

Nowotwory skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część II. Nowotwory histiocytarne i z komórek histiocytopodobnych

Rafał Sapieryński¹, Edyta Sapieryńska

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie¹

Terminem histocyty określa się komórki trzech populacji, które w mikroskopie świetlnym są trudne do odróżnienia i wywodzą się ze wspólnego prekursora

w szpiku kostnym. Są to: monocyty krwi obwodowej, makrofagi tkankowe oraz komórki dendrytyczne. Z kolei komórkami Langerhansa nazywane są komórki den-

drytyczne znajdujące się w skórze. Podstawową ich rolą jest wychwytywanie i przetwarzanie antygenów, a następnie prezentowanie ich innym komórkom układu immunologicznego (1). Wszystkie te komórki wywodzą się ze wspólnej komórki prekursorowej wykazującej ekspresję antygeny CD34⁺. Pod wpływem wielu cytokin i czynników wzrostowych komórki CD 34⁺ różnicują się do makrofagów lub komórek dendrytycznych. Te drugie z kolei te nabywają kolejnych właściwości i jako śród nabłonkowe komórki dendrytyczne (komórki Langerhansa CLA⁺; cutaneous lymphocyte-associated antigen) osiedlają się w naskórku, nabłonku mieszków włosowych, nabłonku błon śluzowych, bądź jako śród-

Neoplasms of the skin and subcutaneous tissue in dogs and cats. Part II. Histiocytic tumors and histiocyte-like cells tumors

Sapierzyński R.¹, Sapierzyńska E. • Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Numerous focal and systemic proliferative disorders of monocytic or histiocytic cells with inflammatory, neoplastic or uncertain etiopathogenesis were described in animals. True histiocytomas are rare in dogs and cats. They include malignant histiocytosis, localized histiocytic sarcomas and malignant fibrous histiocytomas. The most common tumor of this origin is benign cutaneous histiocytoma in young dogs, which is focal proliferation of epidermotropic Langerhans cells. In clinical examination these neoplasms appear as solitary or multiple plaques or nodules in the skin or subcutaneous tissue. In malignant histiocytosis clinical signs of respiratory disease, involvement of central nervous system, anemia, inappetence and general weakness occur. The course of the disease, however progressive, is often undulating as partial remission of systemic lesions may occur. Treatment for benign and for solitary and nonnumerous multiple nodules include surgery, electrosurgery and cryotherapy usually with excellent prognosis. In systemic histiocytosis treatment with glucocorticoids and cytotoxic immunosuppressive drugs may help in the mildest cases. In malignant histiocytosis progression is rapid and clinical lesions usually do not respond well to chemo- and radiotherapy.

Keywords: dog, cat, histiocytoma, histiocytosis, histopathology, signs, treatment.

miaższowe komórki dendrytyczne (CLA⁻) zasiedlają różne tkanki (cyt. za 2). Komórki pochodzenia „histiocytarnego” z reguły wykazują reakcję z przeciwciałami przeciwko lizozymowi, α -1 antytrypsynie, α -1 antychymotrypsynie, mac387, katepsynie B i CD 18, MHC klasy II oraz wimentynie (2, 3, 4, 5). Komórki te nie powinny wykazywać ekspresji markerów typowych dla limfocytów T i B. (2, 3, 4, 5, 6, 7).

W opracowaniu przedstawione zostaną zmiany wywodzące się z histiocytów, komórek o wyglądzie histiocytów, które są bądź typowymi nowotworami i nienowotworowymi rozrostami tych komórek lub ich istota nie jest do końca ustalona. Zaburzenia dotyczące komórek histiocytarnych u psów, z wyjątkiem histiocytomy zdarzają się niezbyt często, a u kotów występują rzadko. Wiele zagadnień dotyczących ich etiologii, patogenezy i histopatologii pozostaje niejasnych. Z kolei pod pojęciem nowotworów z komórek histiocytopodobnych (o wyglądzie histiocytów) należy rozumieć zmiany, które nie wywodzą się z histiocytów lub ich pochodzenie jest do końca nie ustalone, jednak wykazują pewne cechy mor-

fologiczne tych komórek. Przedstawienie zarówno zmian nowotworowych, jak i rozrostów odczynowych, ma z jednej strony podkreślić złożoność zagadnienia i wyjaśnić wątpliwości wynikające z nomenklatury prezentowanych zaburzeń, ale także ważne jest z punktu widzenia diagnostyki różnicowej.

Występowanie

Histiocytoma (*histiocytoma*, canine cutaneous histiocytoma – CCH) to najpowszechniej opisywana zmiana wywodząca się z komórek dendrytycznych skóry u psów. We wszelkich, zwłaszcza starszych publikacjach zmiany te opisywane są w rozdziałach dotyczących nowotworów, jednak ich istotą wydaje się być nieprawidłowy rozrost, o niekoniecznie nowotworowej naturze. W nowych opracowaniach sugerowana jest nazwa histiocytoza epidermotropowych komórek Langerhansa bowiem właśnie z tych komórek pochodzą komórki histiocytomy. Komórki histiocytomy wykazują ekspresję CD1, swoistej β 2-integryny oraz zmienną ekspresję lizozymu, ponadto są Thy-1 i CD 4 ujemne (2, 8, 9).

Histiocytomy stanowią 3–14% wszystkich guzów skóry u psów; są najczęściej opisywane u młodych zwierząt, najczęściej w wieku poniżej 3 lat, jednak stwierdza się je u osobników w każdym wieku (1, 10). Nieco częściej opisywano je u bokserów, jamników, spanieli, dogów niemieckich, owczarków szetlandzkich i bullterierów; nie stwierdzono predylekcji związanej z płcią (4, 10). Guzy stwierdza się w różnych okolicach ciała, jednak najczęściej na głowie (skóra powiek, małżowiny uszne i twarz), dalszych odcinkach kończyn, mosznie; większość zmian stwierdza się na przedniej połowie ciała (1, 10). Charakter wzrostu guza, a także duża aktywność mitotyczna komórek histiocytomy może sugerować złośliwy charakter zmiany. Jednak są to zmiany niezłośliwe, często ulegające spontanicznej regresji w ciągu 3 miesięcy od zauważenia. W procesie tym kluczową rolę odgrywają limfocyty T CD8⁺ (9). Histiocytomy u starszych psów mogą być mnożone (z zajęciem węzłów chłonnych), nie mają tendencji do regresji i z czasem mogą ulegać transformacji nowotworowej z możliwością dawania przerzutów (1).

Histiocytoza złośliwa (*malignant histiocytosis*, rozsiany mięsak histiocytarny-disseminated histiocytic sarcoma) jest złośliwą nowotworową proliferacją atypowych histiocytów z tendencją do dawania mnogich przerzutów i cechująca się szybkim rozwojem (1, 2, 4, 5, 7). Badania immunohistochemiczne wykazały, że histiocytoza złośliwa (jak i opisany dalej mięsak histiocytarny) wywodzą się z komórek

dendrytycznych pochodzenia szpikowego (2). Mimo, że guzy skórne w jej przebiegu zdarzają się rzadko, odgrywa one istotną rolę w diagnostyce różnicowej omawianych zmian (2, 3, 4, 7). Guzy stwierdza się najczęściej u berneńskich psów pasterskich (u których wykazano predyspozycje genetyczne do występowania tego nowotworu), dobermanów, golden retrieverów i rottweilerów (3, 11). Choroba ta występuje u psów w wieku około 6 lat. Histiocytoza złośliwa, w przebiegu której obserwowano zmiany skórne stwierdzana była także u kotów (1, 4, 7). Jest to choroba rzadka u tego gatunku zwierząt, w piśmiennictwie istnieją opisy jedynie kilku jej przypadków; koty były w różnym wieku (1–13 lat), różnych ras, a zmiany anatomopatologiczne obserwowano głównie w narządach wewnętrznych (5, 6, 7, 12). Oprócz rozsianej postaci histiocytozy złośliwej u psów stwierdza się też postacię nierozsiane, tzw. **mięsaکی histiocytarne** (histiocytic sarcoma, localized histiocytic sarcoma), które rozwijają się w jednym miejscu, mają naciekowy charakter wzrostu i dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Guzy te stwierdza się najczęściej w skórze, tkance podskórnej kończyn, ale obserwowano je także w narządach wewnętrznych i mięśniach (2). Obecność ich stwierdzono u różnych ras psów, najczęściej u rottweilerów, berneńskich psów pasterskich; u zwierząt w wieku od 2 do 13 lat (2).

Histiocytoma włóknista (fibrous histiocytoma) to szybko rosnący nowotworowy, wyniesiony ponad powierzchnię, gładki, różowy guzek wywodzący się z rąbka, twardówki, tkanek okołogałkowych, trzeciej powieki lub powieki (cyt. za 4, 13). Nowotwór ten opisano zarówno u psów, jak i kotów; są to najczęstsze guzy gałki ocznej wywodzące się z histiocytów. Zmiany bywają pojedyncze lub obustronne, występują u zwierząt młodych lub w średnim wieku, częściej u owczarków szkockich collie. Pochodzenie guza jest nie znane, istnieją przypuszczenia, że może to być rozrost reaktywny, a nie nowotwór.

Złośliwa histiocytoma włóknista (malignant fibrous histiocytoma) jest nowotworem, z którego pochodzeniem, patomorfologią, nomenklaturą związane są liczne kontrowersje (1, 2, 14). W podręczniku onkologii klinicznej małych zwierząt (4) oraz histopatologicznej małych zwierząt (10) do nowotworów tego typu zaliczono dość dużą grupę mięsaków tkanek miękkich, wywodzących się najprawdopodobniej z nieodróżnicowanych komórek mezenchymalnych, które mogą przybierać wygląd fibroblastów lub/i histiocytów. Według Afoltera i Moore'a (2) złośliwa włóknista histiocytoma to nic innego jak nierozsiany mięsak histiocytarny (miejscowa histiocytoza złośliwa). Podobną hipotezę założono

we wcześniejszych badaniach, gdzie sugerowano, że zarówno włóknista histiocytoma, jak i złośliwa włóknista histiocytoma wywodzą się z tego samego niezróżnicowanego prekursora, który może różnicować się bądź w jeden, bądź też w drugi typ nowotworu (15). Jednakże wcześniejsze badania immunohistochemiczne przypadków złośliwej włóknistej histiocytomy u kotów nie potwierdzają tej sugestii (16). Dokładne badania immunohistochemiczne wykazały, że wiele zmian rozpoznanych w badaniu preparatów barwionych rutynowymi metodami histopatologicznymi jako złośliwe włókniste histiocytomy, okazały się słabo zróżnicowanymi włókniakomięsakami, guzami z nerwów obwodowych, kostniakomięsakami pozaszkieletowymi, mięśniakami mięsakoowymi, tłuszczakomięsakami lub maziówczakami mięsakoowymi (1, 15).

Nowotwór charakteryzuje się obecnością prymitywnych, pleomorficznych komórek, o bardzo różnym wyglądzie. Bogata różnorodność obrazu mikroskopowego, a także długo nie ustalone pochodzenie komórek nowotworu ma swoje odzwierciedlenie w mnogości nazw używanych obecnie i w przeszłości do opisywania tych guzów (mięsak histiocytarny, guz olbrzymiokomórkowy, złośliwa histiocytoma, mięsak komórek siateczki, mięsak nabłonkowy). Złośliwe włókniste histiocytomy opisano u zwierząt w różnym wieku (1,5–17,5 roku u psów i 7–14 lat u kotów), ze średnią 8-9 lat, opisano też przypadek tego guza u 4-miesięcznego szczenięcia (4, 15, 16, 17, 18). Guzy najczęściej stwierdzano u psów mieszańców, wśród psów rasowych u golden retrieverów, dobermanów, rottweilerów, a u kotów najczęściej mieszańców. U psów 25% przypadków złośliwej włóknistej histiocytomy stwierdzano na skórze oraz wargach sromowych; znacznie częściej nowotwór ten stwierdza się w płucach i wątrobie (4, 15, 17). U kotów nowotwór ten obserwowano na obwodowych odcinkach kończyn, głowie, ale też dość często może się on rozwinąć w okolicy międzyłopatkowej, grzbietowej powierzchni klatki piersiowej, jako mięsak poszczepienny, co było obszernie przedstawione we wcześniejszym artykule (4, 10, 16, 19). Cechy guza, takie jak zdolność naciekania otaczających tkanek, dawanie wznowy po usunięciu i częstość dawania przerzutów są takie same u psów i kotów (10).

Histiocytoza skórna (cutaneous histiocytosis, histiocytarne rozrostowe zapalenie skóry – histiocytic proliferative dermatitis) to nienowotworowa, niezłośliwa choroba, której istotą jest obecność wieloogniskowego rozlanego nacieku reaktywnych histiocytów w obrębie skóry. Komórki skórnej histiocytomy wykazują ekspresję Thy-

1 i CD4, co przemawia za pochodzeniem tych guzków z aktywowanych komórek Langerhansa. Makroskopowo przybierającą postać mnogich guzkowatych zmian skórnych, przypominających histiocytomę. Histiocytozę skórną opisano u młodych psów, szczególnie golden retrieverów i owczarków niemieckich (4).

Histiocytoza uogólniona (histiocytoza układowa, systemic histiocytosis) jest zaburzeniem, w przebiegu którego dochodzi do nienowotworowej nieprawidłowej proliferacji reaktywnych histiocytów, obserwowanym głównie u dorosłych psów rasy berneński pies pasterski (1, 13, 20). Nowotwór ten obserwowano także u innych ras psów, m.in. golden retrieverów, rottweilerów, dobermanów i wilczarzy irlandzkich (1, 4). Rodzinne występowanie tego zaburzenia sugeruje predyspozycje genetyczne; ustalono, że przyczyną histiocytozy uogólnionej są złożone zaburzenia dotyczące wielu genów (1, 21). Spośród 500 przebadanych zmian guzkowatych u berneńskich psów pasterskich histiocytoza stanowiła 25% przypadków (21). Makroskopowo obserwuje się obecność guzkowatych tworów, które oprócz skórnej i podskórnej lokalizacji (boki ciała, wargi, płytka nosowa, powieki, moszna) stwierdzano też w obwodowych węzłach chłonnych, gąbczynie, śledzionie, błonie śluzowej jamy nosowej i płucach (1, 13, 20). Pośmiertne badanie wycinków tkanek wykazuje obecność nacieku histiocytarnego także w innych narządach wewnętrznych. Klinicznie choroba ma okresy zaostrzenia i ustępowania objawów, rzadko dochodzi do spontanicznej remisji, bez pojawiania się nawrotów.

Objawy kliniczne i wygląd makroskopowy guzów

Histiocytozy mają wygląd kopulastych, płytkowatych, dobrze odgraniczonych zmian skórnych, pozbawionych włosów, połyskujących, zaczerwieniona ich powierzchnia czasami ulega owrzodzeniu (1, 10). Guzy cechują się dość szybkim wzrostem, są niebolesne, zazwyczaj pojedyncze, osiągają najczęściej średnicy 1–2 cm, ale bywają też większe. Niekiedy dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, co objawia się ich powiększeniem. Wraz z regresją zmiany pierwotnej proces w węzłach chłonnych się cofa (1).

Histiocytoza złośliwa u psów i kotów cechuje się szybkim rozwojem i kończy się śmiercią zwierzęcia. Objawy kliniczne są różnorakie i nieswoiste; u chorych zwierząt stwierdza się apatię, brak apetytu, spadek masy ciała, gorączkę, zaburzenia oddechowe i neurologiczne (3, 5, 6, 7, 12). Laboratoryjnie stwierdza się niedokrwistość i trombocytopenię. Badanie kliniczne i badania obrazowe ujawniają zajęcie

wielu narządów, m. in. powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, zmiany w płucach, ścianie jelit, kośćcu i układzie nerwowym (2, 12). Badanie sekcyjne potwierdza zmiany obserwowane klinicznie, a także ujawnia zajęcie innych narządów (2, 3, 5, 6).

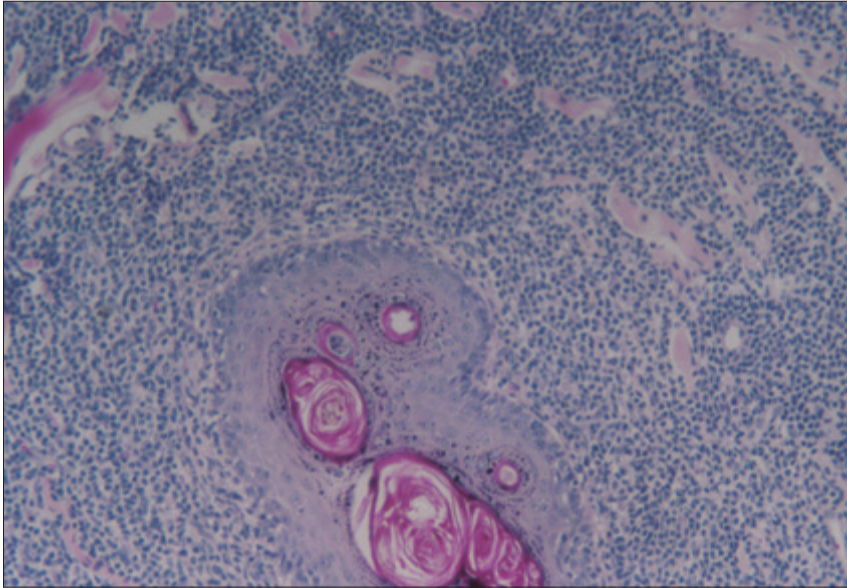
Złośliwa włóknista histiocytoma przybiera postać podskórnych, bądź rzadziej skórnych guzów, pojedynczych lub mnogich, najczęściej na kończynach miednicznych, a u kotów w okolicy grzbietowej (10, 17). Na przekroju guzy są szare, często płatowate z ogniskami wylewów krwi i martwicy; brzegi guza są słabo wyrażone i zlewają się z otaczającymi tkankami (10). Objawy ogólne są zazwyczaj związane z guzami zlokalizowanymi w narządach wewnętrznych i są nieswoiste (utrata masy ciała, brak apetytu, osowiałość) lub dotyczą konkretnych narządów (wymioty, kulawizny, duszność, kaszel, cechy obecności płynu w jamach ciała; 4, 17).

Histiocytoza skórna przybiera postać mnogich, pokrytych włosami lub ich pozbawionych guzków lub płytek zlokalizowanych w grupach, bądź rozproszonych na większym obszarze skóry. Guzki rosną szybko, tak że mogą klinicznie sprawiać wrażenie złośliwych guzów; większe guzki mogą ulegać owrzodzeniu lub zapadaniu się (wygląd pępeków rakowych; 22). Niektóre guzki ulegają regresji, a inne w tym samym czasie mogą się powiększać lub pojawiają się nowe.

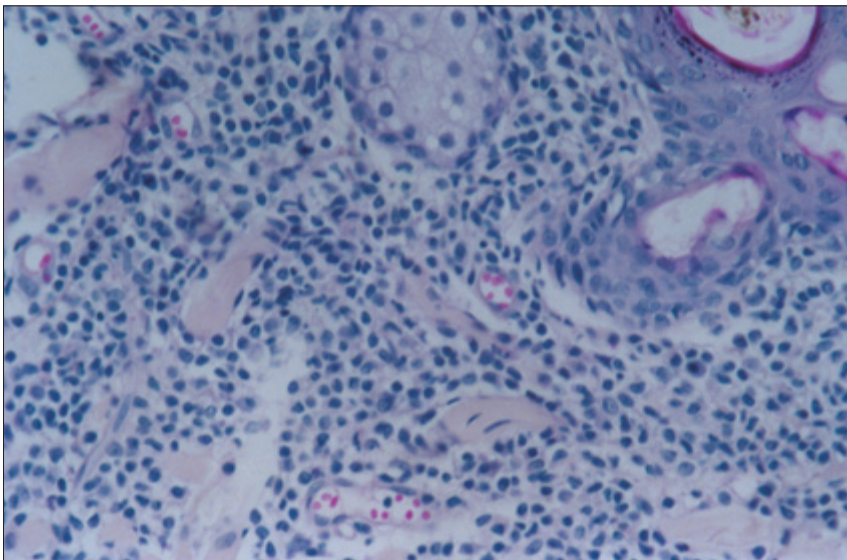
W przebiegu **histiocytozy uogólnionej** oprócz guzkowatych zmian skórnych, nieprawidłowości dotyczących gałki ocznej (zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka, zaćma) stwierdza się nieswoiste objawy, takie jak osłabienie, brak apetytu, spadek masy ciała (20). Choroba ma przebieg przewlekły, tendencję do nawrotów lub poprawy stanu zdrowia (1, 20). Histiocytozę uogólnioną należy brać pod uwagę w każdym przypadku występowania zmian obejmujących gałkę oczną u berneńskich psów pasterskich.

Rozpoznanie i wygląd mikroskopowy

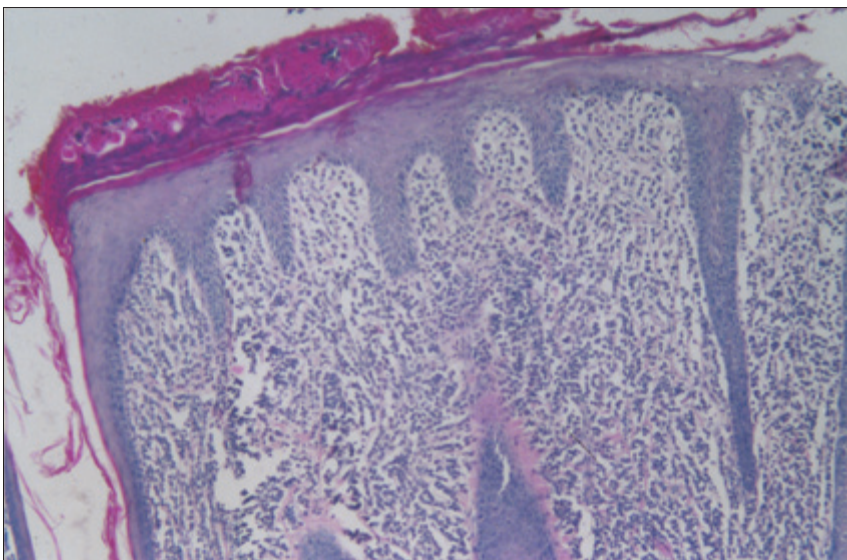
Miąwszy **histiocytomy** złożony jest z jednolitych pól pleomorficznych komórek, o wyglądzie histiocytów naciekających skórę właściwą i tkankę podskórną, wciśkających się pomiędzy włókna kolagenowe i przydatki skóry (**ryc. 1, 2**). Tuż pod naskórkiem komórki układają się w opadające prostopadłe w dół sznury; skupiska komórek mogą być także obecne w obrębie naskórka (**ryc. 3**). Komórki są okrągłe, owalne lub wielokątne, z dużą ilością bladej zasady chłonnej cytoplazmy; mają duże owalne lub nerkowate jądro i niewyraźne jąderko (10). Typową cechą komórek guza jest dość wysoka aktywność mitotyczna (10; **ryc. 4**).



Ryc. 1. Histiocytoma – komórki otaczają mieszki włosowe; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 200×



Ryc. 2. Histiocytoma w skórze właściwej, naciek wnika pomiędzy włókna kolagenowe, mieszki włosowe i gruczoły łojowe; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×



Ryc. 3. Histiocytoma w powierzchniowych warstwach skóry właściwej; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 100×

We wczesnych zmianach mięsz guza składa się prawie wyłącznie z opisanych komórek, a leżący ponad nim nabłonek nie wykazuje cech uszkodzenia, z czasem pojawia się reakcja w postaci komórkowego nacieku zapalnego i często powierzchownego owrzodzenia zmiany (22). W fazie regresji dominującym typem komórek mogą być limfocyty, rzadko stwierdza się obecność granulocytów obojętnochłonnych, plazmacytów, komórek tłuszcznych i eozynofili. Ponadto można obserwować występowanie wielogniskowej martwicy oraz osłabienie nasilenia proliferacji komórek histiocyty (22).

Histiocytoma jest guzem łatwym do potwierdzenia w badaniu cytopatologicznym; należy do grupy zmian określanych przez cytopatologów, jako guzy okrągłokomórkowe (4). Badanie materiału pobranego drogą cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej ujawnia dużą liczbę pleomorficznych komórek o wyglądzie jednojądrowych monocytów/makrofagów (1, 23; ryc. 5). Komórki mają bladą, zasadochłoną cytoplazmę, jądra są okrągłe, bądź owalne, czasami kształtu nerkowatego; aktywność mitotyczna komórek może być duża, jąderka są rzadko widoczne, chromatyna drobnoziarnista (ryc. 6). Niekiedy wśród komórek jednojądrowych obserwuje się komórki dwujądrowe. Oprócz komórek mięszu guza stwierdza się zmienną liczbę limfocytów, komórek plazmatycznych bądź granulocytów obojętnochłonnych (23). Skład komórkowego nacieku zapalnego, a także liczbowe relacje pomiędzy tymi komórkami, a komórkami mięszu histiocyty zależą od fazy wzrostu zmiany (faza wzrostu, faza regresji; 4).

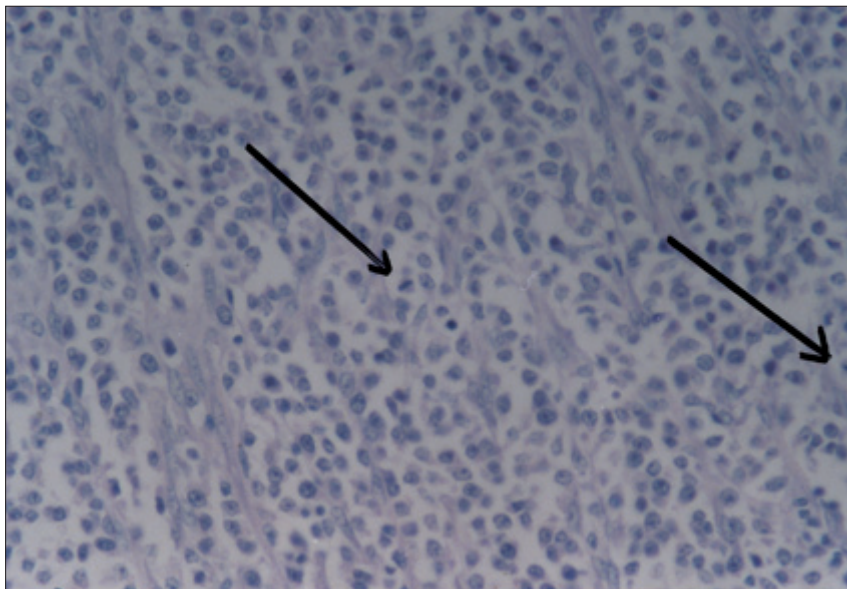
W diagnostyce różnicowej histiocyty u psów należy wziąć pod uwagę inne guzy okrągłokomórkowe skóry, takie jak guzy z komórek tłuszcznych, plazmacytomy, chłoniaki skóry, mięsaki weneryczne, czerniaki i guzy podstawnokomórkowe (1). Oprócz zmian nowotworowych należy uwzględnić przypadki histiocyty skóry, idiopatyczne okołoprzydatkowe wieloguzkowe ziarniniakowe zapalenie skóry (idiopatic perianaxial multinodular granulomatous dermatitis), zmiany zapalne powstałe po ukłuciuach przez owady i kleszcze oraz skórne zmiany w przebiegu histiocyty uogólnionej (1, 22).

Histiocytoza złośliwa i mięsak histiocytarny cechują się podobnym wyglądem mikroskopowym, a różnią jedynie rozprzestrzenieniem (2). Guzy cechują się naciekowym wzrostem, mają słabo odgraniczone brzegi i zbudowane są z pleomorficznych, intensywnie dzielących się komórek, które w znaczący sposób niszczą prawidłową architekturę tkanki. Wygląd komórek może być różny nie tylko w guzach w różnych zwierząt, ale też w obrębie tej samej

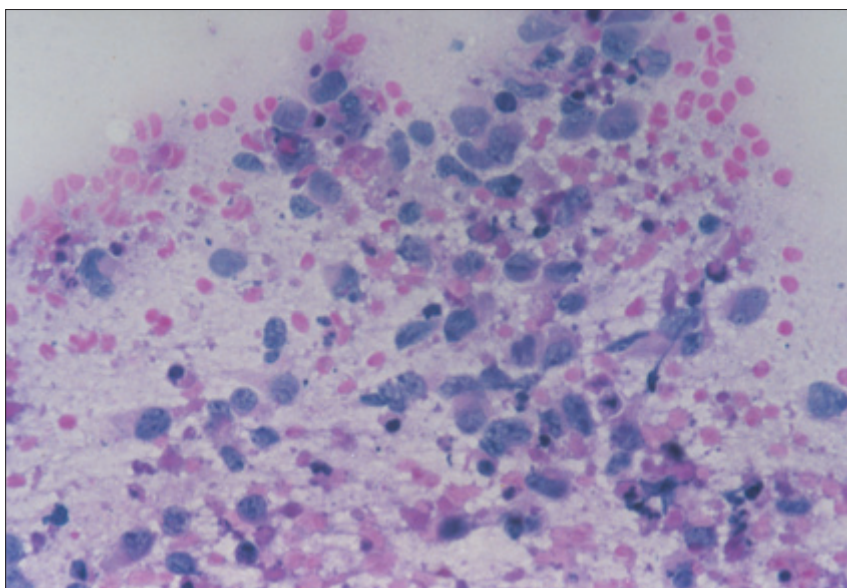
zmiany. Część komórek to komórki okrągłe z obfitą, często zwakuolizowaną cytoplazmą. Drugi typ to komórki wrzecionowate, z długimi wypustkami, bądź nowotworowe, wielojądrowe komórki olbrzymie, gwiazdkowate. Typową cechą komórek mięsaków histiocytarnych jest znacznego stopnia atypia jądrowa, która przejawia się anizokariozą, hiperchromazją i obecnością licznych jąderek. Komórki nowotworowe cechują się zdolnością do fagocytozy, w ich cytoplazmie stwierdza się obecność sfagocytowanych granulocytów obojętnochłonnych i kruszywa komórkowego (2, 5, 12).

Materiał pobrany z narządów zajętych przez proces chorobowy (szpik kostny, wątroba) jest bogatokomórkowy, dostarcza średnioróżnicowanych bądź niskozróżnicowanych komórek histiocytarnych (7, 23). Komórki leżą pojedynczo lub w małych skupiskach, są okrągłe, wrzecionowate, bądź nieregularne. Cytoplazma jest mniej lub bardziej obfita, może być ziarnista, drobnopiankowata, zasadochłonna (7). Jądra komórkowe są pleomorficzne, mają wyraźne pojedyncze, rzadziej mnogie jąderka. i niewyraźnymi granicami komórkowymi; często obserwuje się zjawisko erytrofagocytozy (6, 7, 23). Podejrzenie histiocytozy złośliwej stawiane jest na podstawie rasy zwierzęcia (predisponowany jest berneński pies pasterski), badania klinicznego, badań obrazowych i laboratoryjnych, a ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie badania histopatologicznego (istotne są badania immunohistochemiczne oraz immunofenotypowe). Użycie odpowiednich przeciwciał markerowych, które potwierdzają lub wykluczają ekspresję poszczególnych antygenów badanych komórek, pozwala zakwalifikować dany rozrost do odpowiedniej kategorii (6, 7). Komórki zarówno histiocytozy złośliwej, jak i mięsaka histiocytarnego wykazują ekspresję markerów typowych dla komórek dendrytycznych (CD1, CD 18, ICAM-1 i MHC klasy II; 2). W niektórych przypadkach potwierdzenie histiocytozy złośliwej można uzyskać badaniem ultrastrukturalnym (5, 6).

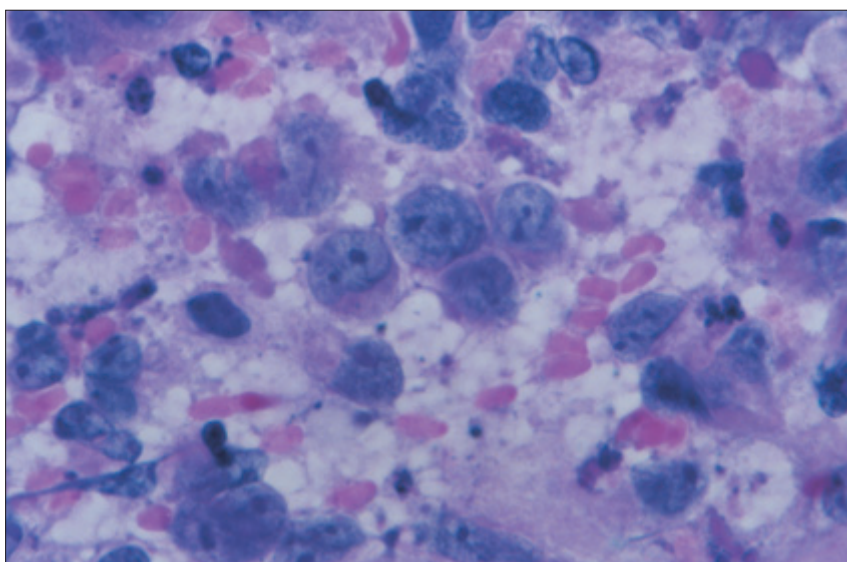
Obraz histopatologiczny **złośliwej włóknistej histiocytomy** bywa różnorodny, nawet w obrębie tego samego guza (22). Część komórek wykazuje morfologię typową dla transformowanych histiocytów, część ma wygląd fibroblastów, a jeszcze inne mają cechy obu typów komórek (ryc. 7). Typowe cechy mikroskopowe tego nowotworu to zdolność produkcji włókien łącznotkankowych, chaotyczne, wirowate układy komórek i włókien, obecność olbrzymich komórek wielojądrowych (komórki dziwaczne – bizarre cells; ryc. 8) oraz liczne i często atypowe figury podziałów mitotycznych (10). Badanie cytopatologiczne ujawnia obecność mieszaną populacji komórek, z których część



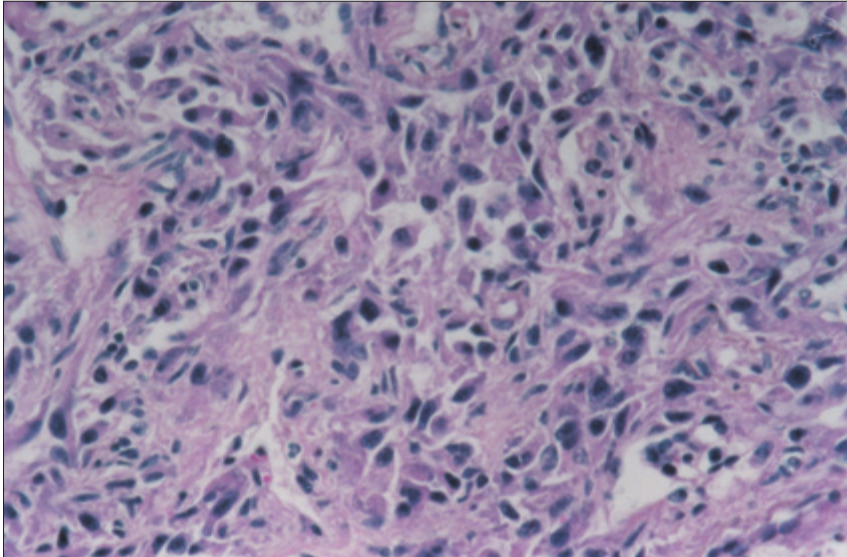
Ryc. 4. Histiocytoma, widoczne figury podziałów mitotycznych (strzałki); barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×



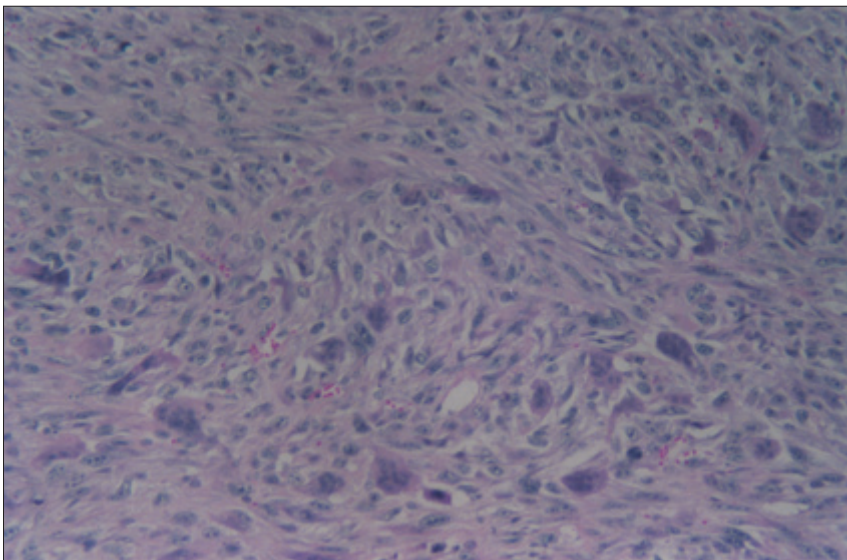
Ryc. 5. Histiocytoma, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×



Ryc. 6. Histiocytoma, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 1000×



Ryc. 7. Złośliwa włóknista histiocytoma; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 400×



Ryc. 8. Mięsak poszczepienny kota o cechach złośliwej włóknistej histiocytomy – widoczne liczne wielojądrowe komórki olbrzymie; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 200×

ma wygląd typowych fibroblastów, część histiocytów, a jeszcze inne są olbrzymimi komórkami wielojądrowymi (23). Typową cechą tych komórek jest obecność dużego jądra, które często zawiera liczne, różnokształtne i wyraźne jąderka. W niektórych guzach oprócz elementów komórkowych stwierdza się leżący pozakomórkowo kwasochłonny, bezpostaciowy materiał, będący odzwierciedleniem produkcji kolagenu przez komórki nowotworowe (23).

Ze względu na wygląd mikroskopowy złośliwe włókniste histiocytomy często były i są mylone z włókniakomięsakami, guzami z nerwów obwodowych, kostniakomięsakami pozaszkieletowymi, chrząstniakomięsakami, tłuszczakomięsakami, mięśniakami mięsakowymi, szczególnie słabo zróżnicowanymi. Ponadto ważne jest odróżnienie tych guzów od histiocytozy złośliwej i histiocytozy uogólnionej.

Obraz mikroskopowy **histiocytozy skórnej** jest podobny do obrazu obser-

wowanego w przypadkach histiocytomy. Opisano dwa typy histologiczne skórnej histiocytozy: typ skórny powierzchowny oraz bardziej inwazyjny, który charakteryzuje się okołonaczyniowym i okołoprzydatkowym naciekiem histiocytarnym w głębszych warstwach skóry i tkanki podskórnej.

W przebiegu **histiocytozy uogólnionej** dochodzi do pojawienia się licznych, rozlanych, guzkowatych zmian w głębszych warstwach skóry i tkance podskórnej, a czasami również podskórnej tkance tłuszczowej. Komórki histiocytozy uogólnionej wykazują morfologicznie jedynie cechy łagodnej atypii komórkowej. Komórki są duże, mają obfitą cytoplazmę, okrągłe lub nerkowate jądro, z niewyraźnym jąderkiem. Naciek komórkowy gromadzi się okołonaczyniowo, uciska, prawidłowe struktury skóry (mieszki włosowe, gruczoły), czasami komórki naciekają gałkę oczną i naczynia krwionośne, prowadząc do tworzenia zatorów z wszystki-

mi tego konsekwencjami (1). Wśród komórek miększu nowotworu stwierdza się liczne rozproszone limfocyty i granulocyty obojętnochłonne, rzadziej komórki plazmatyczne i granulocyty kwasochłonne. W starszych zmianach dochodzi do włóknienia.

Leczenie i rokowanie

W przypadku **histiocytomy** u młodych psów postępowaniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny lub kriochirurgiczny; rokowanie po takim postępowaniu jest bardzo dobre (4). Jednak ze względu na to, że większość takich zmian ulega spontanicznej regresji możliwe jest postępowanie według zasady „czekać i obserwować”. Z kolei histiocytomy u psów starszych rzadko ulegają regresji, a ponadto mogą ulegać transformacji nowotworowej i w związku z tym wszystkie guzy powinny być usuwane chirurgicznie i badane histopatologicznie (1).

Postępowaniem z wyboru w przypadkach **złośliwej włóknistej histiocytomy** u psów i kotów oraz **mięsaków histiocytarnych** u psów jest radykalne chirurgiczne usuwanie zmian, co z reguły daje zadowalające rezultaty (2, 24). Przy niemożliwych do całkowitego usunięcia zmianach umiejscowionych na kończynach zalecana jest amputacja (2). Brak wyników stosowania dodatkowych metod leczenia takich jak radio- i chemioterapia guzów skóry; w jednym przypadku mięsaka histiocytarnego języka u psa całkowitą remisję, bez pojawienia się wznowy uzyskano po radioterapii (2). Rokowanie w przypadku złośliwych włóknistych histiocytom oraz mięsaków histiocytarnych jest podobne do opisywanego w przypadkach włókniakomięsaków i w niektórych przypadkach może być dobre, szczególnie wtedy gdy wcześniej wykonano zabieg chirurgiczny (2, 4). Wznowy po chirurgicznym usunięciu złośliwych włóknistych histiocytom zdarzają się często, ale odległe przerzuty raczej rzadko; jedynie w przypadkach tzw. włóknistych histiocytom olbrzymiomórkowych stwierdzono przerzuty odległe u 7 na 10 badanych psów (10, 17, 18). W przypadkach z uogólnionym procesem nowotworowym (liczne ogniska przerzutowe w narządach wewnętrznych i obwodowych węzłach chłonnych) zabieg chirurgiczny połączony ze śródoperacyjnym leczeniem radiacyjnym lub chemioterapią pozwolił na uzyskanie średniego okresu przeżycia 161 dni u 6 na 10 leczonych psów (17).

Rokowanie u psów i kotów w przypadku **histiocytozy uogólnionej** jest ostrożne do złego, a w **histiocytozie złośliwej** złe (1, 4, 12). Oba typy nowotworów prowadzą do śmierci bądź eutanazji, z powo-

du tendencji do nawrotów i złej reakcji na próby leczenia (7, 13). W leczeniu histiocytozy uogólnionej stosowano glikokortykosteroidy i leki cytotoksyczne, dzięki którym udało się utrzymać zwierzęta przy życiu przez okres od 2 do 48 miesięcy (20, 21, 25). W niektórych przypadkach skuteczny okazał się leflunomid, doustnie podawana cyklosporyna, a przy zmianach dotyczących gałki ocznej cyklosporyna w postaci maści okulistycznej (Optimmune; 1). Przypadki histiocytozy złośliwej próbowano leczyć chemioterapią, z zastosowaniem schematów opartych na doksorubicynie, jednak efekty leczenia w większości przypadków były niezadowalające; odpowiedź na leczenie trwała krótko (4).

Spontaniczna regresja w przypadkach **histiocytozy skórnej** jest zjawiskiem dość często opisywanym, proces ten można przyspieszyć lub wywołać podawaniem glikokortykosteroidów bądź azatiopryny. Czasami jednak do uzyskania remisji wymagana jest długotrwała glikokortykoterapia (4).

Piśmiennictwo

- Angus J.C., de Lorimier L.-P.: Lymphohistiocytic neoplasms. W: Campbell K.L. (edit.): *Small Animal Dermatology Secrets*. Hanley&Belfus, Philadelphia 2004, s. 425–442.
- Affolter V.K., Moore P.F.: Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet. Pathol.* 2002, **39**, 74–83.
- Ramsey I.K., McKay J.S., Rudolf H., Dobson J.M.: Malignant histiocytosis in three Bernese mountain dogs. *Vet. Rec.* 1996, **138**, 440–444.
- Vail D.M.: Histiocytic disorders. W: Withrow S.J., McEwen E.G. (edit.) *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 667–671.
- Bettini G., Morini M., Vezzali E., Bacci B., Morandi E., Fant P.: Malignant histiocytosis in three cats. W: *Pathology in Nowadays*. Olsztyn – Poland 2004, s. 53.
- Freeman L. Stevens J., Loughman C., Tompkins N.: Malignant histiocytosis in a cat. Clinical vignette. *J. Vet. Intern. Med.* 1995, **9**, 171–173.
- Kraje A.C., Patton C.S., Edwards D.F.: Malignant histiocytosis in 3 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, **15**, 252–256.
- Moore P.F.: Utilization of cytoplasmic lysozyme immunoreactivity as a histiocytic marker in canine histiocytic disorders. *Vet. Pathol.* 1986, **23**, 757.
- Moore P.F., Schrenzel M.D., Affolter V.K., Olivry T., Nandan D.: Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis that expressed CD1 and specific $\beta 2$ integrin molecules. *Am. J. Pathol.* 1996, **148**, 1699–1708.
- Pulley L.T., Stannard A.A.: Tumors of the skin and soft tissues. W: Moulton J.E. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*. University of California Press. 3rd ed., Los Angeles 1990, s. 23–87.
- Newlands C.E., Houston D.M., Vasconcelos D.Y.: Hyperferritinemia associated with malignant histiocytosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 849–851.
- Court E.A., Earnest-Knoos K.A., Barr S.C., Gould W.J.: Malignant histiocytosis in cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **203**, 1300–1303.
- Scherlie P.H., Smedes S. L., Feltz T., Dougherty S.A., Riis R.C.: Ocular manifestation of systemic histiocytosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **201**, 1229–1232.
- Thoolen R.J.M.M.: Vos J.H., van Der Linde-Sipman J.S., de Weger R.A., van Unnik J.A.M., Misdorp W., van Dijk J.E.: Malignant fibrous histiocytoma in dogs and cats: an immunohistochemical study. *Res. Vet. Sc.* 1992, **53**, 198–204.
- Kerlin R.L., Hendrick M.J.: Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog-convergent or divergent phenotypic differentiation? *Vet. Pathol.* 1996, **33**, 713–716.
- Pace L.W., Kreeger J.M., Miller M.A., Turk J.R., Fischer J.R.: Immunohistochemical staining of feline malignant fibrous histiocytoma. *Vet. Pathol.* 1994, **31**, 168–172.
- Waters C.B., Morrison W.B., DeNicola D.B., Widmer W.R., Wite M.R.: Giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma in dogs: 10 cases (1986–1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 1420–1424.
- Pires M.A.: Malignant fibrous histiocytoma in a puppy. *Vet. Rec.* 1997, **140**, 234–235.
- Sapierzynski R., Sapierzynska E.: Nowotwory mezenchymalne skóry i tkanki podskórnej u psów i kotów. Część IV. Mięsaki poszczepienne u kotów. *Życie Wet.* 2004, **79**, 546–551.
- Paterson S., Boydell P., Pike R.: Systemic histiocytosis in the Bernese mountain dog. *J. Small. Anim. Pract.* 1995, **36**, 233–236.
- Padgett G.A.: Inheritance of histiocytosis in Bernese mountain dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 1995, **5**, 93–98.
- Walder E.J., Gross T.L.: Neoplastic diseases of the skin. W: Gross T.L., Ihrke J.L., Walder E.J.: *Veterinary Dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease*. Mosby Year Book, St. Louis 1992, s. 327–484.
- Baker R., Lumsden J.: The skin. W: Baker R., Lumsden J. (edit.): *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 39–70.
- Allen S.W., Duncan J.R.: Malignant fibrous histiocytoma in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **192**, 90–91.
- Moore P.F.: Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet. Pathol.*, 1984, **21**, 554–563.

Dr R. Sapierzynski, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieh@onet.poczta.pl