bei DWR Diagnostic als klinische Pathologin tätig. Ihre Interessensschwerpunkte sind Zytologie und Qualitätsmanagement im Labor. Sie ist Prüferin des Royal College of Pathologists (RCPath), Autorin mehrerer Veröffentlichungen in Zeitschriften mit Peer-review-Verfahren und Co-Autorin der Kapitel zu Zytologie und Qualitätssicherung der dritten Ausgabe des BSAVA Manual of Veterinary Clinical Pathology.

Vorwort

Da ich mit den beiden Autoren, international anerkannten klinischen Veterinärpathologen, zusammengearbeitet habe, kann ich ihre unglaubliche Leidenschaft für die Zytologie, ihren ständigen Wissensdurst und ihre Liebe zum Detail bezeugen. Dank all dieser Qualitäten und der umfassenden Erfahrung der Autoren im Bereich der Diagnostik können die Leser von einem Buch profitieren, das sowohl als geschriebener Text als auch als Atlas konzipiert ist und einen aktuellen Leitfaden für die zytologische Diagnose von Erkrankungen der Haut und der Unterhaut bei Kleintieren bietet. Den Autoren gelang es ganz hervorragend, ihr umfangreiches Wissen auf diesem Gebiet mit praktischer Kompetenz zu verbinden, dabei einen Rückblick auf ihre eigene Arbeit zu werfen und sämtliche Informationen in einem leserfreundlichen und anschaulichen Format zusammenzuführen.

Das Buch gliedert sich in zwei Teile. Der erste Teil bietet allgemeine Informationen darüber, wie ein zytologisches Präparat herzustellen und zu untersuchen ist – unverzichtbare Informationen für Studenten, praktische Tierärzte und Residents, die sich zum ersten Mal mit der Zytologie von Haut und Unterhaut befassen. Dieser erste Teil des Buches enthält auch ein Kapitel über die Auswahl und Handhabung eines Mikroskops. Es wurde in Zusammenarbeit mit Ian Baldwin geschrieben, Vertriebsleiter eines Mikroskop-Herstellers und Experte auf diesem Gebiet.
Der zweite Teil des Buches beschreibt die aus zytologischer Sicht wichtigsten Erkrankungen der Haut und Unterhaut bei Hund und Katze. Ich bin mir sicher, dass er sich als wertvolles Hilfsmittel für klinische Pathologen erweisen wird, auch für erfahrene Diagnostiker. Die Erkrankungen sind verständlich und ausführlich dargestellt. Dabei werden das verbesserte Verständnis der Pathogenese und der anatomischen Struktur des Ursprungs der Läsion berücksichtigt, zudem die aktuellste Terminologie sowie Klassifikationsschemata verwendet.

In zweiten Teil des Buches wird großer Wert auf die Beschreibung der zellulären Morphologie gelegt, was von über 100 Originalbildern unterstützt wird, und auf die Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen Krankheiten – als Grundlage für eine korrekte zytologische Interpretation und die Erarbeitung einer Differentialdiagnose. Der Text enthält außerdem Details zu der Inzidenz der Erkrankungen, dem klinischen Bild und dem biologischen Verhalten, sodass die Informationen zu einem großartigen Werkzeug werden, das dem Diagnostiker für das Erstellen von Befunden zur Verfügung steht.

Abschließend ist zu sagen, dass dieses Buch ein ausgezeichnetes Nachschlagewerk für all diejenigen ist, die ein Interesse daran haben, die Zytologie der Haut und Unterhaut bei Hund und Katze zu verstehen, zu interpretieren und zu befunden.

Roberta Rasotto
DVM, PhD, Dipl.ECVP, MRCVS
EBVS® and RCVS Specialist in Veterinary Pathology

Vorwort

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

vor Ihnen liegt die deutsche Ausgabe des Zytologie-Buches von Francesco Cian und Paola Monti. Wir von Laboklin freuen uns sehr, Ihnen dieses im englischsprachigen Raum so beliebte Buch jetzt auch in deutscher Sprache zugänglich machen zu können. Die Kolleginnen Julia Schultz und Corinna Hohloch hatten schon den Atlas der morphologischen Zellbestimmung von Lorenzo Ressel ins Deutsche übersetzt. Jetzt haben sie sich der Zytologie von Haut und Unterhaut von Cian und Monti angenommen, einem Standardwerk in englischer Sprache. Das Team aus deutscher erfahrener Pathologin, Tierärztin und Übersetzerin und dem englischsprachigen Autor Francesco Cian hat sich gekannt und gerne zusammengearbeitet. Und genau das merkt man der deutschen Ausgabe auch an: Sie halten nicht nur einfach eine Übersetzung in den Händen, sondern ein Zusammenspiel von Autor und Übersetzerinnen, von dem der Autor selbst sagt, es sei in seinen Augen bezüglich der Übersichtlichkeit sogar eine Verbesserung des Originals.

Das Buch gibt dem Leser einen Überblick über die häufigsten Erkrankungen von Haut und Unterhaut mit reich bebilderten zytologischen Identifikationshinweisen wie auch ausführlich dargestellten Algorithmen zur Abarbeitung der jeweiligen Differentialdiagnosen sowie dem klinischen Hintergrund der Diagnosen. Separate Kapitel beschäftigen sich mit der korrekten Handhabung des Mikroskops und geben praktische Tipps zur Herstellung von Präparaten. Es ist damit ein wertvolles Hilfsmittel für alle, die sich der Diagnostik von Hautveränderungen bei Hund und Katze widmen wollen. Sei es der Kliniker mit Zytologiekenntnissen, der Tiermedizinstudent oder der klinische Pathologe im Labor. Francesco Cian, ein ECVCP-Diplomate, ist langjährig in einem Diagnostiklabor mit Veterinärzytologie beschäftigt. Mit großer Leidenschaft führt er seit Jahren Fortbildungskurse durch, die sich durch sehr praktische Hilfen für die Teilnehmer auszeichnen. Die Kombination beider Fähigkeiten, die des erfahrenen Diagnostikers wie auch die des didaktisch erfahrenen Kollegens, sowie die Co-Autorenschaft mit Paola Monti, einer auf dem Gebiet der Zytologie gleichermaßen versierten Kollegin: Dies alles macht das vorliegende Werk zu einem Standardwerk.

Dr. Elisabeth Müller
Fachtierärztin für Mikrobiologie
Geschäftsführerin Laboklin GmbH & Co. KG

3 Leitfaden für die Untersuchung eines zytologischen Ausstriches

Ein strukturiertes Vorgehen bei der Untersuchung von Ausstrichen wird als essenziell angesehen, um die zytologische Probe korrekt zu beurteilen und um das Risiko zu minimieren, wichtige Details zu übersehen. Eine mangelhafte und oberflächliche Untersuchungstechnik kann zu falschen Diagnosen und damit auch zu falschen klinischen Entscheidungen führen. Deshalb sollte die zytologische Untersuchung systematisch durchgeführt werden und jedes Mal demselben Untersuchungsschema folgen.
Ganz allgemein hängt die Genauigkeit der zytologischen Untersuchung sehr stark von der Qualität des Präparats ab, dazu gehören die Zellularität des Probenmaterials, der Zellerhalt und die Qualität der Färbung.

Faktoren, die die Qualität zytologischer Präparate beeinflussen und zu einer nicht-diagnostischen Probe führen können:

» Ungeeignete Probenahmetechnik oder Anfertigung des Ausstriches.
» Zu starker Unterdruck.
» Ausstreichen mit zu hohem Druck.
» Hämorrhagische Läsionen.
» Aspiration aus dem nekrotischen Zentrum.
» Läsionen, deren Zellen schlecht abschilfern (z. B. Läsionen mit sehr viel kollagenem Stroma).
» Färbeartefakte.
» Unzureichende Färbung aufgrund fehlerhafter Durchführung oder zu alter Färbelösung.
» Kontamination der Probe mit Gleitmittel oder Ultraschallgel.
» Kontakt der unfixierten Präparate mit Formalindämpfen.

Enthält das Probenmaterial keine oder hauptsächlich beschädigte Zellen, die kein eindeutiges und abgrenzbares Zytoplasma aufweisen (z. B. „bloße/nackte Kerne“), kann dies die Auswertung unmöglich machen. In diesem Fall sollte eine erneute Probenentnahme empfohlen werden. Eine zytologische Diagnose zu stellen kann ebenfalls dann ausgeschlossen sein, wenn die Probe zwar eine ausreichende Menge an intakten Zellen enthält, aber die Qualität der Färbung schlecht ist.

© Francesco Cian und Paola Monti 2019. Differential Diagnosis in Small Animal Cytology (F. Cian und P. Monti)

3.1 Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Untersuchung und Befundung von Ausstrichen

1. Schritt: Niedrige Vergrößerung (4x, 10x, 20x)

Zunächst sollten Ausstriche bei niedriger Vergrößerung durchgemustert werden, um einen Eindruck der Zellularität und des Zellerhalts zu gewinnen. Es ist wichtig, den Ausstrich komplett durchzumustern, auch die Randbereiche.
Während der Untersuchung eines Ausstriches bei geringer Vergrößerung sollte man sich folgende Fragen stellen:

- Entspricht die Zellularität der Probenart und der Technik der Probengewinnung? Sind genug Zellen vorhanden, um eine Diagnose stellen zu können?
- Sind die Zellen ausreichend gefärbt und gut erhalten?
- Ist nicht zelluläres Material im Hintergrund des Präparats vorhanden, das von Bedeutung sein könnte, z. B. Matrix, Zytoplasma-Fragmente („lymphoglandular bodies“) etc.?
- Liegt eine morphologisch einheitliche oder eine gemischte Population kernhaltiger Zellen vor? Sind diese gleichmäßig im gesamten Ausstrich verteilt?
- Ist eine typische Zellanordnung erkennbar?
- Welche Zelltypen sind vorhanden (z. B. Entzündungszellen, gewebsspezifische Zellen oder eine Mischung aus beiden)?

2. Schritt: Höhere Vergrößerung (40x, 50x, 100x)

Eine höhere Vergrößerung erlaubt die genauere Untersuchung der zellmorphologischen Details.

- **Entzündungszellen**
  Ein entzündlicher Prozess sollte anhand des vorherrschenden Zelltyps/der vorherrschenden Zelltypen klassifiziert werden. Dabei sollte die Morphologie der Entzündungszellen gründlich darauf untersucht werden, ob sich erhebliche Abweichungen wie degenerative Veränderungen der neutrophilen Granulozyten, phagozytotische Aktivität der Makrophagen usw. finden lassen.

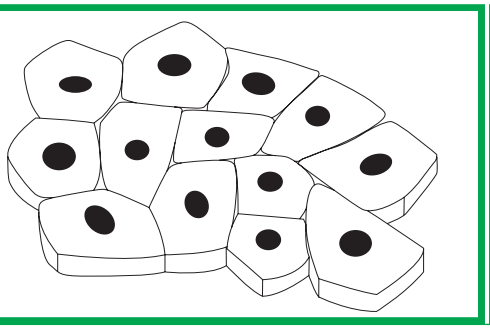
- **Infektionserreger**
  Erscheint es angezeigt, sollte der Ausstrich sorgfältig nach Infektionserregern (Bakterien, Pilze, Protozoen etc.) durchsucht werden. Bakterien finden sich normalerweise im Hintergrund des Präparats und/oder nach Phagozytose in den neutrophilen Granulozyten. Pilze und Hefen sind üblicherweise im Hintergrund zu sehen, umgeben von Entzündungszellen, oder in Makrophagen. Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion und wenn das Aspirat extrem zellreich ist verbergen sich die Hyphen meistens zwischen den Entzündungszellen, in den zellreichsten Bereichen des Ausstriches. Protozoen sind hauptsächlich in den Makrophagen sichtbar.

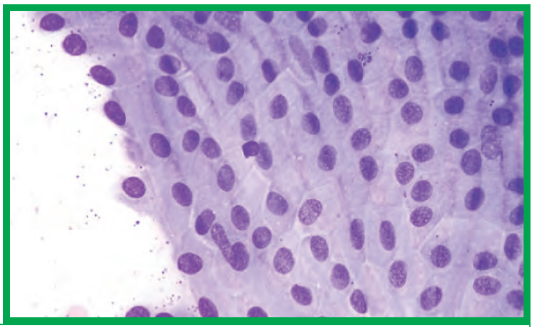
- **Gewebsspezifische Zellen**
  Basierend auf Zellanordnung und Morphologie können Zellen in epithelial, mesenchymal oder Rundzellen eingeteilt werden.

Beim Erstellen des zytologischen Befundes sollten die Form und Anordnung der Zellen, die Kernmorphologie sowie die Zytoplasmamerkmale beschrieben werden.

› **Morphologie des Zelltyps und Zellanordnung:**

- **EPITHELZELLEN**
  - Form: isoprismatisch, polygonal, hochprismatisch.
  - Anordnung: Die Zellen schilfern häufig in Verbänden ab. Deren Architektur variiert, je nach beprobtem Gewebe, s. Abbildung 3.1.





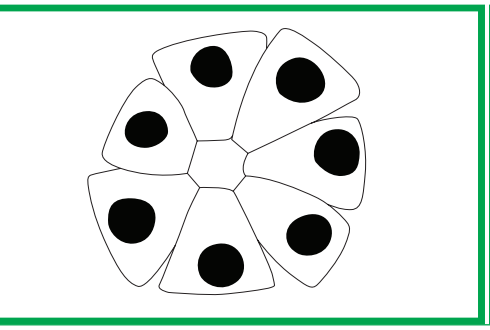
1. KOPFSTEINPFLASTERARTIG

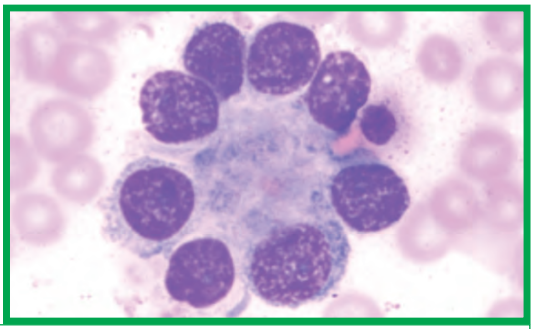
Die Zellen sind flach, polygonal und in dünnen Lagen angeordnet.

» Keratinozyten der oberflächlichen Schichten der Epidermis und der obersten Anteile der Haarfollikel (Infundibulum).

» Plattenepithelkarzinom.

» Papillom.





2. AZINÄR

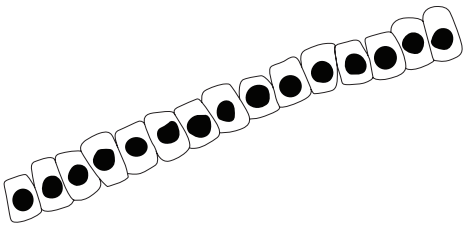
Die Zellen sind iso- bis hochprismatisch und um einen zentralen, hellen Bereich herum angeordnet.

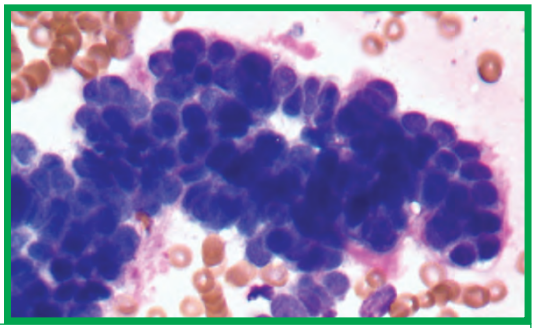
» Tumor der Schweißdrüsen.

» Tumor der Analbeutel.

Abb. 3.1: Die häufigsten Zellanordnungen bei der Zytologie von Haut- und Unterhautläsionen.
(1) Kopfsteinpflasterartig. (2) Azinär. (3) Palisadenartig. (4) Trabekulär. (5) Perivaskulär. (6) Wirtelig. (7) Bastmattenartig.

(Zeichnungen mit freundlicher Genehmigung von Nic Ilchyshyn, DWR Diagnostics UK.)





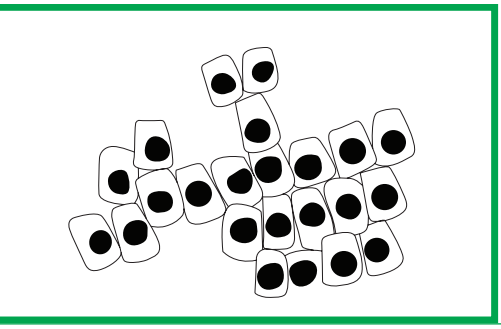
3. PALISADENARTIG

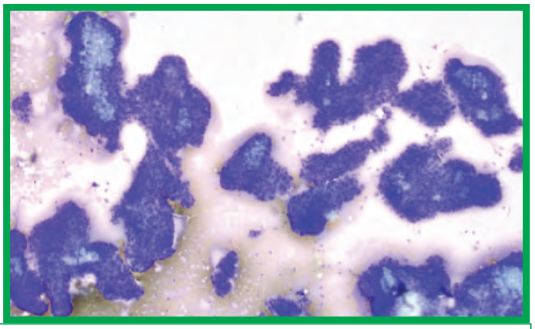
Die Zellen sind isoprismatisch und in gleichmäßigen Reihen angeordnet.

» Trichoblastom.

» Basalzelltumor.

Ausführungsgänge können diese Art der Zellanordnung zytologisch imitieren (z. B. duktales Schweißdrüsenadenom).

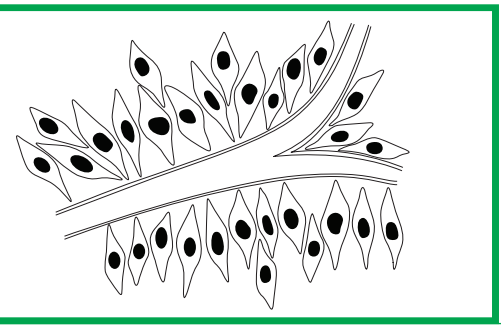


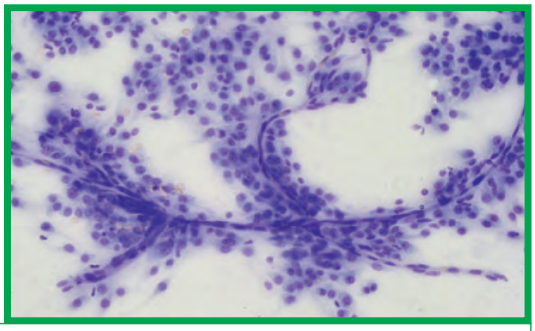


4. TRABEKULÄR

Die Zellen sind in verzweigten, zusammenhängenden Verbänden angeordnet.

» Tumor der Perianaldrüsen.

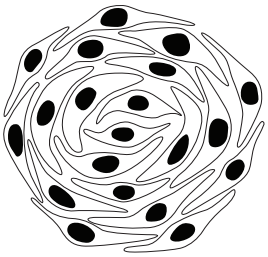


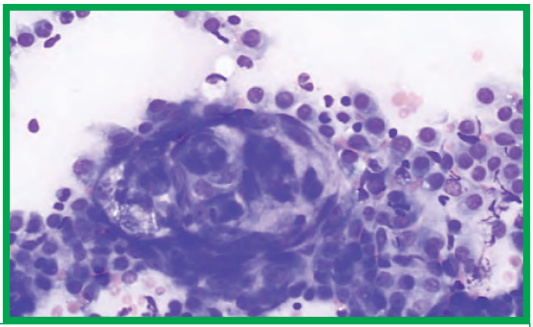


5. PERIVASKULÄR

Die Zellen sind um eine oder mehrere Kapillare herum angeordnet.

» Perivaskulärer Tumor.

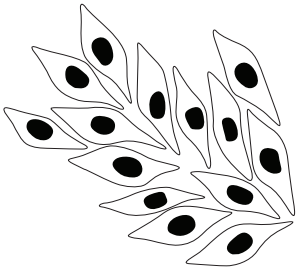


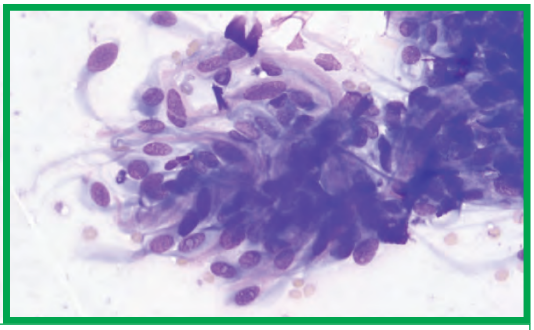


6. WIRTELIG

Die Zellen liegen wirtelig um ein zentrales kleines Gefäß herum (das Gefäß selbst ist in dieser Anordnung oft nicht zu erkennen).

» Perivaskulärer Tumor.





7. BASTMATTENARTIG

Die Zellen sind spindelförmig und liegen in Bündeln zusammen.

» Sarkome.

Abb. 3.1: Fortsetzung

- **MESENCHYMALE ZELLEN**
  - Form: spindelförmig, lanzettförmig, sternförmig, plump-oval.
  - Anordnung: entweder einzeln liegend oder in nicht zusammenhängenden Aggregaten.

- **RUNDZELLEN**
  - Form: rund bis oval mit deutlich erkennbaren Zellgrenzen.
  - Anordnung: Die Zellen schilfern einzeln ab.

› **Beschreibung der zellulären Details:**

- **NUKLEUS**
  - Form (z. B. rund, oval, unregelmäßig).
  - Größe (klein, mittel, groß).
  - Lokalisation (zentral, parazentral, exzentrisch, basal).
  - Chromatin (z. B. feingetüpfelt, körnig, grob, schollig).

- **NUKLEOLUS**
  - Anzahl (einer oder mehrere).
  - Größe (z. B. klein, groß).
  - Form und Begrenzung (z. B. rund, eckig, unregelmäßig).
  - Erscheinungsbild (z. B. unauffällig, prominent).

- **ZYTOPLASMA**
  - Menge (wenig, mäßig, reichlich).
  - Farbe (basophil, eosinophil, amphophil etc.).
  - Struktur (homogen, körnig, dicht etc.).
  - Inhalt (Vakuolen, Granula, Infektionserreger).
  - Zellgrenzen (deutlich, undeutlich).

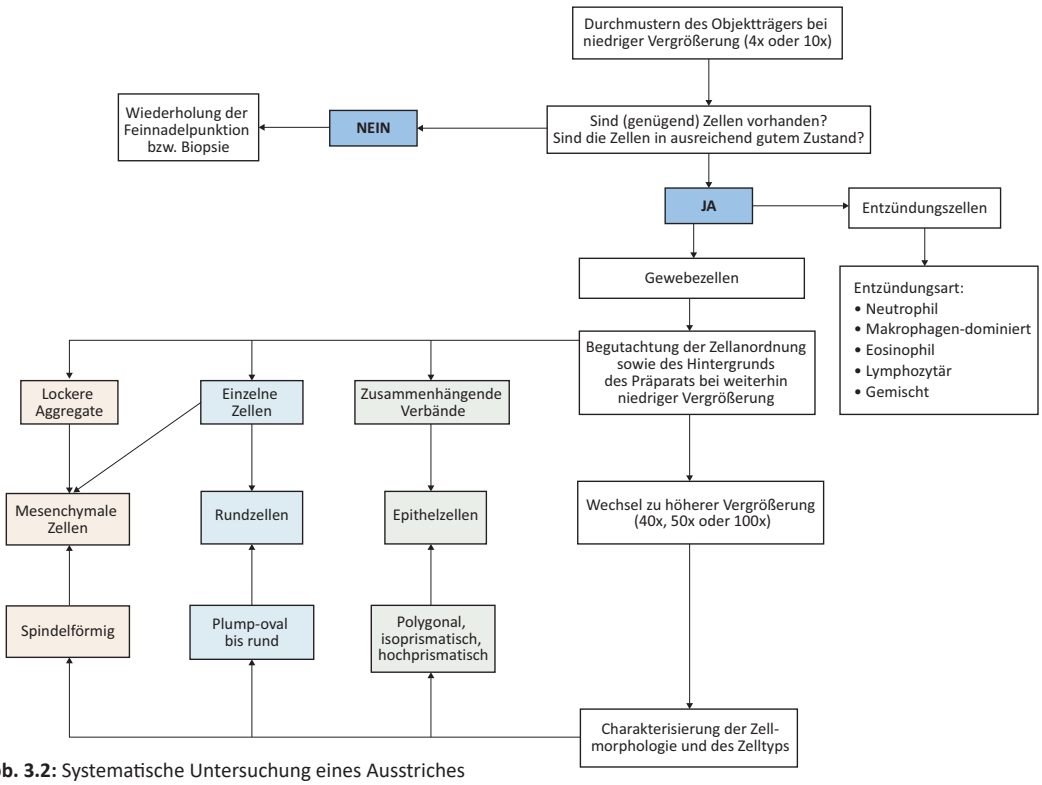


Abb. 3.2: Systematische Untersuchung eines Ausstriches

Im Anschluss folgt bei der Untersuchung des Ausstriches üblicherweise die Bewertung der atypischen Merkmale/Malignitätskriterien (s. entsprechendes Kapitel). Maligne Tumore weisen i. d. R. Zellen mit multiplen atypischen Merkmalen auf. Einige dieser Zellveränderungen können allerdings auch im Rahmen von Hyperplasien, Dysplasien oder Entzündungen auftreten.
Bestimmten Tumoren (z. B. Schilddrüsen- und Analbeutelkarzinome beim Hund, neuroendokrine Tumore) können trotz ihres aggressiven Verhaltens deutliche zelluläre Atypien fehlen.
Andere Neoplasien, z. B. kutane Plasmazelltumore, zeigen markanten Pleomorphismus, obwohl sie klinisch gutartig sind. Diese Ausnahmen sollte der Zytologe im Hinterkopf haben, um den zytologischen Befund richtig einzuordnen.

3.2 Interpretation des zytologischen Befundes

Sobald alle Präparate untersucht und alle Zelltypen zugeordnet, beurteilt und beschrieben wurden, Infektionserreger (falls möglich) identifiziert oder ausgeschlossen wurden, sollten die gesammelten Informationen dazu genutzt werden, eine zytologische Interpretation durchzuführen. Dabei werden idealerweise das klinische Bild sowie die Anamnese mitberücksichtigt.
Die folgenden Fragen müssen dazu beantwortet werden:

- Mit welcher Art von Veränderung/Veränderungen habe ich es zu tun (entzündlich, hyperplastisch, dysplastisch, neoplastisch)?
- Falls entzündlich, welche Art von Entzündung liegt vor? Kann die zugrundeliegende Ursache identifiziert werden (z. B. Infektionserreger, Fremdmaterial)?
- Falls neoplastisch, kann die Zelllinie genauer bestimmt werden? Weisen die Zellen Malignitätskriterien auf?
- Wie sicher bin ich mir mit meiner zytologischen Interpretation? Falls keine definitive Aussage möglich ist, können abschwächende Beschreibungen genutzt werden (z. B. „deutet hin auf“ oder „stützt die Annahme, dass“, „vermutlich“, „möglich“, „Verdacht auf“).

Anmerkungen

In einem zytologischen Befund folgt auf die Interpretation der Bereich „Anmerkung“, der alle weiteren Informationen beinhaltet, die der Pathologe ergänzend übermitteln möchte. Das kann eine nähere Erläuterung der Interpretation sein, die Nennung zusätzlicher Untersuchungen für die weitere Eingrenzung der Diagnose sowie Informationen zu dem biologischen Verhalten und der Prognose der diagnostizierten Erkrankung. Die nachfolgenden Punkte sollten bei der Erstellung der Anmerkungen berücksichtigt werden:

- Wie sicher ist die zytologische Interpretation?
- Gibt es weiterführende Untersuchungen, die bei der Bestätigung, Prognose, dem Staging oder der Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung hilfreich sein könnten?
- Welches biologische Verhalten ist bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen zu erwarten?

7.5 Nekrose

Letztes Stadium einer Gewebsverletzung, das zum Zelltod führt.

Klinisches Bild

» Nekrosen der Haut und Unterhaut werden häufiger gesehen in Verbindung mit:
  › Schnell wachsenden Tumoren.
  › Hämatomen/Blutungen.
  › Traumata des Fettgewebes.
» Charakteristisch für Nekrosen ist der Verlust der Integrität der Zytoplasma- und der Kernmembran, wodurch es zum Flüssigkeitseinstrom in die Zelle kommt, zur Denaturierung der intrazellulären Proteine und zum Abbau der geschädigten Zellen.
» Nekrosen führen typischerweise zu starken Entzündungsreaktionen.

Zytologisches Bild

» Zellularität: variabel.
» Hintergrund: enthält i. d. R. eine große Menge basophilen, amorphen Materials, bestehend aus Zelldebris der abgestorbenen Zellen. Cholesterinkristalle können vorkommen.
» Im Rahmen einer Neoplasie können neoplastische Zellen in variabler Anzahl in dem nekrotischen Material enthalten sein. Sie befinden sich ggf. in unterschiedlichen Stadien der Degeneration und die zellulären Details sind meistens nicht mehr zu erkennen.
» Im Hintergrund finden sich oft geschädigte Erythrozyten und ihre Abbauprodukte wie Hämosiderin und Hämatoidin.
» Nekrotisches Fettgewebe ist, sofern es vorkommt, durch zusammengefallene Adipozyten gekennzeichnet, die im Gegensatz zu intakten Fettzellen stärker basophil (blaugrün) sind.
» Neutrophile Granulozyten und Makrophagen kommen bei Nekrosen häufig vor. Die neutrophilen Granulozyten sind oft degeneriert und weisen eine Schwellung des Zytoplasmas und des Kerns (Karyolyse) auf, auch wenn keine Infektion vorliegt. Die Makrophagen enthalten häufig amorphe Phagosomen.

Ursachen

» Hypoxie und Ischämie aufgrund unzureichender Durchblutung des Gewebes bei schnell wachsenden Tumoren.
» Gewebereizungen.
» Traumata.

Perlen und Fallstricke

» Das Zentrum großer und schnell wachsender Umfangsvermehrungen ist oft nekrotisch. Insofern erhöht eine Probenahme aus eher peripher gelegenen Bereichen die Wahrscheinlichkeit, eine repräsentative und diagnostische Probe zu erhalten.

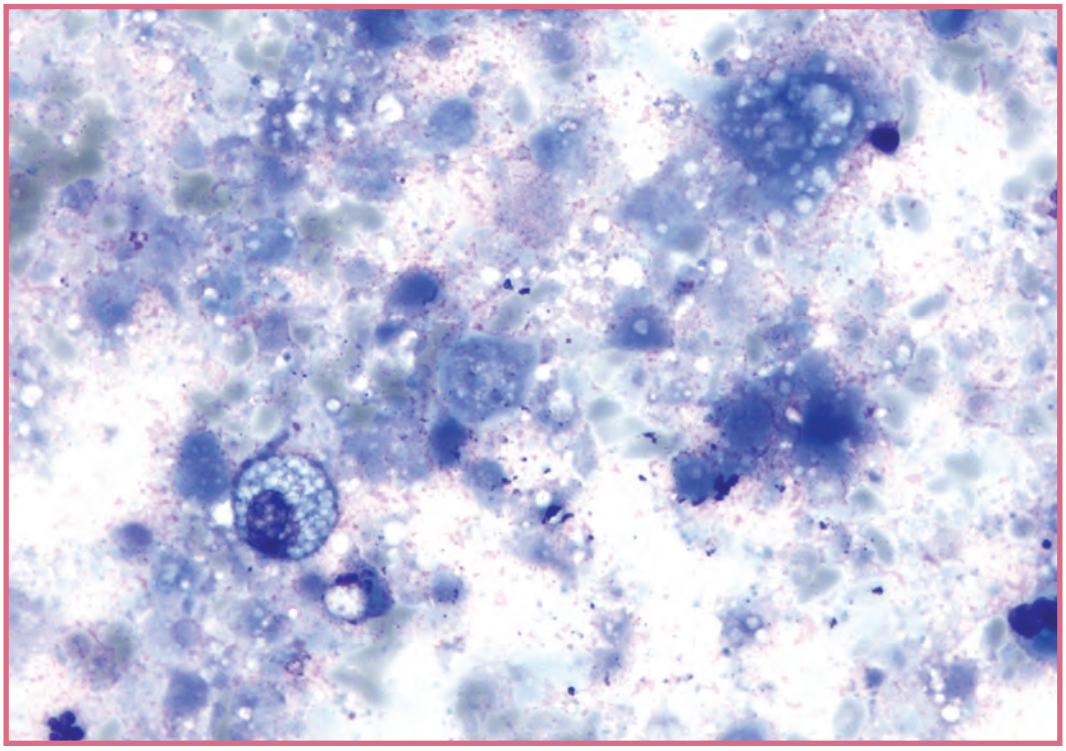


Abb. 7.7: Nekrose infolge einer schnell wachsenden Neoplasie. Der Hintergrund enthält viel basophiles, amorphes Material. Ein einzelner vakuolenhaltiger Makrophage ist zu sehen, Hund, Wright-Giemsa.

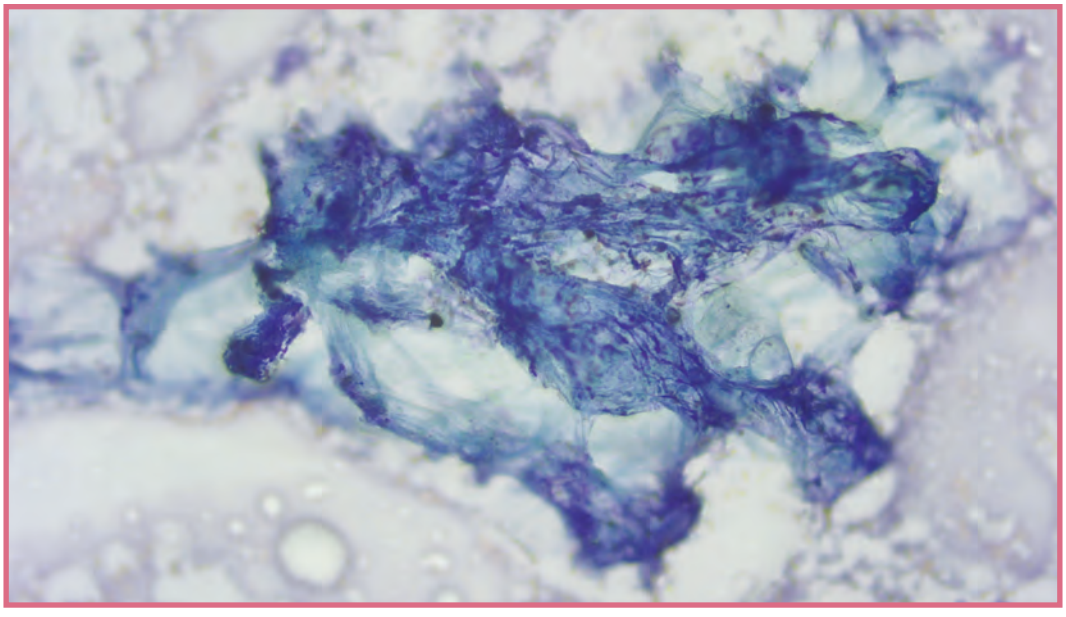


Abb. 7.8: Fettgewebsnekrose. Gruppe zusammengefallener nekrotischer Fettzellen. Zu beachten ist die blaugrüne Farbe der Zytoplasmamembranen, Hund, Wright-Giemsa.

10.6 Kutanes Lymphom

Lymphoproliferativer Prozess, der die Epidermis und/oder die kutanen Adnexe (epitheliotropes Lymphom) oder die Dermis (kutanes nicht-epitheliotropes Lymphom) infiltriert.

Klinisches Bild

» Bei Hund und Katze selten auftretende Neoplasie der Haut, die jeweils etwa 1 % bzw. bis zu 2,8 % aller Hauttumore bei diesen Spezies ausmacht.

» Alter: meistens sind ältere Tiere betroffen, das Durchschnittsalter liegt bei beiden Tierarten bei ca. 10 Jahren.

» Das klinische Bild ist variabel und unspezifisch und kann dem anderer Hautkrankheiten ähneln. Die Neoplasie kann sich in Form eines einzelnen oder multipler Knoten, in Form von Plaques, Ulzera, erythematöser oder exfoliativer Dermatitis darstellen, oft bedeckt von schuppigen Plaques mit fokaler Hypopigmentierung und Alopezie. Bei Hunden gehen die Läsionen häufig mit Juckreiz einher. Bei mukokutanen Formen können Zahnfleisch, Lippen und Analschleimhaut beteiligt sein. Diese sind oft geschwollen, ulzeriert und entzündet.

» In fortgeschrittenen Stadien können periphere Lymphknoten, innere Organe, das periphere Blut und/oder das Knochenmark mit betroffen sein. Treten neoplastische lymphatische Zellen im Blut auf, wird dies als Sézary-Syndrom bezeichnet.

» Überrepräsentierte Hunderassen: English Cocker Spaniel, Bulldogge, Boxer, Scottish Terrier und Golden Retriever.

» Kutanes epitheliotropes Lymphom:

› T-Zell-(CD8+) Immunphänotyp.

› Dies ist die häufigste Form des kutanen Lymphoms bei Hunden. Bei Katzen tritt es extrem selten auf.

› Die neoplastischen Zellen zeigen eine Affinität zu den Epithelzellen der Epidermis und zu den adnexalen Strukturen. Beschränkt sich ihr Vorkommen auf den Bereich oberhalb der Basalmembran der Epidermis oder des Epithels der Adnexe, wird die Krankheit als pagetoide Retikulose bezeichnet. Diese Variante kommt bei Hund und Katze nicht sehr häufig vor. Sind das Epithel der Haut und die Dermis betroffen, bezeichnet man diese Form als Mycosis fungoides (der Name bezieht sich auf die pilzartige Erscheinung der Läsionen).

» Kutanes nicht-epitheliotropes Lymphom:

› T- oder B-Zell-Immunphänotyp.

› Dies ist die häufigste Form des kutanen Lymphoms bei der Katze; beim Hund tritt sie selten auf.

› Die neoplastischen Zellen befinden sich in der Dermis; die Epidermis und/oder Adnexe sind nicht betroffen.

- Kutane Lymphome an Injektionsstellen sind eine seltene Form des nicht-epitheliotropen Lymphoms. Sie sind bei Katzen im Rahmen subakuter bis chronischer Entzündungen, verursacht durch Injektionen, beschrieben. Aus diesem Grund finden sie sich häufiger im Bereich des lateralen Thorax und zwischen den Schulterblättern. In den beschriebenen Fällen lag meistens ein B-Zell-Phänotyp vor und es fiel ausgeprägter Angiotropismus auf.
- Beim Hund wurde auch ein subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom beschrieben. Die neoplastischen Zellen dieser Form des Lymphoms besiedeln gezielt die Subkutis.
- Über das klinische Verhalten kutaner Lymphome ist wenig bekannt. Das nicht-epitheliotrope Lymphom scheint jedoch aggressiver und progressiver zu sein als die epitheliotrope Form.

Zytologisches Bild

- Die Zellularität ist variabel, oft hoch.
- Hintergrund: häufig klar, mit unterschiedlichen Mengen Blut. Kleine Zytoplasma-Fragmente können vorkommen („lymphoglandular bodies“).
- Epitheliotropes Lymphom: besteht meistens aus kleinen bis mittelgroßen lymphatischen Zellen. Mitosen sind selten oder nicht vorhanden. Seltener können die neoplastischen Zellen auch größer sein und eine hohe Mitoseaktivität zeigen.
- Nicht-epitheliotropes Lymphom: Die neoplastischen Zellen sind oft groß und zeigen viele Mitosen. Es sind aber auch nicht-epitheliotrope Lymphome beschrieben, die sich überwiegend aus kleinen Lymphozyten zusammensetzen. Kleinzellige Formen wurden ebenfalls gefunden.
- Kleinzellige Form:
  - Die Kerne sind klein bis intermediär (Größe < 1,5 Erythrozyten). Sie sind rund, häufig eingekerbt, unregelmäßig und gehirnwindungsartig geformt. Sie haben feinscholliges Chromatin und es können kleine Nukleoli zu sehen sein.
  - Das Zytoplasma ist spärlich bis mäßig in der Menge und schwach basophil.
  - Mitosen sind i. d. R. nicht oder nur in sehr geringer Zahl vorhanden.
- Großzellige Form:
  - Die Kerne sind groß (Größe > 2,5 Erythrozyten). Sie sind rund, erscheinen oft gewunden und eingekerbt und zeigen grobkörniges Chromatin sowie prominente Nukleoli.
  - Das Zytoplasma ist von der Menge her mäßig und unterschiedlich stark basophil.
  - Das Auftreten von deutlich ausgeprägtem Kernpleomorphismus und Zweikernigkeit sind beschrieben. Mitosen können zahlreich und atypisch sein.
- Häufig sind Entzündungszellen vorhanden. Bei ulzerierten Läsionen tritt oft sekundär eine neutrophile oder Makrophagen-dominierte Entzündung auf. Es können sich sekundär auch opportunistische bakterielle Infektionen entwickeln. Die neoplastische Komponente kann beim nicht-epitheliotropen Lymphom von Infiltraten aus Histiozyten, neutrophilen Granulozyten und gemischten Lymphozyten begleitet werden (entzündliches nicht-epitheliotropes Lymphom), was die Diagnose des Lymphoms erschwert.

Differentialdiagnosen

» Kleinzelliges Lymphom:
  › Lymphozytäre (chronische) Entzündung.
  › Kutanes Histiozytom in Regression.
» Großzelliges Lymphom:
  › Histiozytäre Tumore (z. B. kutanes Histiozytom, histiozytäres Sarkom und reaktive Histiozytose).
  › Gemischtzellige entzündliche Dermatitis.
» Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom:
  › Pannikulitis.

Perlen und Fallstricke

» Zusätzliche Untersuchungen können nötig sein, um ein kutanes Lymphom sicher zu diagnostizieren. Dazu gehören die Pathohistologie, idealerweise ergänzt um immunophänotypische Techniken (Immunhistochemie, Durchflusszytometrie) und/oder die Klonalitätsuntersuchung (PARR – PCR for antigen receptor rearrangement). Dies ist besonders hilfreich bei den kleinzelligen Formen, die von lymphozytären Entzündungen kaum abzugrenzen sein können.
» Das kutane Lymphom kann auch eine Manifestation einer generalisierten Form des Lymphoms sein.

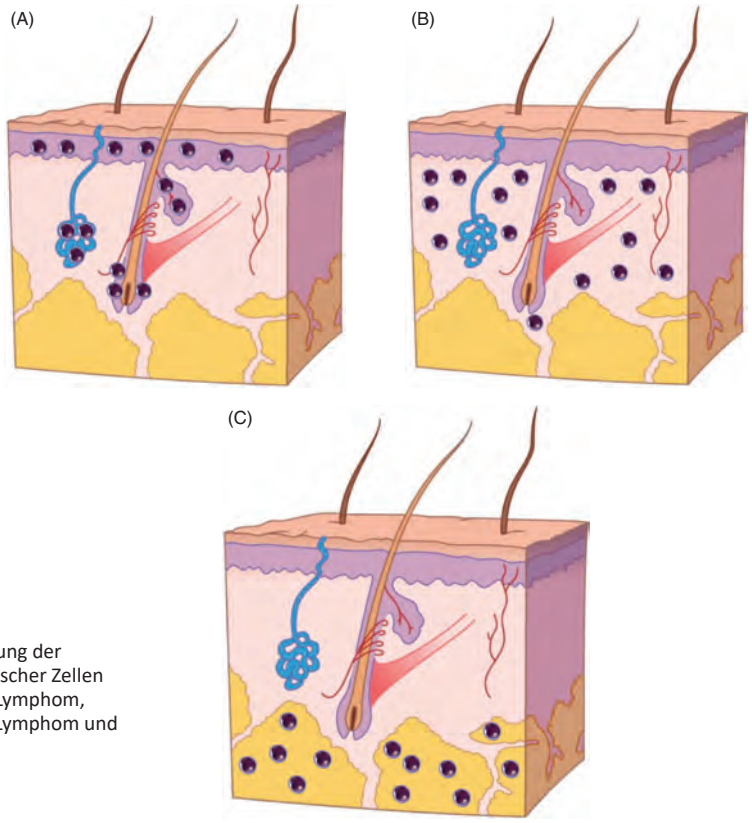


Abb. 10.19: Schematische Darstellung der Verteilung neoplastischer lymphatischer Zellen beim (A) kutanen epitheliotropen Lymphom, (B) kutanen nicht-epitheliotropen Lymphom und (C) subkutanen Lymphom.

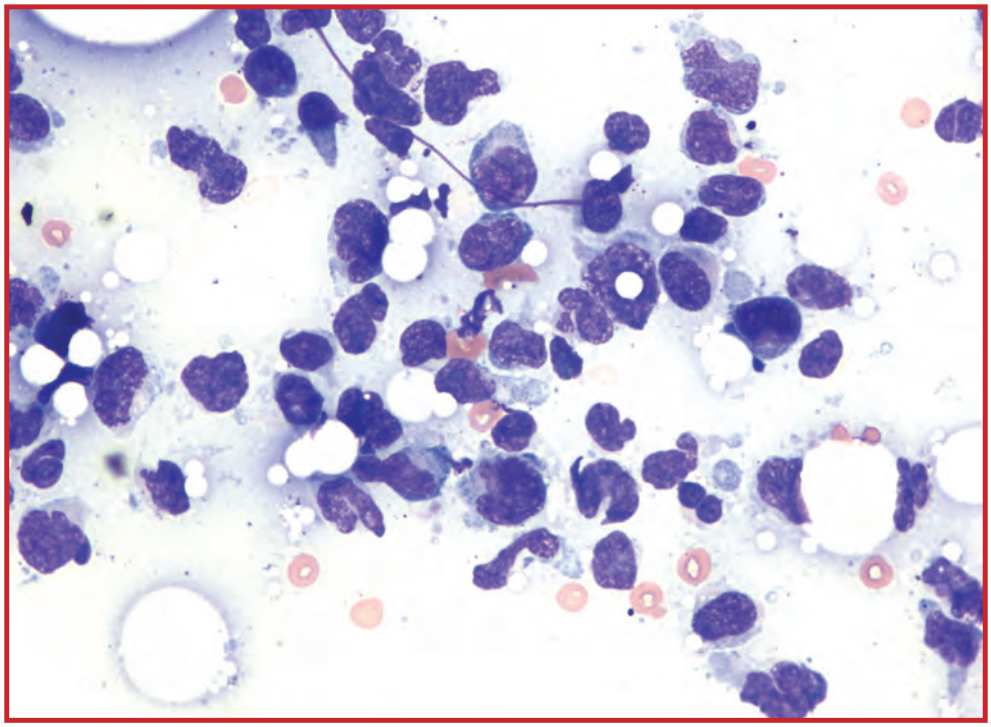


Abb. 10.20: Kutanes Lymphom. Pleomorphe, intermediäre bis große lymphatische Zellen, Hund, Wright-Giemsa.

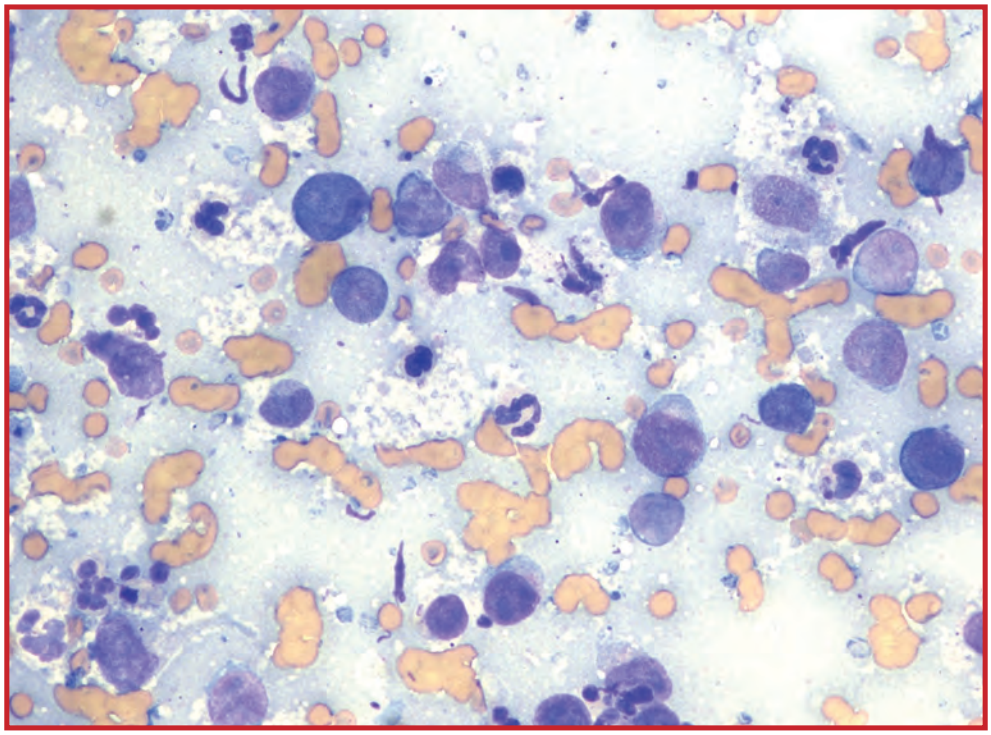


Abb. 10.21: Kutanes Lymphom. Große lymphatische Zellen zusammen mit wenigen, aus dem Blut stammenden Leukozyten, Katze, Wright-Giemsa.

Literatur

- Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S. and Mueller, R.S. (2009) Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary Comparative Oncology* 7(1), 1–14.
- Fontaine, J., Heimann, M. and Day, M.J. (2011) Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Veterinary Dermatology* 21(3), 267–275.
- Fontaine, J., Heimann, M. and Day, M.J. (2011) Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in the cat: a review of the literature and five new cases. *Veterinary Dermatology* 22(5), 454–461.
- Noland, E.L., Keller, S.M. and Kiupel, M. (2018) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in dogs: Morphologic and immunohistochemical classification. *Veterinary Pathology* 55(6), 802–808.
- Roccabianca, P., Avallone, G., Rodriguez, A., Crippa, L., Lepri, E., Giudice, C., Caniatti, M., Moore, P.F. and Affolter, V.K. (2016) Cutaneous lymphoma at injection sites: pathological, immunophenotypical, and molecular characterization in 17 cats. *Veterinary Pathology* 53(4), 823–832.
- Rook, K.A. (2019) Canine and feline cutaneous epitheliotropic lymphoma and cutaneous lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 49(1), 67–81.