

2. Literaturübersicht

2.1. Mastzellen

Der Name Mastzellen (EHRlich, 1879) geht auf die Vorstellung zurück, ihre metachromatischen mastzellenspezifischen Granula seien gespeicherte Nährstoffe („gemästete Zelle“). Sie sind ein integraler Bestandteil des Bindegewebes und treten im Bereich innerer und äußerer Körperoberflächen (Dermis, seröse, muköse Oberflächen) physiologischerweise in unterschiedlicher Verteilung und Dichte auf, abhängig von der jeweils im Blickpunkt stehenden Lokalisation (WELLE et al., 1997; KUBE et al., 1998; KÜTHER, 2000). Besonders kann man Mastzellen auch in der Nähe kleiner Kapillaren und kleiner Venolen finden, woraus sich auf ihre sekretorische Aktivität schließen lässt (PAWARESCH et al., 1985).

Über Funktionen und Aufgaben von Mastzellen bestand lange Zeit viel Unklarheit, welche aber in letzter Zeit der Erkenntnis weichen musste, dass sowohl zwischen den einzelnen Tierarten als auch innerhalb einer Art eine Mastzellenheterogenität besteht, so dass sich Mastzellen nach Proteasegehalt, Histamingehalt, Gewebelokalisation, Morphologie, Cytokingehalt, T-Zell-Abhängigkeit, Formalinsensibilität und ihrer Stimulierbarkeit durch chemische Substanzen näher charakterisieren lassen (WELLE et al., 1997; KUBE et al., 1998; KÜTHER, 2000). Mastzellen spielen eine wichtige Rolle bei den körpereigenen Abwehrmechanismen sowie bei allergischen Entzündungsreaktionen (LESCHBER-SCHULD, 2001; WEISS, 1965).

Mastzellen stammen von pluripotenten Stammzellen des hämatopoetischen Systems ab (LESCHBER-SCHULD, 2001; KÜTHER, 2000). Trotz des gleichen Ursprungsortes weisen Mastzellen und andere Zellen des hämatopoetischen Gewebes erhebliche Unterschiede hinsichtlich Reifung, Lebensdauer und Proliferation auf. Vorläufer von Mastzellen verlassen das Knochenmark undifferenziert und reifen erst im Zielgewebe. Ob diese Reifung genetisch

determiniert oder vom umliegenden Gewebe induziert wird, ist bis heute umstritten. Ein weiterer entscheidender Unterschied besteht darin, dass auch differenzierte Mastzellen sogar nach Degranulation ihr Proliferationspotential nicht verlieren (KÜTHER, 2000), was insofern bedeutend ist, als viele Pathologen allein in dieser Proliferation schon ein neoplastisches Verhalten sehen (MC ENTEE, 1991).

2.2. Mediatoren

Mastzellen enthalten eine Vielzahl von Inhaltsstoffen, die KÜTHER (2000) in 3 verschiedene Hauptklassen unterteilt:

1. die bereits auf Vorrat gebildeten und in den Granula gespeicherten Inhaltstoffe, wie Glykosaminoglykane, biogene Amine (v.a. Histamin), saure Hydrolasen, neutrale Proteasen (Trypsin, Chymase, Carboxypeptidase, Kathepsin G)
2. die nach Aktivierung neu synthetisierten Lipidmetabolite, wie Leukotriene, Prostaglandine und den Plättchenaktivierungsfaktor
3. die bereits gespeichert in den Granula vorliegenden und de novo produzierten Cytokine, wie Interleukine, den Tumornekrosefaktor-alpha oder Interferon- γ

Schon lange wird vermutet, dass die Granula von Mastzellen chemotaktische Faktoren für eosinophile Granulozyten enthalten, so dass sich bei Entleeren dieser Granula eosinophile Granulozyten ansammeln, degranulieren und aggregieren (Mc ENTEE, 1991). MC ENTEE (1991) verwies auch darauf, dass die Chymotrypsin-ähnliche Protease in Mastzellen eine Ruption der Basallamina in der Epidermis verursachen kann (BRIGGAMAN et al., 1984). Die Kollagenasen der eosinophilen Granulozyten wiederum machte Mc ENTEE (1991) für die Kollagen-Denaturation verantwortlich. Zusätzlich führte das denaturierte Kollagen, die kollagene eosinophile Interaktion und/oder die Degranulation angrenzender Mastzellen zu erhöhter eosinophiler Chemotaxis, so dass am Ende wachsende Aggregate degranulierter eosinophiler Granulozyten ein Koagulum formen, das die degenerierten Kollagenfasern und Mastzellen umgibt und so als Keim für die Entwicklung zellulärer Nekrose dient (MC ENTEE, 1991).

2.3. Mastzellentumoren

2.3.1. Mastzellentumoren beim Pferd

Wenig ist bis heute zu diesem Thema publiziert worden. Die erste Erwähnung, auf die sich alle weiteren Autoren beziehen (ALTERA und CLARK, 1970) ist schon relativ alt.

Drei verschiedenartige Arten von Mastzellen-Läsionen werden in der Literatur beschrieben. Als erstes solide lokale dermale Mastzellenneoplasien., die je nachdem ob im histologischen Bild Mastzellen oder eosinophile Granulozyten überwiegen von den meisten Autoren Mastrozytom [= Mastzellentumor] (mehr Mastzellen) oder [reaktive] Mastrozytose (überwiegend eosinophile Granulozyten im Zellbild) genannt werden. Der Begriff Mastrozytose findet andererseits jedoch auch oft Verwendung für maligne multifokale Mastzellenproliferationen bzw. –infiltrationen, insbesondere wenn diese mit einer Mastzellenleukämie einhergehen (CHEVILLE et al. ,1972; WENGER und CARON, 1988). Daneben wird eine kongenitale generalisierte Form der Mastrozytose bei jungen Fohlen beschrieben (PRASSE et. al., 1975, CHEVILLE et al., 1972), die gern mit der Urticaria pigmentosa des Menschen verglichen wird. Als dritte Form wird in neuerer Literatur eine rein entzündliche Veränderung beschrieben (SCHWENZER et al., 1999), die von den Autoren als benigne, solitäre, selbstlimitierende (und damit nicht-neoplastische) Alteration charakterisiert und als equine kutane Mastrozytose bezeichnet wird. Englischsprachige Autoren machen diese Unterscheidung nicht (MC ENTEE, 1991).

2.3.1.1. Mastozytom

Die erste Form, das Mastozytom wird als eine sehr seltene, gewöhnlich solitäre Läsion charakterisiert, die Pferde mit einem Alter über 1 Jahr betrifft (FRESE, 1969; ALTERA und CLARK, 1970; HANI und TSCHARNER., 1979; DORAN und COLLINS., 1986; NYROP et al., 1986). Sie besteht aus dermalen und subkutanen Mastzellen-Knoten mit verschiedener Anzahl an eosinophilen Granulozyten, Kollagen-Degeneration (Kollagenolyse) und Nekrose (MC ENTEE, 1991) Eine Altersdisposition lässt sich aus der Literatur nicht ableiten, jedoch scheinen männliche Pferde häufiger betroffen zu sein als weibliche (SCHWENZER, 1999). Gewöhnlich sind die Läsionen 2-20 cm groß (RITMEESTER et al., 1997) und können überall am Körper vorkommen, besonders häufig jedoch an Hals, Rumpf und Extremitäten (ALTERA und CLARK, 1970; STANNARD, 1976; HANI und TSCHARNER, 1979; MC ENTEE, 1991; WHITLER et al., 1994; MALIKIDES et al., 1996; SEDISH et al., 1997). Einzelfälle von skleraler Mastozytose (WARD et al., 1993) und nasopharyngealem Mastzellentumor (RICHARDSON et al., 1994) werden von den Autoren selbst als neoplastisch eingestuft, sind jedoch bei vergleichender Betrachtung o.g. Einteilung eher als [reaktive] equine kutane Mastozytose (2.3.1.3.) einzuordnen. Die Haut über der Veränderung kann völlig normal, haarlos oder ulzeriert sein (MC ENTEE, 1991). Meist stellen die Veränderungen für die Pferde keine großen Beeinträchtigungen dar, Lahmheiten werden so gut wie nie beobachtet. Sie wachsen langsam, meist ohne Invasion oder Metastasen. Mitosen sind nur sehr selten zu beobachten (STANNARD, 1976; PULLEY und STANNARD, 1990; MC ENTEE, 1991). Nur fünf Fälle von vermuteter Malignität sind in den letzten 30 Jahren dokumentiert worden (RILEY et al., 1991; MALIKIDES et al., 1996; RITMEESTER et al., 1997; WHITLER et al., 1994). Im ersten Fall vermutete der Autor bei einem Pony mit einem Mastzellentumor am rechten Tarsus eine Metastasierung in den rechten oberflächlichen Leistenlymphknoten. Im zweiten Fall, eines Mastzellentumors am rechten Carpus,

wuchs der Tumor sehr schnell, zeigte aber keine Rezidive (RILEY et al., 1991). Bei einem dritten Fall, einem 12-jährigen Araber mit einem Mastzellentumor am rechten Carpus (der bereits 12 Jahre bestand) fand der Autor im Achsellymphknoten perivaskulär ebenfalls Mastzellen mit Mitosen, jedoch schloss er die Möglichkeit nicht aus, dass diese Reaktion auch entzündlich sein könnte (MALIKIDES et al., 1996). In einem vierten dokumentierten Fall war bei einem Quarter-Horse mit einem Mastzellentumor an der 3. Phalanx des linken Hinterlaufes ein lokales invasives Wachstum in den Knochen aufgetreten, für den Autor ein Beweis, dass Mastzellentumoren des Pferdes durchaus nicht immer gutartig sein müssen (RITMEESTER et al., 1997). Auch bei dem fünften von WHITLER et al. (1994) beschriebenen Fall zeigten sich unklare Tumorgrenzen.

2.3.1.2. Generalisiertes Mastozytom des Fohlens

Bei dieser sehr seltenen Form der Mastzellenerkrankung treten die Veränderungen als multifokale Mastzellen-Läsionen auf, die seit der Geburt bestehen. Die verschiedenen Hautläsionen betreffen den ganzen Körper, aber vor allem Flanke und Rücken. Sie sind in der Regel einige mm bis 3 cm groß, rund bis ellipsoid, kleinere sind fest und von normaler Haut bedeckt, größere ulzerieren und haben eine spürbar weiche Mitte. PRASSE et al. (1975) beobachteten eine Entwicklung dieser Veränderungen: erste kleine, feste Knötchen wuchsen progressiv und ulzerierten. Schließlich traten sie in Regression und heilten spontan ab. Während der einjährigen Untersuchung erschienen kontinuierlich neue Läsionen. Dabei zeigten sich bei frühen Formen weder im histologischen Bild noch im Blutbild die üblichen Anzeichen einer manifesten Entzündung (Infiltration mit neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen sowie vaskuläre Veränderungen). Frühe Veränderungen bestanden vielmehr aus nicht eingekapselten Aggregaten gut differenzierter Mastzellen. Außerdem waren

eosinophile Granulozyten sowie extrazelluläre eosinophile Granula durch und durch im Gewebe verteilt. Ulzerierte (späte) Veränderungen zeigten Nekrose-Herde und akute unterstützende Entzündung. Mit fortschreitender Regression stieg die Anzahl an Fibroblasten und die Anzahl der Mastzellen sank, so dass in der Endphase der fibromatöse Charakter den Veränderungen eine eingekapselte Erscheinung verlieh. Im Blut zeigte sich in dieser späten Phase eine neutrophile Granulozytose, die PRASSE et al. (1975) als entweder physiologische Leukozytose oder als Antwort auf Entzündungen in Zusammenhang mit ulzerierter Haut erklärten. Nie fanden sich allerdings Mastzellen im Blut. Interessant ist eine Beteiligung von Milz und Leber, ähnlich der Organform der caninen Mastozytose (PRASSE et al., 1975).

2.3.1.3. Equine kutane Mastozytose

Diese Veränderung unterscheidet sich histologisch kaum von der der neoplastischen Veränderungen. Der entscheidende Unterschied liegt in der Beurteilung der gefundenen Mastzellen-Aggregate. Für MC ENTEE (1991) sind die Veränderungen aufgrund der Mastzellen-Proliferation in der ersten Phase neoplastisch, vor allem weil mehr als $\frac{1}{4}$ aller von ihm untersuchten Veränderungen nur durch Mastzellen, ohne Anzeichen von chronischer Entzündung, Reparation oder Trauma verursacht worden waren und Herde von Mastzellen immer anwesend waren. Während außerdem Nekrose, Entzündung und Fibrose gewöhnlich in vielen Tumoren bei Menschen und Tieren gefunden werden, sind große Mengen nicht-neoplastischer Mastzellen bei keiner Spezies weder mit einem entzündlichen noch neoplastischen Prozess jemals zusammen gefunden worden. Dagegen entscheiden sich SCHWENZER et al. (1999) für entzündliche Alterationen. Sie verweisen auf das Vorkommen von Mastzellen bei allergischen Prozessen (WEISS, 1965). Vor allem, weil die equine kutane Mastozytose nicht alle Kriterien einer Neoplasie erfüllt, die WILLS (1952) wie folgt

definierte: A neoplasia is "an abnormal mass of tissue, the growth of which exceeds an is uncoordinated with that of the normal tissues, and persists in the same excessive manner after cessation of the stimuli which evoked the change". Demnach ist die equine kutane Mastozytose eine benigne, solitäre Alteration der Haut und Unterhaut, die selbstlimitierend ist und somit nicht-neoplastisch (SCHWENZER et al., 1999). Auch andere Autoren zweifelten, der Mastozytose einen neoplastischen Charakter zu bescheinigen (HANI und TSCHARNER, 1979; SEDRISH et al., 1997). WARD et al. (1993) löste das Problem in dem er schrieb, der neoplastische Charakter müsse nicht immer anwesend sein. Das größte Problem ist aber die histologische Unterscheidung von Neoplasie und Entzündungsgeschehen. Auch alle bisherigen Übertragungsversuche wie etwa beim Hund waren beim Pferd nie erfolgreich (PULLEY und STANNARD, 1990).

2.3.1.4. Histologisches Bild

Das histologische Bild aller Veränderungen unterscheidet sich kaum. Man findet in großer Anzahl unterschiedlich große Gebiete aus eosinophilen granulären, nekrotischen Zelltrümmern, eingebettet in fibröses Bindegewebe (RITMEESTER et al., 1997; DORAN und COLLINS, 1986). Daneben liegen nekrotische Herde, die aus nekrotischen Mastzellen und eosinophilen Granulozyten bestehen (DORAN und COLLINS, 1986). Auch Kollagen ist hyalinisiert, geschwollen und nekrotisiert (HANI und TSCHARNER 1979; WHITLER et al., 1994; RILEY et al., 1991). Einige Herde sind nur in der Peripherie, andere komplett mineralisiert (WENGER und CARON, 1988; DORAN und COLLINS, 1986). Angrenzend an Gebiete mit Nekrose und Mineralisation kann man Makrophagen und mehrkernige Riesenzellen beobachten (HANI und TSCHARNER 1979; DORAN und COLLINS, 1986). Dazwischen liegen große Flächen oder kleine Nester von gut differenzierten Mastzellen, unterteilt von

breiten Bändern mit festem kollagenem Bindegewebe (RILEY et al., 1991, DORAN und COLLINS, 1986). Mastzellen haben rund-ovale Zellkerne, die zentral in der Zelle liegen und grobes, verklumptes Chromatin enthalten (RICHARDSON, et al. 1994; DORAN und COLLINS, 1986). Außerdem haben sie reichlich fein granuliertes in der HE-Färbung grau-blau gefärbtes Zytoplasma, eine gut abgegrenzte Zytoplasma-Membran und zytoplasmatische Granula, die sich mit Toluidin-Blau metachromatisch anfärben lassen. Mitosen sind äußerst rar (WARD et al., 1993; RILEY et al., 1991; DORAN und COLLINS, 1986). Diffus im Bindegewebe findet man zudem eosinophile Granulozyten (DORAN und COLLINS, 1986). In einer Reihenuntersuchung von 30 Präparaten entwickelte Mc ENTEE (1991) drei Phasen, in die er die histologischen Befunde einordnete und die von vielen Autoren aufgegriffen und überarbeitet wurden (WHITLER et al., 1994; SEDRISH et al., 1997; SCHWENZER et al., 1999): Als erstes die Phase der Mastzellen-Proliferation, in welcher die Dermis und Subkutis eine Masse mit aktiven, dicht gepackten Mastzellen enthalten, die das angrenzende Gewebe komprimieren und infiltrieren. Durch die Entleerung der Mastzellen-Granula, die chemotaktische Faktoren für das Anlocken, Degranulierung und Aggregation von eosinophilen Granulozyten enthalten, kommt es zur zweiten Phase, der Entzündung. Nun werden immer mehr eosinophile Granulozyten angelockt, es kommt zur Kollagen-Degeneration und Hyalinisierung. Es entwickeln sich Herde von Kollagenolyse und eosinophiler Degranulation, die als Keim für die Entwicklung von zellulärer Nekrose dienen. Das Finalstadium schließlich wird von der Bildung eines Kranzes von granulomatösen Entzündungszellen eingeleitet, der sich um die Herde von Nekrose formt. Später entwickeln sich dicke Bänder von fibrösem Bindegewebe, die von Bezirken von Nekrose und Entzündung unterteilt werden. Nekrotische Zelltrümmer werden von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen abgebaut, wodurch sich die Größe des Wachstums reduziert. Durch weitere Mastzellen-

Proliferation wird aber eine komplette Auflösung der Läsion verhindert (MC ENTEE, 1991).

2.3.2. Mastzellentumoren beim Hund

Beim Hund gehören Mastzellentumoren zu den häufigsten Tumoren der Haut. Sie sind aus diesem Grund in den letzten Jahren eingehend untersucht worden (RUDOLPH, 1972; GEISEL, 1987; LESCHBER-SCHULD, 2001; KÜTHER, 2000; KESSLER und von BOMHARD, 1997a; KESSLER und von BOMHARD, 1997b; KESSLER, 2001) und haben daher auch schon seit langem Einzug in die einschlägigen Lehrbücher erhalten (SAAR, 1989; KRAFT und HIRSCHBERGER., 2000).

Üblicherweise unterscheidet man beim Hund **solitäre** Mastzellentumoren der Haut und **systemische** Mastzellentumoren (LESCHBER-SCHULD, 2001).

2.3.2.1. solitäre Mastzellentumoren des Hundes

Bei den solitären Mastzellentumoren wird die Befallshäufigkeit wie folgt angegeben: Rumpf und Perineum 50 %, Extremitäten 40%, Kopf und Hals 10% (LESCHBER-SCHULD, 2001). Es besteht eine starke Rassedisposition für Boxer (GEISEL, 1987; KESSLER und von BOMHARD, 1997b). Auch Dackel, Sennenhunde und brachycephale Rassen gelten als prädisponiert (KESSLER und von BOMHARD, 1997b). Es sind Hunde jeden Alters betroffen (KESSLER und von BOMHARD, 1997a). Dabei fehlt dem Mastzellentumor des Hundes ein typisches makroskopisches Aussehen (KESSLER, 2001). Daher kann prinzipiell jede Umfangsvermehrung der Haut und Unterhaut ein Mastzellentumor sein, sofern nicht histologisch untersucht wird. Neben völlig reizlosen subkutanen weichen Formen, die palpatorisch nicht von Lipomen zu unterscheiden sind, werden auch haarlose, erythematöse, knotige, flächig infiltrative und ulzerierende Formen beschrieben (KESSLER, 2001). Ein weiteres Merkmal von Mastzellentumoren ist das mögliche

Auftreten von paraneoplastischen Symptomen, wie gastrointestinalen Ulzerationen, verzögerter Wundheilung, hypotensivem Schock, lokalen Ulzerationen, entzündlichen Nierenerkrankungen, Hypogammaglobulinämie, und Gerinnungsanomalien (ROGERS, 1996; WHITE, 1998). Ursache dieser Symptome sind unphysiologisch hohe Mengen von Mediatoren, die von den Tumormastzellen sezerniert werden (KESSLER, 1995).

2.3.2.2. systemische Mastzellentumoren des Hundes

Systemische Mastzellentumoren (Mastzellentumoren ohne Beteiligung der Haut) sind eine seltene, extrakutane Erkrankung des Hundes (TAKAHASHI et al., 2000 ; HIKASA et al., 2000 ; LESCHBER-SCHULD, 2001). Im Gegensatz zur solitären Form besteht bei der systemischen Form weder Rasse- noch Geschlechtsdisposition. Auch ein Zusammenhang zwischen Ort des Tumors und einer systemischen Dissemination besteht nicht (LESCHBER-SCHULD, 2001). Metastasen findet man am häufigsten in den regionalen Lymphknoten, der Leber, der Milz und dem Knochenmark, unüblich sind pulmonale Metastasen. Im Blutausschrieb können sich Mastzellen aus der Zirkulation zeigen (LESCHBER-SCHULD, 2001; ROGERS, 1996). Mehr als die Hälfte aller Patienten mit systemischen Mastzellentumoren haben allgemeine Krankheitszeichen, bedingt durch paraneoplastische Symptome (FOX, 1998).

2.3.2.3. Diagnoseverfahren

Zur schnellen Absicherung der Diagnosestellung durch den Kliniker eignet sich eine Feinnadelaspirationszytologie aus dem veränderten Hautbezirk mit anschließender Schnelfärbung (KESSLER, 1995). Unumstritten ist aber, dass die Feinnadelaspirationszytologie der histopathologischen Befunderhebung in Bezug auf

Genauigkeit, insbesondere unter Berücksichtigung der Vielfalt möglicher Neoplasien deutlich unterlegen ist. So stimmten in einer Reihe zytologischer Untersuchungen die Häufigkeiten der diagnostizierten Tumoren nicht mit den histologisch gefundenen Häufigkeiten überein (STOCKHAUS und TESKE., 1999). Ein weiteres Problem bei dieser Art der Diagnosestellung ist der fehlende sichere Ausschluss, denn selbst wenn die Feinnadelaspiration ein negatives Ergebnis bringt, ist ein Ausschluss nicht sicher möglich, weil die Repräsentativität des Ausschnittes nicht sicher ist. Bei systemischen Mastzellentumoren wird sogar häufig erst durch die postmortale Untersuchung die Diagnose eines Tumorleidens gestellt (LESCHBER-SCHULD, 2001).

2.3.2.4. Klassifikation

Da die unterschiedlichen Tumorstadien ganz erheblich die Wahl der Therapie beeinflussen und wichtige Hinweise auf das Anschlagen einer Therapie geben, bemüht man sich, die Tumoren zu klassifizieren (O'KEFFE; 1990, KESSLER, 1995; WHITE, 1998; LESCHBER-SCHULD, 2001). Dabei bedient man sich vor allem dem von PATNAIK et al. (1984) entwickelten und von LESCHBER-SCHULD (2001) modifizierten Klassifikationsschema (s. Tab 1/S.19) zur histologischen Untersuchung.

Tab. 1: Graduierungskriterien für Mastzellentumoren der Haut nach **LESCHBER-SCHULD (2001)**

	Grad I (gut differenziert)	Grad II (mittelgradig differenziert)	Grad III (schlecht differenziert)
Nucleus	rund, monomorph, gleichmäßiger Chromatingehalt, Chromatin kondensiert	Rund bis eingekerbt, mäßig pleomorph, ungleichmäßiger Chromatingehalt, Chromatin aufgelockert, einzelne Nucleoli	Eingekerbt bis rund, pleomorph, vesikuliert, euchromatisch, einen oder mehrere Nucleoli
Zytoplasmatische Granula in der Unnafärbung	Kräftige, gleichmäßige Färbung innerhalb des Tumors	Mittelmäßig starke Färbung, teilweise etwas ungleichmäßig	Fein oder nicht offensichtlich
Zellform	rund bis ovoid	Rund bis ovoid, mäßig pleomorph, einzelne Zellen weichen deutlich in ihrer Form ab	Pleomorph
Zytoplasma	reichlich bis deutlich; Kern-Plasma-Verhältnis 1:2	Mäßig viel und etwas undeutlich; Kern-Plasma-Verhältnis 1:1	sehr wenig und undeutlich; Kern-Plasma-Verhältnis < 1:1
Bindegewebe	Deutliche, kleine Stränge reifen Kollagens durchsetzen den Tumor gleichmäßig und geordnet	Bindegewebe durchsetzt Tumor noch teilweise geordnet in dicken Strängen, teilweise vaskularisiert. Bereiche ohne erkennbares Bindegewebe vorhanden	Dicke vaskularisierte ungeordnete Bindegewebsstränge bzw. kein Bindegewebe erkennbar
Riesenzellen (2 oder mehr Zellkerne)	Nicht vorhanden	Gelegentlich doppelte Nuklei, einzelne multinucleierte Riesenzellen	Doppelte Zellkerne häufig. Multinucleierte Riesenzellen eingestreut
Mitosen (pro Sichtfeld, bei 400facher Vergrößerung)	keine vorhanden	selten, 0-2 Stück	3-6 Stück
Zellgrenzen	deutlich	deutlich, manchmal undeutlich	nicht erkennbar
Begrenzung	begrenzt auf die Dermis und interfollikuläre Räume	Neoplastische Zellen ersetzen das dermale und infiltrieren das subkutane Gewebe. Tumorzellinfiltration bis in die Skelettmuskeln und das umgebende Gewebe	Neoplastisches Gewebe ersetzt subkutanes und darunterliegendes Gewebe; Gefäßeinbruch
Anordnung	Zellen liegen mehr oder weniger einzeln oder in kleinen Gruppen	Zellreich, aber noch deutlich voneinander getrennt	Zellreich; dicht gepackte Lagen
Ödeme, Ulzerationen, Nekrosen, Hämorrhagien	Minimales Ödem und Nekrose	Einzelne Bereiche	Ödeme, Nekrosen, Ulzerationen und Hämorrhagien häufig

2.3.3. Mastzellentumoren bei der Katze

2.3.3.1. Vorkommen

Mastzellentumoren sind bei der Katze weniger häufig als beim Hund. Trotzdem ist der Mastzellentumor der zweithäufigste Hauttumor der Katze. Vor allem Siamkatzen sind prädisponiert (HEINIMANN, 1999; KESSLER und von BOMHARD., 1997b; KRAEGEL et al., 2000; MILLER et al., 1991).

Es wird die *kutane Form* (intrakutane Mastzellentumoren) und die *viszerale Form* (Darm, Leber, abdominale Lymphknoten und Milz) unterschieden. Bislang konnte kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheitsbildern festgestellt werden. Ein primär kutaner Mastzellentumor metastasiert nur ausnahmsweise in innere Organe (HEINIMANN, 1999). Bei viszeralen Mastzellengeschwülsten unterscheidet man noch zwischen einer intestinalen und einer Milzform. Diese Milzform wird aufgrund der Disseminierung von Mastzellen in mehrere Organe mit häufiger Einbeziehung des Knochenmarkes auch als systematische Mastozytose oder Mastzellenleukose bezeichnet (STOCKHAUS et al., 1996). Der Begriff Mastozytose wird in der Literatur häufig irreführend als Synonym zum Mastzellentumor verwendet (STOCKHAUS et al., 1996, ROGERS, 1996; KESSLER und von BOMHARD, 1997b, HEINIMANN, 1999).

Im Gegensatz zum Hund können sich systemische Mastzellentumoren der Katze primär eigenständig entwickeln, unabhängig von einer Beteiligung der Haut (ROGERS, 1996).

Kutane Mastzellentumoren treten häufiger am Kopf und weniger an anderen Stellen auf, während Tumoren im Inguinalbereich sehr selten sind (KESSLER und von BOMHARD., 1997b). Sie wachsen entweder solitär oder als multiple papulonoduläre

bis plaque-artige Läsionen. Sie verursachen selten ein diffuses Ödem (HEINIMANN, 1999).

2.3.3.2. Klinisches Verhalten

Mastzellentumoren zeigen ein außergewöhnlich vielfältiges Erscheinungsbild. Neben subkutanen weichen Tumoren, die palpatorisch nicht von Lipomen zu unterscheiden sind, kommen auch knotige oder flächig-infiltrative Formen vor. Die Epidermis kann intakt, aber auch haarlos und ulzeriert sein. Darüber hinaus neigen Mastzellentumoren bei Katzen zu Blutungen und sind aufgrund des in den Granula enthaltenen Histamins nicht selten mit einem ausgeprägtem Pruritus verbunden. Das klinische Bild dieses Tumors kann so variabel sein, dass –ähnlich wie beim Hund– prinzipiell jede makroskopisch sichtbare Umfangsvermehrung der Haut und Unterhaut ein Mastzellentumor sein kann (KESSLER und von BOMHARD, 1997b). Daneben werden auch Hautveränderungen, ähnlich der bei Urtikaria pigmentosa des Menschen berichtet (VITALE et al., 1996). Auch andere Autoren berichten über gutartige Mastzellentumoren bei jungen Katzen, die spontan verschwinden können (HEINIMAN, 1999). Allerdings können diffuse kutane Mastzellengeschwülste bei jungen Katzen auch hochgradig maligne sein (BROWN und CHALMERS., 1990). Intestinale Mastzellentumoren können chronisch rezidives Erbrechen, Anorexie, Mattigkeit und Gewichtsverlust verursachen (STOCKHAUS et al., 1996). Andere Autoren beobachten bisweilen Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie, Eosinophilie, Körperhöhlenergüsse sowie Gerinnungsstörungen (ANDREWS, 1987). Auch über gastrische und duodenale Ulzerationen sowie auftretende paraneoplastische Symptome wird bisweilen berichtet (BORTNOWSKI et al., 1992; JÄRVINEN und RAJAMÄKI., 1993).

Die Mastzellentumoren der Katze sind im allgemeinen von wenigen Ausnahmen abgesehen gutartig (HEINIMANN, 1999). Allerdings legen sie ein sehr unterschiedliches Wachstumsverhalten an den Tag. Auch hochgradig maligne Tumoren können lange Zeit klein und ruhend bleiben, während andere ein eher konstantes Wachstum aufweisen (KESSLER und von BOMHARD., 1997b). Eine primäre Multiplizität ist jedoch möglich. In einer Studie über kutane Mastzellentumoren wurde bei 332 Katzen eine Rezidivgefahr von 16 % innerhalb von einem bis drei Jahren gefunden (MOLANDER-McCRARY et al., 1998). Da bei dieser Untersuchung aber oft „Rezidive“ an anderer Stelle als der so genannte Primärtumor auftraten wird die Rezidivrate oft angezweifelt (HEINIMANN, 1999) und auf andere Studien verwiesen, die auf Rezidivraten bis 36% kommen (BUERGER et al., 1987), zumal unvollständige chirurgische Entfernungen offenbar nicht mit einer höheren Rezidivrate einhergingen (HEINIMANN, 1999). Neben multiplen kutanen Tumoren werden auch diffuse kutane Mastzellengeschwülste beschrieben.

Im Prinzip sind Mastzellentumoren bei der Katze benigne und deuten auf eine gute Prognose hin, solange keine viszerale oder systemische Krankheit vorliegt (HEINIMANN, 1999).

2.3.3.3. Histologisches Bild

Feline Mastzellentumoren sind meist gut umschriebene dermale Knoten aus mehrreihigen Mastzellen und wenigen Lymphozyten. Im Gegensatz zum Hund werden bei der Katze selten eosinophile Granulozyten gefunden.

Die Mastzellen haben ein fein granuliertes Zytoplasma; Mitose-Figuren sind selten. Mitosen und Anisokaryosis werden nur bei anaplastischen Tumoren gesehen. Nur 5-10% der Mastzellentumoren der Katze sind anaplastisch. Bei jungen Katzen wird

zudem ein histiozytärer Mastzellentumor beschrieben, bei dem die Mastzellen fast wie Histozyten aussehen. Diese liegen meist in den unteren Dermissschichten, und die Tumoren sind fast immer multipel. Obwohl es Angaben gibt, dass die Struktur der Zellen prognostisch wichtig ist, konnte in neueren Studien keine Korrelation zwischen dem histopathologischen Grad von solitären Tumoren und der Überlebensrate festgestellt werden (HEINIMANN, 1999; MOLANDER-McCRARY et al., 1998).

Granula der Mastzellentumoren der Katze färben sich bisweilen schlecht an, so dass hier im Verdachtsfall Spezialfärbungen erforderlich werden. Zytologische Ausstriche von Mastzellentumoren enthalten häufig eosinophile Granulozyten, die von Mastzellen chemotaktisch angelockt werden. Daher kann es hier bei Katzen zu Verwechslungen mit Veränderungen aus dem Komplex des eosinophilen Granuloms kommen (KESSLER und von BOMHARD., 1997b). In zytologischen Untersuchungen werden daher bedingt durch die ohne Spezialfärbungen zuweilen schlechte Anfärbbarkeit von Mastzellen-Granula nur selten Mastzellentumoren als solche diagnostiziert (STOCKHAUS und TESKE., 1999; HOWL und PETERSON, 1995).

Im Gegensatz zum Hund konnte bei der Katze bisher auch kein histologisches Graduierungssystem, ähnlich dem des Hundes entwickelt werden, da sich keine prognostische Information aus solchen Untersuchungen ableiten ließ, was mit dem weniger aggressiven Verhalten solcher Neoplasien bei der Katze erklärt wird (ROGERS, 1996).

In einigen Studien wird auch bei der Katze eine immunzytochemische Untersuchung von Tumoren, ähnlich wie beim Menschen, vorgeschlagen, da Mastzellentumoren offenbar stark mit Antivimentin-Antikörpern reagieren und anscheinend große Mengen von Antiproteasen, besonders alpha-1-AT enthalten (FONDEVILLA et al., 1990).

2.3.4. Mastzellentumoren bei anderen Tieren

Stellen Berichte über Mastzellentumoren bei Pferden schon eine Seltenheit dar, sind Beiträge über Mastzellentumoren bei anderen Tieren als Hunden oder Katzen noch seltener.

2.3.4.1. Mastzellentumoren bei Frettchen.

In jünger Zeit wird häufiger über Mastzellentumoren bei Frettchen berichtet (PARKER et al., 1993; DILLBERGER und ALTMAN., 1989; WILLIAMS, 1999), das American Collage of Veterinary Medicine, Boston, USA stellt bereits Informationen über Mastzellentumoren bei Frettchen für Patientenbesitzer ins Internet (WILLIAMS, 1999).

Mastzellentumoren stellen die zweithäufigste Hauttumorart beim Frettchen dar. Sie erscheinen als flache, schuppige Gebiete auf der Haut der Tiere, die nicht mit Haarverlust einhergehen müssen. Es besteht offenbar eine Altersprädisposition und mehrere Mastzellentumoren können gleichzeitig erscheinen. Anders als bei Hund oder Katze scheinen Mastzellentumoren beim Frettchen fast ohne Ausnahme benigne zu sein (WILLIAMS, 1999). Über Rezidive oder Metastasen wird nicht berichtet (PARKER et al., 1993).

Histologisch bestehen Mastzellentumoren bei Frettchen aus fokalen, gut umschriebenen bis leicht infiltrativen Massen in der oberflächlichen Dermis. Die individuellen runden bis ovalen Mastzellen bilden typische Zellherde, obwohl einzelne Mastzellen auch im Umgebungsgewebe der Neoplasie zu beobachten sind. Die neoplastischen Zellen besitzen ein moderates Zytoplasmavolumen, allerdings nur wenige zytoplasmatische Granula (PARKER et al., 1993). Deshalb ist der Nutzen von Färbungen wie Giemsa oder Toluidine-Blau umstritten und es wird stattdessen auf

einfache HE-Färbungen verwiesen (WILLIAMS, 1999). Die zentralen runden bis ovoiden Zellkerne besitzen eine moderate Menge von gleichmäßig verteiltem Chromatin und unterschiedlich prominente Nucleoli. Mitosen sind selten (PARKER et al., 1993).

2.3.4.2. Mastzellentumoren beim Rind

Über Mastzellentumoren beim Rind wird nur gelegentlich berichtet (SHAW et al., 1991; AMES und O'LARRY, 1984; STEPHENS und MULLOWNEY., 1986). Über das Verhalten dieser Tumorart bei dieser Spezies ist nur sehr wenig bekannt. Über einen Zusammenhang zwischen dem bovinen Leukose-Virus (BLV) und der Entwicklung von Mastzellentumoren wird zwar immer wieder spekuliert, bisher ist dieses jedoch noch nicht gut untersucht. Mastzellentumoren treten zwar auch schon bei jungen Rindern auf, aber die meisten dokumentierten Fälle betreffen ältere Rinder. Der Umstand, dass Rinder in konventioneller Landwirtschaft nicht sehr alt werden und der Kostendruck, der Sektionen nach Euthanasien oft verhindert, lässt viele Autoren vermuten, dass die Dunkelziffer viel höher ist (SHAW et al., 1991).

Das am häufigsten betroffene Organ ist die Haut. Große sichtbare Metastasen an wenigstens einem inneren Organ einschließlich peripherer Lymphknoten, Milz, Uterus, großem Netz, Mesenterium, Netzmagen, Duodenum oder Leber sind in allen dokumentierten Fällen nachgewiesen worden (SHAW et al., 1991).

Die neoplastischen Mastzellen zeigen sich meist gut differenziert, enthalten viele metachromatische zytoplasmatische Granula, die sich gut mit Toluidin-Blau anfärben lassen. Die Infiltration mit eosinophilen Granulozyten war meist hoch (SHAW et al., 1991; STEPHENS und MULLOWNEY, 1986; AMES und O'LARRY, 1984).

2.3.4.3. Mastzellentumoren bei kleinen Wiederkäuern

Tumoren jeglichen Typs sind bei Ziegen eher unüblich. Die am häufigsten berichteten caprinen Tumorarten sind squamöse Zellkarzinome, Karzinome, Papillome, Melanome, Hämangiosarkome, Mesotheliome, Lymphosarkome und Osteochondrosarkome. Bei Schafen gibt es bisher nur zwei gut beschriebene Fälle hepatischer Mastzellengeschwülste in der Literatur (JONTONE, 1972), bei Ziegen nur einen beschriebenen Fall mit einem systemischen Mastzellentumor (KHAN et al., 1995). Dabei deckten erst postmortale Untersuchungen die Anwesenheit neoplastischer Mastzellen in inneren Organen (Herz, Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark) auf. Über kutane oder subkutane Mastzellenneoplasien bei kleinen Wiederkäuern ist bisher nicht berichtet worden.

2.3.4.4. Mastzellentumoren bei Schweinen

Während über myeloproliferative Erkrankungen beim Schwein häufiger berichtet wird, sind Mastzellenneoplasien beim Schwein ein sehr rares Ereignis. In einer histologischen Untersuchung im Rahmen der Fleischuntersuchung in den USA wurden in einer Studie über 10 Jahre von 664 Millionen untersuchten Schweinen nur 5 Fälle mit kutanen Mastzellentumoren gefunden. Alle Tumoren waren dabei beschränkt auf die Dermis, waren klein und gut vom umliegenden Gewebe abgegrenzt und zeigten keine regionalen Metastasen oder systemische Beteiligung (MIGAKI, 1969). Über systemische Mastrozytosen oder im Blut zirkulierende Mastzellen wird noch seltener berichtet. Der einzige gut beschriebene Fall betraf ein Sinclair-Minischwein in Versuchstierhaltung, an dem man die Induktion von Arteriosklerose durch eine cholesterinreiche Diät untersuchte, wobei die Diagnose auf einer histochemischen Untersuchung mit humanmedizinischen Markern beruhte (BEAN-KNUDSEN et al., 1989).

2.3.4.5. Mastzellentumoren bei Heimtieren

Mastzellenerkrankungen stellen beim Heimtier eine äußerst seltene Erkrankung dar. In einer brasilianischen Studie über natürlich auftretende Krankheiten aus dem Jahr 1997 fand man unter 387 untersuchten Gerbilen nur einen Fall eines systemischen Mastzellentumors. In diesem Fall ähnelten die erhobenen Befunde denen des Menschen als einer klinisch äußerst aggressiven Krankheit in Form einer lymphadenopathischen Mastzellengeschwulst mit Beteiligung des Knochenmarks, der Haut und des Gastrointestinaltraktes (GUZMAN-SILVA, 1997).

2.3.4.6. Mastzellentumoren bei Vögeln

Mastzellentumoren stellen scheinbar auch bei Vögeln ein sehr seltenes Ereignis dar. In den letzten Jahren gibt es nur einen gut dokumentierten Bericht von 2 kutanen Mastzellentumoren in einer Eule und ein Report über einen Mastzellentumor bei einem Huhn (PATNAIK and MOHANTY, 1970; SWAYNE und WEISBRODE, 1990). In diesen Fällen werden die Tumoren als umschriebene dermale Massen beschrieben, die am Kopf lokalisiert und von der Epidermis von zusammengedrückter Dermis getrennt sind. Im Gegensatz zu Mastzellentumoren bei Säugetieren sind Kollagennekrose und die Anwesenheit eosinophiler Granulozyten kein Merkmal von Mastzellentumoren bei Vögeln. Auch variiert je nach Vogelart die Struktur aviärer Mastzellen stark. So sind die Mastzellen-Granula von Hühnern, Enten, Puten und Tauben ganz unterschiedlich dicht mit mehr oder weniger definierbaren inneren Strukturen (SWAYNE und WEISBRODE, 1990).

2.3.5. Mastzellenerkrankungen beim Menschen

In neuerer Zeit hat sich beim Menschen eine sehr differenzierte Einteilung von Mastzellenerkrankungen durchgesetzt (VALENT et al., 2001):

1. kutane Mastozytose
 - 1.1. Urticaria pigmentosa (UP) = Macupapular Cutaneous Mastocytosis (MPCM)
 - 1.2. diffuse kutane Mastozytose (DCM)
 - 1.3. Mastozytom der Haut
2. systemische Mastozytose
 - 2.1. indolente (=schmerzlose) systemische Mastozytose (ISM)
 - 2.2. systemische Mastozytose mit AHNMD (SM-AHNMD)
 - 2.2.1. Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
 - 2.2.2. Myeloproliferatives Syndrom (MPS)
 - 2.2.3. Akute myeloide Leukämie (AML)
 - 2.2.4. Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)
 - 2.3. Aggressive systemische Mastozytose (ASM)
 - 2.4. Mastzellenleukämie (MCL)
3. fokale Mastzellentumore
 - 3.1. Mastzellensarkom
 - 3.2. extrakutanes Mastozytom

Anzumerken ist, das in der Humanmedizin Begriff „Mastozytose“ als gemeinsamer Überbegriff für Erkrankungen, die mit unnormalem Mastzellenwachstum sowie einer Ansammlung von Mastzellen einhergehen, verwendet wird. Somit wird der Begriff „Mastozytose“ immer dann verwendet, wenn man bewusst offen lassen will, welche Art der Erkrankung (Neoplasie oder reaktives Geschehen) man beschreibt. In meiner Arbeit wird dieser Terminus zur Beschreibung einer speziellen Mastzellenerkrankung daher auch bewusst vermieden, es sei denn, eine aus dem englischen übersetzte

Überschrift lässt der Systematik wegen keinen anderen Begriff zu. Zur Erklärung dieser Unterscheidung dient auch das von VALENT et al. (2001) entwickelte und original aus dem englischen übersetzte Schema, das in Tab. 5/S.45 dargestellt ist.

2.3.5.1. *kutane Mastozytose*

Die Gruppe der kutanen Mastozytosen definieren VALENT et al. (2001) nach folgenden Kriterien: 1. vorhandene Hautläsionen, 2. histologisch typische fokale Herde mit Mastzelleninfiltraten in der Haut und 3. Abwesenheit von Kriterien der systemischen Mastozytose.

2.3.5.1.1. *Urticaria Pigmentosa (UP)*

Bei der **Urticaria pigmentosa** (UP) sind vor allem Kinder betroffen. Die Haut zeigt makulopapulären Ausschlag, der sich bei Irritation verstärkt. Deshalb wird die Urticaria pigmentosa im englischen Schrifttum auch als **maculopapuläre kutane Mastozytose** (MPCM) bezeichnet. Es gibt zahlreiche (aber seltene) Untervarianten, wie eine Plaque-Form, eine noduläre Form und eine teleangiektische Form (auch bekannt als Teleangesia macularis eruptiva persistans, TMEP). Die Diagnose wird abgesichert durch eine histologische Untersuchung der veränderten Haut. Bei kutanen Veränderungen stellen sich die Mastzellen eher unreif dar, ihr Aussehen entspricht dem normaler Mastzellen, sie färben sich metachromatisch an und sind CAE-, Tryptase-, Chymase- und Kit-positiv (VALENT et al., 2001; IRANI et al., 1990; IRANI et al., 1986). In der Regel ist die Prognose sehr gut, in den meisten Fällen verschwindet die Erkrankung spätestens in der Pubertät.

2.3.5.1.2. diffuse kutane Mastozytose (DCM)

Die **diffusen kutanen Mastozytosen** (DCM) sind viel seltener als die UP. Auch hiervon sind meist Kinder betroffen. Im Gegensatz zur Urticaria pigmentosa sieht man allerdings bei diesem Krankheitsbild keine typischen maculopapulären Infiltrate, sondern eher diffusen rötlichen Ausschlag. Bei einigen Patienten findet man Mastzelleninfiltrate, die zu diffus verdickter Haut führen oder (und) knotige Läsionen in der Haut. Histologisch sehen diese Erkrankungen wie UP oder MPCM aus.

2.3.5.1.3. Mastozytome der Haut

Mastozytom der Haut: solitäre Mastozytome werden beim Menschen fast ausschließlich in der Haut gefunden (andere Organfunde sind sehr selten). Die meisten Patienten sind Säuglinge. Gewöhnlich ist die typische knotige Erhebung nicht größer als 1 cm Durchmesser und zeigt eine gelbliche oder rötliche Farbe. Histologisch besteht die Läsion aus dicht gepackten, unreif erscheinenden Mastzellen ohne zelluläre Abweichungen (SCHECK et al., 1987). Eine systemische Ausbreitung findet man nicht. In der Regel werden Formen mit nur wenigen Flecken beobachtet, die auch als multiples Mastozytom beschrieben werden. Bei vielen Patienten heilt die Krankheit spontan. Die übrigen Fälle (große Tumorkläsionen, unklare Histologie, keine Rückbildung) werden chirurgisch entfernt.

2.3.5.2. systemische Mastozytose

Zur besseren Einteilung der systemischen Mastozytosen entwickelten VALENT et al. (2001) von ihnen so genannte „Haupt- und Nebenkriterien“ (Tab. 2, S. 32) sowie morphologische Unterschiede von Zellen der Mastzellen-Linie im Knochenmark (Tab. 3, S. 33).

Tab. 2: Haupt- und Nebenkriterien („SM criteria“) zur Einteilung der systemischen Mastzellen-Erkrankungen (nach VALENT et al., 2001)

Hauptkriterien („Major“)	Dichte multifokale Infiltrate (>15 zusammengeklumpte) in Knochenmarksausstrichen <u>und/oder</u> anderen extrakutanen Organen durch Tryptase-Immunohistochemie oder anderen Markern
Nebenkriterien („Minor“)	A: in Mastzelleninfiltraten entdeckt durch Knochenmarksausstrichen oder anderen extrakutanen Organen sind >25% der Mastzellen in Spindelzellformen oder: in Knochenmarksproben sind >25% aller Mastzellen atypisch (abweichende Form, z.B. Spindelzellen; ovale Kerne, hypogranuliertes Zytoplasma mit fokalen Akkumulationen von Granula, variable Zellform, 2- oder mehrlappige Kerne; Kern-Plasma-Relation hoch (unreif) oder gering (reif); Chromatin fein (unreif) oder kondensiert (reif); präsenete Nucleoli) B: Finden von c-kit-Punkt-Mutationen am Codon 816 im Knochenmark oder Blut oder anderen extrakutanen Organen (Asp 816 → Val) C: Kit-positive Mastzellen im Knochenmark oder Blut oder anderen extrakutanen Organen expressionieren auch CD2 oder/und CD25 D: Serumgesamtkonzentration von Tryptase ist permanent >20 ng/ml
wenn 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien erfüllt sind, ist die Diagnose systemische Mastozytose (SM)	

2.3.5.2.1. indolente systemische Mastozytose (ISM)

Bei der **Indolenten systemischen Mastozytose (ISM)** sind alle Kriterien für eine systemische Mastozytose erfüllt (1 Haupt- und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien) (Tab. 2). Organfunktionen sind bei dieser Krankheit in der Regel ungestört, obwohl Mastzelleninfiltrate in verschiedenen Organsystemen gefunden werden können, wie Leber, Milz oder GI-Trakt. Typisch ist eine geringe, erhöhte Veränderung von Mastzellen, ein schmerzloser klinischer Verlauf und eine gute Prognose. Typische Fälle zeigen maculopapuläre Hautläsionen (ähnlich Urticaria pigmentosa). Häufig wird über paraneoplastische Symptome berichtet (BRUNNING et al., 1983; HORNY et al., 1997; METCALFE, 1991; TRAVIS und LI, 1988). Das Knochenmark ist fast zu 100% betroffen und enthält multifokale dichte Infiltrate von Mastzellen. Gewöhnlich sind viele der Mastzellen reif und enthalten multiple

metachromatische Granula, die nach Formalin-Fixation darstellbar sind. Abgesehen von dichten Infiltraten kann das Knochenmark eine zusätzliche diffuse Ausbreitung von Mastzellen zeigen. Diese diffus verstreuten Mastzellen verändern nicht die normale Knochenmarks-Architektur und eine exzessive diffuse Verbreitung von Mastzellen ist nicht zu beobachten. Auch zeigt das verbleibende Knochenmark keine Myelodysplasie oder Zeichen von Myeloproliferation. Nach anderer Ansicht sind Osteosklerose und Knochenmarksfibrose (SAGHER et al., 1952) typisch für ISM. Die Zytologie von Knochenmarks-Mastzellen bei ISM ist variabel, in den meisten Fällen aber zeigen Mastzellen charakteristische atypische Abweichungen wie zytoplasmatische Einschlüsse, exzentrische ovale Kerne, hypogranuliertes Zytoplasma und Granula-Fusionen (=atypische Mastzellen Typ I, s. Tab. 3).

Tab. 3: Morphologische Unterschiede von Zellen der Mastzellen-Linie im Knochenmark von Patienten mit Mastzellenerkrankungen (VALENT et al., 2001)

Zelltyp	
Blasten, nicht metachromatisch	Keine Zeichen von Reifung, wenig Zytoplasma, Chromatin fein granuliert, prominente Nucleoli
Metachromatische Blasten	Blasten-ähnliche Morphologie, Kerne wie Blasten, Nucleoli, einige metachromatische Granula (Es ist unmöglich, in dieser Entwicklungsstufe zwischen basophilen Granulozyten und Mastzellen zu unterscheiden.)
Mastzellen (-linie) Typische Gewebemastzelle	Runde oder ovale Zelle, kleine bis mittlere Größe, runde oder ovale Kerne in zentraler Lage, kondensiertes Chromatin, niedriges Kern-Plasma-Verhältnis, Zytoplasma fein granuliert, evtl. hypo-/degranuliert
Atypische Mastzelle Typ I	2 oder 3 der folgenden Merkmale: (1) auffällige Oberfläche (spezielle Form: Spindelzellform); (2) ovale Kerne, evtl. in exzentrischer Lage, (3) hypogranuliertes Zytoplasma mit fokalen Akkumulationen von Granula, evtl. mit Granula-Fusionen, aber ohne Anzeichen von Degranulation. Diese Zellen können eine reifere oder unreifere Zellstruktur haben.
Atypische Mastzelle Typ II	Variable Zellform, Kerne 2 oder mehrfach gelappt, Kern-Plasma-Relation hoch (unreif) oder gering (reif), Chromatin fein (unreif) oder kondensiert (reif), evtl. Nucleoli, Zytoplasma oft hypogranuliert (ohne Anzeichen von Degranulation)

Selten wird auch über isolierte Knochenmarksmastozytosen berichtet, die ein rares Ereignis sind und durch ein Fehlen von Hautläsionen und Abwesenheit sichtbarer Zeichen von der Erkrankung vieler Organsysteme charakterisiert werden. In vielen Fällen ist aber das Knochenmark wirklich das einzig betroffene Organ (LENNERT et al., 1979; PAWARESCH et al., 1985; PAWARESCH et al., 1993).

2.3.5.2.2. systemische Mastozytose mit einer assoziierten hämatopoetischen, nicht Mastzellen-Linien-Erkrankung (SM-AHNMD)

Bei der **systemischen Mastozytose mit AHNMD (SM-AHNMD)** sind die Kriterien für eine systemische Mastozytose erfüllt. Zusätzlich sind die Kriterien für eine AHNMD (FAB/WHO-Kriterien) (HARRIS et al., 1999, BENNETT et al., 1994) erfüllt. In Abhängigkeit vom Typ der assoziierten, hämatologischen, nicht Mastzellen-Linien-Erkrankung (AHNMD) unterteilt man diese Gruppe noch weiter. So können sich myeloide und (selten) lymphoide Neoplasien entwickeln. Deshalb werden die AHNMD's in MDS (myelodysplastisches Syndrom), MPS (myeloproliferatives Syndrom), AML (akute myeloide Leukämie) und Non-Hodkin's-Lymphome (reaktiv, im Sinne einer reinen Mastzellen-Hyperplasie) unterteilt.

2.3.5.2.3. aggressive systemische Mastozytose (ASM)

Bei der **aggressiven systemischen Mastozytose (ASM)** zeigen Patienten eine der folgenden Erkrankungen: (1) abnorme Myelopoese mit signifikanten Blutbild-Veränderungen, (2) Hepatomegalie mit Beeinträchtigung der Leberfunktion durch Mastzelleninfiltration (oft mit Aszites), (3) große Osteolysen (z.T. mit pathologischen Frakturen), (4) Malabsorption mit Gewichtsverlust durch Mastzelleninfiltrationen im

GI-Trakt, (5) Splenomegalie mit Hypersplenismus oder (6) lebensbedrohende Beeinträchtigungen von Organfunktionen in anderen Organsystemen.

Am häufigsten sind Leber, Knochenmark, Milz und der GI-Trakt betroffen. Je nach betroffenem Organsystem ist die Klinik sehr verschieden (HARRIS et al., 1999; MEGGS et al., 1985). Ausstriche von Knochenmarkszytologien zeigen bei ASM einen unterschiedlichen Grad der Infiltration mit Mastzellen. Die Mastzelleninfiltrate können gemischt (dicht fokal und diffus) mit Veränderungen des verbleibenden Knochenmarkes sein. Zusätzlich können Zeichen von Dysplasie und Myeloproliferation gefunden werden. Die Knochenmarkszytologie deckt meist Hauptkriterien für Mastzellenveränderungen auf (s. Tab. 2/S.32, Tab.3/S. 33) (SPERR et al., 2001). Mastzellen sind gewöhnlich hypogranuliert, manchmal (bis 20%) zwei- oder mehrkernig. Auch metachromatische Blasten sind zu finden. Meist sind aber weniger als 20 % der kernhaltigen Zellen in Knochenmarksproben Mastzellen (VALENT et al., 2001).

2.3.5.2.4. Mastzellenleukämie (MCL)

Diese Gruppe einer hochgradig malignen Mastzellenerkrankung ist charakterisiert durch eine signifikante Anzahl leukämischer Mastzellen im peripheren Blut und/oder Knochenmark. Während der Erkrankung können sich leukämische und aleukämische Phasen abwechseln, so dass man leukämische und aleukämische Subvarianten unterscheidet. Ebenso unterscheidet man noch sekundäre (mit nicht-leukämischer Mastozytose als Vorerkrankung) und primäre (ohne bekannten Primärtumor) Mastzellenleukämien. Die meisten Patienten sind Erwachsene. Das klinische Bild ist oft nicht charakteristisch und ähnelt einem Puzzle. Typischerweise fehlen Hautläsionen. Eher überwiegen primär Mediator-bedingte Symptome

(paraneoplastisches Syndrom): Bluthochdruck, Durchfall, Rötungen u.a. später folgen Gewichtsverlust, Knochenschmerzen und Organomegalie. Oft entwickelt sich eine schwere Blutgerinnungsstörung und führt zu schweren Blutungen im GI-Trakt und anderen Organsystemen. Eine heilende Therapie ist nicht beschrieben. Die Überlebenszeit ist sehr kurz, die wenigsten Patienten leben länger als 1 Jahr (PAWARESCH et al., 1985; TRAVIS et al., 1986, HORNY et al., 1986). Das Knochenmark ist immer betroffen und zeigt diffuse und dichte Infiltration von Mastzellen, die das normale Knochenmark ersetzen (hochgradige Infiltration, Hauptkriterium, s. Tab. 3) (PAWARESCH et al., 1985; TRAVIS et al., 1986; HORNY und VALENT, 2001; MEGGS et al., 1985; LENNERT, 1960). Im Gegensatz zu anderen systemischen Mastozytosen sind aber Knochenmarksfibrose und Osteosklerose nicht vorhanden. Die Knochenmarksprobe kann histologische Anzeichen von Myeloproliferation und Dysplasie aufdecken. Die Mastzellen sind hypogranuliert. Aber auch andere viszerale Organe sind betroffen. Knochenmarksproben enthalten mehr als 20 % Mastzellen. Die Mastzellen erscheinen sehr unreif oder sogar blasten-haft (metachromatische Blasten). Das Kern-Plasma-Verhältnis ist hoch, Chromatin ist fein granuliert, Nucleoli sind sehr prominent. Manchmal zeigen sich die Mastzellen auch 2- oder mehrkernig, ganz selten erreichen sie ein gewisses Maß an Reife. Der Prozentsatz von hoch atypischen Mastzellen (metachromatische Blasten und atypische Mastzellen Typ II, s. Tab.4/S.44) im Knochenmark beträgt in der Regel mehr als 20 %. Auch die übrigen Knochenmarkszellen können zytologische Zeichen von Dysplasie und Myeloproliferation zeigen (VALENT et al., 2001).

2.3.5.3. fokale Mastzellentumore

Je nach dem Grad der histologischen Veränderung, bzw. eventuellem destruktivem Wachstums unterscheidet man bei fokalen Mastzellentumoren zwischen hochgradig malignen Mastzellensarkomen und gutartigen (extrakutanen) Mastozytomen (s. Tab. 4./S.44).

2.3.5.3.1. Mastzellensarkom

Mastzellensarkome sind beim Menschen extrem selten. Bisher sind nur 3 Fälle weltweit gut dokumentiert. Die Erkrankung ist definiert als lokales destruktives (Sarkom-ähnliches) Wachstum eines Tumors bestehend aus hoch atypischen Mastzellen ohne systemische Beteiligung. Aber auch sekundäre Generalisation von viszeralen Organen und hämatopoetischem Gewebe ist beschrieben (HORNY, 1986). Die Zellveränderungen sind ähnlich der bei Mastzellenleukämie: Die Zellen sind eher unreif (oft Blasten-ähnliche) mit hohem Kern-Plasma-Verhältnis, Nucleoli und hypogranuliertem Zytoplasma. Auch zwei- oder mehrkernige Zellen sind zu beobachten. Die Prognose ist sehr schlecht. Obwohl die Patienten Chemotherapie und Bestrahlung erhalten, überleben sie nur wenige Jahre (VALENT et al., 2001).

2.3.5.3.2. extrakutanes Mastozytom

Ein Mastozytom ist ein benigner Tumor mit unifokalem Wachstum von Mastzellengewebe ohne systemische Beteiligung. Im Gegensatz zu Mastozytomen der Haut sind Mastozytome in extrakutanen Organen beim Menschen extrem selten. Bisher sind extrakutane Mastozytome primär in der Lunge entdeckt worden (CHARETTE et al., 1966; MYLANOS, 2000). Im Gegensatz zu Mastzellensarkomen zeigen Mastozytome kein aggressives (invasives) Wachstumsverhalten und nur

geringgradige histologische Veränderungen von Mastzellen (CHARETTE et al., 1966; MYLANOS, 2000). Die Prognose für Patienten mit Mastozytomen ist gut – kein Fortschreiten zu aggressiver Erkrankung oder Mastzellenleukämie folgt (VALENT et al., 2001).

2.3.5.4. Diagnoseverfahren beim Menschen

Bereits bei der Erstuntersuchung wird in der Humanmedizin bei allen erwachsenen Patienten mit Verdacht auf systemische Mastozytose eine Knochenmarkspunktion empfohlen. Bei Kindern wird die Knochenmarkspunktion erst bei definitiven Zeichen für eine systemische Mastozytose oder AHNMD durch andere Tests angewandt. Die Knochenmarksproben werden histologisch analysiert einschließlich Immunhistologie. Weiterhin werden Knochenmarksaspirate beim Menschen routinemäßig für Zytologie, Bestimmung von Kolonie-formenden Progenitoren, Zell-Oberflächen-Bestimmung (CD-Typisierung), chromosomalen Analysen und Bestimmung von c-kit-Mutationen (Asp-816 → Val) verwandt. Als minimales Bestimmungsprogramm für Mastozytosen bei Erwachsenen nennen VALENT et al. (2001) klinische Untersuchung, Knochenmarkshistologie und –aspirate, komplettes Blutbild, Routine-Blutchemie (einschließlich LDH und AP) und Serum-Tryptase-Bestimmung. Zusätzlich empfiehlt er Röntgen des Brustraumes, Ultraschall des Abdomens, Endoskopie und Radiographie der Knochen. Aus diesen Parametern entwickelten VALENT et al. (2001) das durch Tab. 4 (S. 44) beschriebene Flussschema.

2.3.5.5. Histopathologische Aspekte

Auch beim Menschen stellt sich bei histologischen Funden von Mastzellen immer die Frage nach der Beurteilung. Ihre Anzahl variiert stark je nach Gewebetyp. Während sie gewöhnlich in Lymphknoten-Sinusoiden anzutreffen sind, sind sie in der (normalen) menschlichen Milz nicht zu finden. Ein Anstieg der Mastzellen-Zahl kann entweder reaktiv (Mastzellen-Hyperplasie) oder neoplastisch (Mastzellen-Erkrankung/Mastzellentumor) sein.

Ein Anstieg der Mastzellen kann leicht übersehen werden, weil Mastzellen in gewöhnlichen HE-Färbungen schwer zu identifizieren sind, außer man benutzt Spezialfärbungen wie Giemsa oder Toluidine-Blau. In diesen fallen aber stark veränderte, blasten-ähnliche Mastzellen(-vorstufen) in der Regel nicht als solche auf. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich auch daraus, vor allem bei (Knochenmarks-) Biopsien sehr kleine Gebiete mit Mastzelleninfiltraten zu entdecken, besonders wenn diese nicht diffus, sondern in Herden verteilt sind.

Ein merklicher Anstieg von diffus verteilten Mastzellen ist oft assoziiert mit reaktiven, chronisch entzündlichen oder fibrösen Vorgängen, aber kann auch aus verschiedenen hämatologischen Krankheiten, wie Immunozytomen, chronischer lymphozytischer Leukämie, Myelodysplasie und akuter myeloider Leukämie resultieren (SATODATE et al., 1977; PROKOCIMER und POLLIAK, 1981). Eine extrem große Anzahl von Mastzellen kann man aber nur bei Neoplasien zählen, d.h. Mastzellentumoren/Mastzellenerkrankungen und Mastzellenleukämie. Neoplastische Mastzellen sind oft auch zellulär verändert und sind daher oft schwer zu identifizieren. Deshalb hat sich beim Menschen bereits die immunohistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen Tryptase, eine der beiden hochspezifischen Mastzellen-assoziierten Serin-Proteasen, durchgesetzt. Sie ist besonders wirkungsvoll, um sehr atypische oder reife Mastzellen bei Mastzellenleukämie und sehr kleine, sogar

vereinzelte dichte fokale Mastzelleninfiltrate bei Patienten mit bekannter kutaner Mastozytose zu entdecken (HORNY et al., 1998).

In morphologischen Studien folgerten HORNY und VALENT (2001), dass eine Anzahl von <4 Mastzellen/ mm^2 im Knochenmark im normalen/reaktiven Status gefunden werden, während $>5 - < 100$ MZ/ mm^2 auf ein myelodysplastisches Syndrom hindeuten. Bei Neoplasien lag die Anzahl gefundener Mastzellen wesentlich höher als $100/\text{mm}^2$ bis manchmal $2655/\text{mm}^2$. Ein Anstieg der Mastzellen-Anzahl ist relativ einfach zu bemerken, besonders wenn man besondere Färbemethoden wie Giemsa benutzt und die Mastzellen ein reifes Aussehen mit reichlich stark metachromatischen Granula haben. Bei reaktiven Veränderungen mit merklicher und daher leicht entdeckbarer Mastzellen-Hyperplasie, die chronisch entzündliche Prozesse einschließen, ist die Hyperplasie besonders prominent in Geweben mit Kollagen-Fibrose. Das Stroma von bestimmten benignen und malignen Tumoren kann allerdings auch eine große Anzahl solcher Mastzellen enthalten. Wenn man also einen Überfluss von Mastzellen in einem Gewebe entdeckt, mag die Unterscheidung zwischen Mastzellen-Hyperplasie und gut differenziertem Mastozytom unmöglich sein. HORNY und VALENT (2001) postulierten als wesentliches Unterscheidungsmerkmal das Auffinden (unter Umständen eines einzigen) fokalen dichten Gewebeeinfiltrates bestehend aus zusammenhaltenden aggregierten Mastzellen. Die Anwesenheit von spindelzelloförmigen Mastzellen ist für ihn von größter Bedeutung, weil sehr kleine Aggregate von runden oder ovalen Tryptase-positiven Zellen auch bei anderen myeloiden Neoplasmen und sogar bei reaktiven Prozessen vorkommen können. Dichte fokale Mastzelleninfiltrate, die wenigstens einen geringen Anteil an spindelförmigen Zellen enthalten, gelten als sicherer Hinweis auf eine Mastzellenerkrankung/Mastozytose, während bei Hyperplasien die Mastzellen immer lose verstreut und gleichmäßig verteilt vorliegen.

Es ist allerdings oft schwierig die spindelförmigen Zellen als Mastzellen zu erkennen, sogar mit Giemsa oder Toluidin-Blau-Färbungen, weil metachromatische Granula in einem großen Anteil dieser Zellen fehlen. Dichte lokale Infiltrate aus spindelförmigen Zellen in hämatopoetischen Geweben kommen aber ausnahmslos nur bei Mastzellentumoren vor.

Im Knochenmark unterscheiden HORNY und VALENT (2001) 3 Haupttypen von Verteilungsmustern: (1) *Fokale, dichte oder kompakte Infiltrate*, die in Größe und Zellform variieren, kommen vor allem bei indolenten Formen vor. (2) *Diffuse Infiltrationen* mit Mastzellen haben eine unterschiedliche Dichte und nur geringe Tendenz, kompakte Infiltrate zu formen. Bei dieser Form zeigen die Mastzellen unterschiedliche Grade zellulärer Abweichungen. Man unterscheidet 3 Subtypen: Bei der *intestinalen Verteilung* (2A) sind die Mastzellen mehr lose verstreut. Sie wird hauptsächlich bei reaktiven Prozessen gefunden, aber auch bei Patienten mit kutaner Mastozytose (z.B. Urtikaria pigmentosa). Die *zelluläre oder dichte Verteilung* (2B), bei der es Auswirkungen auf das vorher vorhandene Knochenmark gibt, kommt vor allem bei Patienten mit primären Mastzellenerkrankungen vor. (3) Bei *Kombinierter oder gemischter Verteilung* (2C) gibt es fokale dichte Mastzelleninfiltrate und Knochenmarksgebiete, die mehr diffus betroffen sind. Bei einigen dieser Fälle sind die fokalen Infiltrate groß und irregulär und haben eine Tendenz zur Verschmelzung. Dieser Verteilungstyp wird oft bei Patienten mit lang anhaltender indolenter Erkrankung oder aggressivem Untertyp systemischer Mastozytose beobachtet. Bei indolenten Mastozytomen (ISM) ist die Architektur des verbleibenden Knochenmarkes ganz gut erhalten (Subtyp 3A), während sie bei Mastzellenleukämien weitgehend zerstört ist (Subtyp 3B).

Extramedulläres Gewebe untersucht man in der Humanmedizin erst nach dem Knochenmark, weil Knochenmark das am häufigsten betroffene Gewebe bei Mastzellenerkrankungen des Menschen ist.

Milz: Weil Mastzellen eigentlich sowohl in hyperplastischer als auch normaler Milz nicht anzutreffen sind, ist die Anwesenheit sogar nur einiger lose verteilter Mastzellen ein sicheres Anzeichen für eine primäre Mastzellenerkrankung. In typischen Fällen systemischer Mastzellenerkrankung (indolenter, aggressiver oder maligner) ist die Milz merklich vergrößert und bei der histologischen Untersuchung entdeckt man dichte verstreute Infiltrate bestehend aus runden und/oder spindelförmigen Mastzellen, vor allem in der roten Pulpa.

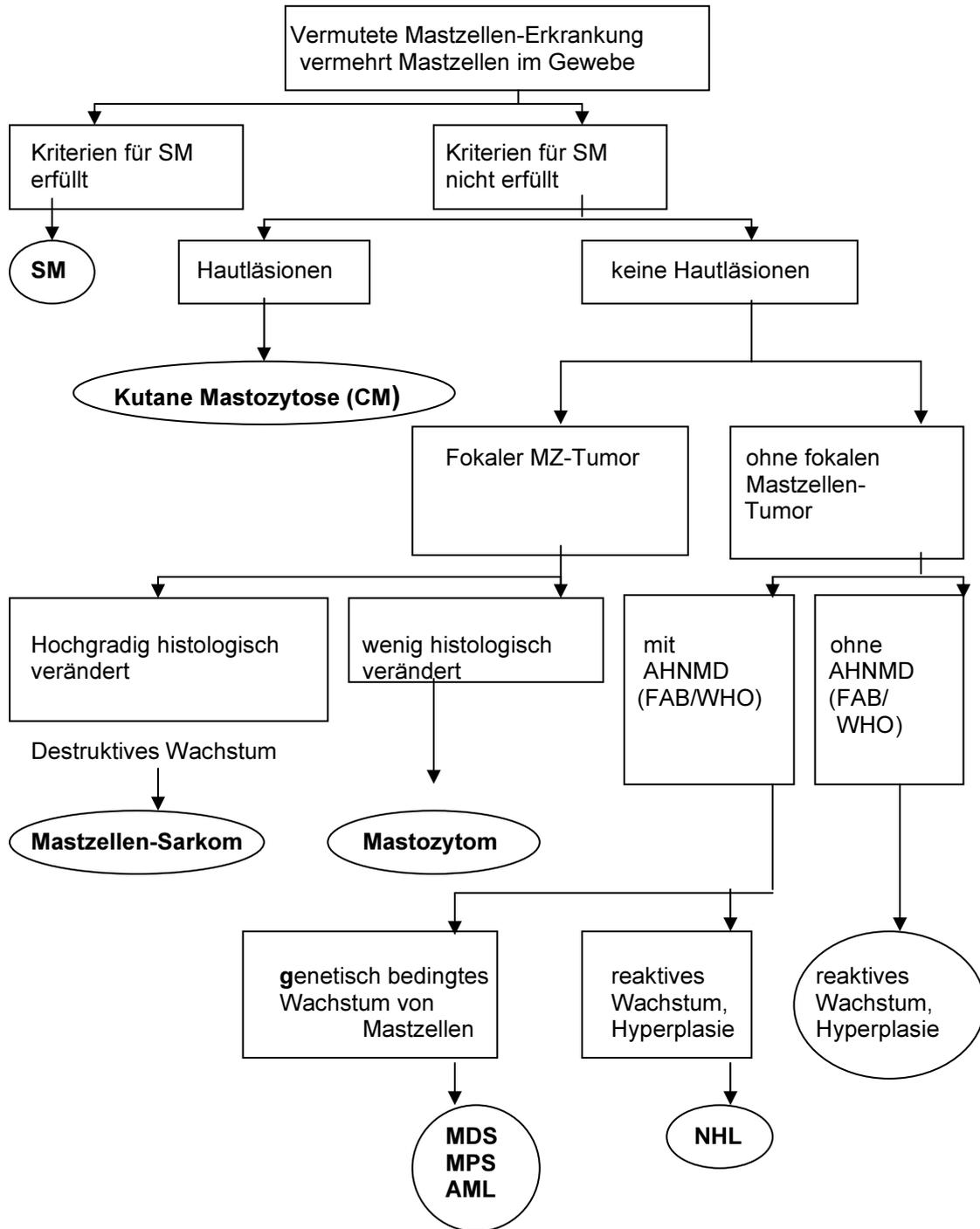
Leber: In der normalen Leber sind Mastzellen eigentlich nicht zu finden, aber ihre Anzahl kann bei chronisch entzündlichen Prozessen mit Fibrose und Zirrhose im Portaltrakt steigen. Mastzellen in den Sinusoiden der Leber sieht man nur bei systemischen Mastozytosen.

Lymphknoten: Weil Mastzellen in relativ großer Anzahl bei chronischer Lymphadenitis, vor allem in den Sinusoiden anzutreffen sind, ist es oft sehr schwer, eine Lymphknotenbeteiligung zu bestätigen oder auszuschließen. Bei positiven Fällen sind dichte Mastzelleninfiltrate in der Pulpa oder in parakortikalen Gebieten typische Funde. Wie auch in anderen Geweben sind Mastzelleninfiltrate oft vergesellschaftet mit unterschiedlich vielen eosinophilen Granulozyten und begleitet von retikulärer Fibrose.

Gastrointestinaltrakt: In der Mukosa sind Mastzellen bei verschiedenen reaktiven Prozessen oft erhöht. Deshalb ist nur die Anwesenheit von dichten Infiltraten in der Lamina propria, oft auch noch tiefer oder sogar in unmittelbarer Nähe der Lamina

muscularis mucosae aussagekräftig für eine primäre Beteiligung an einer Mastzellenerkrankung (HORNY und VALENT, 2001).

Tab. 4: Flussschema zur Differentialdiagnose bei Mastzellenerkrankungen nach VALENT et al. (2001)



Legende:

MDS: myelodysplastisches Syndrom

MPS: myeloproliveratives Syndrom

AML: akute myeloide Leukämie

NHL: Non-Hodgkin's Lymphom

AHNMD: Assoziierte, hämatologische, nicht-mast cell lineage disease, = assoziierte, hämatologische, nicht-Mastzelleninien-Erkrankung

SM: systemische Mastozytose

Tab. 5: Zur Nomenklatur der verschiedenen Begriffe „Mastozytose, Mastzellen-Hyperplasie“ und anderen Mastzellenerkrankungen nach VALENT et al. (2001):

Nomenklatur	Synonym	Pathobiologie	Kriterien
Mastzellen-Hyperplasie	Reaktive Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> - zytokine Effekte? - SCF-induziertes Wachstum nicht-neoplastischer MZ - prinzipiell reversibel 	<ul style="list-style-type: none"> - lokale oder systemisch vermehrtes Auftreten von Mastzellen - keine typischen Hautläsionen - Diagnosekriterien für systemische Mastozytose nicht erfüllt - Zu Grunde liegender Prozess (Tumor, Entzündung)
Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> - primäre Mastzellenerkrankung - Primäre Mastozytose - Mast cell proliferative disorder(s) 	<ul style="list-style-type: none"> - neoplastische Mastzellen - SCF-unabhängiges Wachstum - C-kit Punktmutationen 	Typische Hautläsionen (CM) <u>und/oder</u> Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfüllt <u>und/oder</u> lokale Mastzellenerkrankung diagnostiziert
Vermehrung von Mastzellen in myelogenen neoplastischen Prozessen, die keine Mastozytosen sind	<ul style="list-style-type: none"> - Myelodysplastische Mastzellen-Syndrom - Myelomastozytische Leukämie 	<ul style="list-style-type: none"> - Ein MDS oder MPS im Hintergrund - Myeloide Stammzellen haben eine bestimmte Kapazität sich zu Mastzellen zu differenzieren 	Vermehrtes Auftreten von sehr unreifen Mastzellen (Blasten-ähnlich) in Knochenmark und Blut, Kriterien für Diagnose von systemischer Mastozytose nicht erfüllt, MDS; MPS oder AML im Hintergrund
Akute myeloide Leukämie mit Expression von Tryptase Oder/und C-kit Mutation am Codon 816		Festhalten während der Reifung verhindert Differenzierung von unreifen Stammzellen zu MZ	AML, keine typischen Hautläsionen, Kriterien für systemische Mastozytose nicht erfüllt, aber 1-2 „minor SM-Kriterien“ gefunden