

Proliferativa histiocytiska sjukdomar hos hund

Frieda Dalin



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:18

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Proliferativa histiocytiska sjukdomar hos hund

Canine histiocytic proliferative disorders

Frieda Dalin

Handledare:

Ebba Nilsson, Rodrigo Grandon, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Bild tagen från Wikimedia Commons

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:18
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Histiocytos, Histiocytom, histiocytiskt sarkom, cellytemarkörer, diagnostisering, hund

Key words: Histiocytosis, histiocytoma, histiocytic sarcoma, cell surface marker, diagnosis, dog

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary | 2 |
| Inledning..... | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Litteraturoversikt..... | 3 |
| Histiocyter | 3 |
| Makrofager | 3 |
| Dendritiska celler | 4 |
| Proliferativa histiocytiska sjukdomar | 4 |
| Grundläggande diagnostisering..... | 4 |
| Histiocytos..... | 5 |
| Histiocytom | 6 |
| Histiocytiskt sarkom..... | 7 |
| Diskussion | 8 |
| Appendix | 11 |
| Översikt | 11 |

SAMMANFATTNING

Proliferativa histiocytiska sjukdomar brukar i litteraturen delas in i följande undergrupper: reaktiv histiocytos (kutan eller systemisk), histiocytom och histiocytiskt sarkom (lokalt eller disseminerat). Samtliga former karakteriseras av en onormal proliferation av histiocyter. Kutan histiocytos är en proliferativ sjukdom som drabbar kutan och subkutan vävnad, om fler organ blir involverade kallas sjukdomen för systemisk histiocytos. Histiocytom är en benign, neoplastisk sjukdom som härrör från intraepiteliala celler, så kallade Langerhanska celler. Histiocytiskt sarkom är en malign, neoplastisk sjukdom som kan delas in i två former; lokalt histiocytiskt sarkom (LHS) och disseminerat histiocytiskt sarkom (DHS). LHS uppstår från en specifik plats medan DHS är en multisystemisk sjukdom. Diagnostisering av de olika sjukdomarna baseras på anamnes, kliniska fynd och hudbiopsier. Hudbiopsierna studeras histologiskt och med hjälp av immunohistokemi. Diagnostisering är sedan avgörande för vilken typ av behandling som ska vidtas samt vilken prognos som kan ges. Prognosen varierar från god till väldigt dålig beroende på vilken form som diagnostiseras.

SUMMARY

Histiocytic proliferative disorders are characterized by an abnormal proliferation of histiocytic cells. The definition "histiocytic proliferative disorders" is composed of many different diseases and can be divided into the following groups; reactive histiocytosis (cutaneous and systemic), histiocytoma and histiocytic sarcoma (localized and disseminated). Cutaneous histiocytosis is a proliferative disorder that affects skin and the subcutaneous tissue, if more organs are involved it's called systemic histiocytosis. Histiocytoma is a benign, neoplastic disorder that arise from intraepidermal cells, so called Langerhans cells. Histiocytic sarcoma is a malignant, neoplastic disorder that can be divided into the two following groups; localized histiocytic sarcoma (LHS) and disseminated histiocytic sarcoma (DHS). LHS evolves from a single area, while DHS is a multisystemic disorder that affects many different organs at the same time. Diagnosing the disorder is based on anamnesis, clinical observations and skin biopsies. The skin biopsies are examined both histological and by immunohistochemistry. To make a correct diagnosis is of major importance when deciding a sufficient treatment. It's also important to be able to give a correct prognosis and depending on diagnosis the prognosis can vary from good to very poor.

INLEDNING

Begreppet ”proliferativa histiocytiska sjukdomar” (PHS) omfattar en rad olika sjukdomar, både icke neoplastiska och neoplastiska, där såväl benigna som maligna former förekommer (Affolter & Moore, 2000). Hos hund är det relativt vanligt med proliferativa histiocytiska sjukdomar (Moore et al., 1996). Trots det är det ofta svårt för en vanlig kliniker att avgöra dels vilken form patienten har drabbats av och dels är det lätt att förväxla dessa typer av sjukdomar med till exempel lymfproliferativa sjukdomar (Ettinger & Feldman, 2010). Det är dock av högsta vikt att rätt diagnos ställs, då diagnosen är väldigt avgörande för vilken typ av behandling som ska vidtas och därmed också vilken prognos patienten kan ges (Moore et al., 1996). För att tydliggöra de olika formerna samt klargöra hur differentiering av de olika sjukdomarna som omfattas av begreppet PHS sker, har jag valt att i denna litteraturstudie försöka besvara följande frågeställning: vad finns det för olika typer av histiocytiska proliferativa sjukdomar hos hund, hur särskiljer man dem och vad har de olika diagnoserna för prognos?

MATERIAL OCH METODER

För att hitta relevanta artiklar för denna litteraturstudie användes framförallt PubMed och Web of Science genom sökservern ISI Web of Knowledge. Här användes sökord som ”histiocytom*”, ”histiocytos*”, ”histiocytiskt sarcom*” och ”histiocytic diseases” i olika kombinationer. För att begränsa omfattningen av artiklar valde jag att lägga till frasen ”AND (canine* OR dog*)”. Som komplement till dessa vetenskapliga artiklar använde jag mig av en del facklitteratur som finns sammanfattad i referenslistan nedan.

LITTERATURÖVERSIKT

Histiocyter

Histiocyter är en gammal beteckning för vad vi idag vet är två olika typer av celler, nämligen makrofager och dendritiska celler (Fadeel et al., 2008). Alla blodceller härstammar från en pluripotent stamcell, en så kallad CD34+ cell. När denna delar sig ger den upphov inte bara till nya pluripotenta stamceller utan dessutom till lymfoida och myeloida stamceller. Histiocyter, likt granulocyter, mastceller, erythrocyter och trombocyter härstammar från den myeloida cellinjen, medan T-lymfocyter, B-lymfocyter och NK-celler härstammar från den lymfoida cellinjen. Makrofager och dendritiska celler kan särskiljas från andra celltyper till viss del genom morfologi, men kanske framförallt genom sina speciella kombinationer av cellytemarkörer (Agger et al., 2006). Dessa kan påvisas genom monoklonala antikroppar som binder specifikt till respektive cellytemarkör (Fernandez et al., 2005).

Makrofager

Makrofagers huvudfunktion är fagocytos och morfologiskt kännetecknas de av sin regelbundna, ofta njurformade kärna och sina cytoplasmiska utlöpare (Agger et al., 2006). Typiska cellytemarkörer är CD45, CD18, CD11b och MHC II (Guaguère et al., 2008). MHC II uttrycks dock bara om makrofagen blir aktiverad. CD80 och CD86 kan också uttryckas,

men inte i lika hög utsträckning som på dendritiska celler (Agger et al., 2006).

Dendritiska celler

Dendritiska celler upptäckte man så sent som på 70-talet och mer forskning behövs för att förstå deras fulla släktskap och mekanismer. De är i första hand antigenpresenterande och T-cells stimulerande celler. Begreppet dendritiska celler omfattar en rad olika celltyper, bland annat Langerhanska celler i epidermis och interstitiella dendritiska celler i flera olika organs bindväv. Typiskt för dem alla är att de har rikligt förgrenade cytoplasmatiska utlöpare. Dendritiska celler har två tydliga stadier i sin differentiering, ett som omogna dendritiska celler, det vill säga innan de blivit stimulerade av ett antigen och ett som mogna dendritiska celler då de utsatts för ett stimulus och därigenom aktiverats. Uttrycket av cellytemarkörer skiljer sig i väldigt hög utsträckning beroende på vilket stadium cellen befinner sig i. Mogna dendritiska celler uttrycker i mycket högre grad MHC I- och MHC II-molekyler än omogna dendritiska celler. De uttrycker dessutom fler adhesionsproteiner och costimulerande molekyler så som CD80 och CD86. Det kan vara svårt att identifiera dendritiska celler med avseende på enbart cellytemarkörer då de inte har någon specifik markör, däremot kan de identifieras genom studier av vilka cellytemarkörer de saknar. Typiska sådana markörer är CD19 (finns hos B-celler), CD3 (finns hos T-celler), CD14 (finns hos monocytter) och CD56 (finns hos NK-celler). Dessutom kan man känna igen dem genom den antigenpresenterande förmåga de besitter, vilket omfattar ett massivt uttryck av MHC II (Agger et al., 2006). Agger et al. (2006) beskriver att det finns en adhesionsmolekyl hos möss, CD11c, som kan anses vara en ganska specifik markör då den uttrycks hos de flesta dendritiska celler och i liten omfattning hos andra celltyper. Enligt Guaguère et al. (2008), finns denna cellytemarkör även på dendritiska celler hos hund. Förutom CD11c kan man skilja på makrofager och dendritiska celler genom att de senare uttrycker CD1 molekyler (Fernandez et al., 2005).

Proliferativa histiocyttiska sjukdomar

PHS orsakas av att histiocyter prolifererar i onormal omfattning och innefattar flera olika sjukdomar som kan delas upp i följande undergrupper; reaktiv histiocytos (kutan och systemisk), histiocytom och histiocytiskt sarkom (lokalt eller disseminerat) (Affolter & Moore, 2000). Dessa sjukdomar kommer att beskrivas grundligt längre fram och i appendixet finns en kort sammanfattning i tabellform.

Grundläggande diagnostisering

Diagnostisering av de olika typerna av PHS baseras på anamnes, kliniska symptom och hudbiopsier (Guaguère et al., 2008). Att utifrån hudbiopsierna enbart använda sig av histopatologi och morfologi är ofta otillräckligt för att ställa en korrekt diagnos utan en metod som allt mer används är immunohistokemi. Ett problem med detta är dock att de antikroppar som tagits fram för att märka ut olika cellytemarkörer ofta är utformade för att användas i humanvården och det är inte alltid det kan direktöversättas till diagnostisering hos hund. Ett annat problem är att antikropparna framförallt fungerar vid väldifferentierade tumörer, medan de är mindre effektiva vid lågt differentierade tumörer som dessutom är svårare att diagnostisera histologiskt. Ytterligare ett problem är att många cellytemarkörer som används

för att differentiera de olika typerna av PHS endast kan identifieras i färsk eller fryst vävnad och många gånger finns bara tillgång till formalinfixerad paraffinbäddad vävnad (FFPE) (Fernandez et al., 2005). Typiska exempel på sådana cellytemarkörer är CD1 och CD11 vilket gör det svårt att särskilja makrofager från dendritiska celler (Guaguère et al., 2008). Däremot kan man även i FFPE-prover särskilja histiocyter från till exempel lymfocyter genom att de är CD18 positiva och samtidigt negativa för CD3 och CD79 (Fernandez et al., 2005).

Histiocytos

Histiocytos kan delas in i två former; kutan och systemisk. Ingen av formerna är malign eller neoplastisk. Det som skiljer dem åt är antalet organ involverade. Kutan histiocytos orsakar vårtliknande utväxter eller erytematösa områden i huden som kan vara allt från kala till helt täckta med päls. De orsakar dock ingen smärta (Guaguère et al., 2008). Histiocytos drabbar kutan och subkutan vävnad (Affolter & Moore, 2000). Det händer att utväxterna infiltrerar kärl vilket i sin tur kan leda till att intilliggande vävnad drabbas av ischemi och därmed nekros (Guaguère et al., 2008).

Predilektionsställen är framförallt extremiteter, huvud, nacke och pung. Vid systemisk histiocytos drabbas även andra organ så som näshåla, ögon, lymfknutor, mjälte, testikelvävnad, benmärg, lever osv. (Affolter & Moore, 2000). Vilka symptom djuret får beror på vilka organ som drabbas. Patogenesen är till stor del okänd, men baserat på vilka celltyper de vårtliknande utväxterna består av, samt att de innehåller normalt DNA gör att det misstänks röra sig om en reaktiv, inflammatorisk process, eventuellt orsakat av någon form av agens snarare än en neoplastisk proliferation (Affolter & Moore, 2000). Enligt Guaguère et al. (2008) har ännu inget specifikt smittämne kunnat identifieras.

Affolter & Moore (2000) hävdar i en studie att det faktum att histiocytos svarar på immunosuppressiv behandling tyder på att sjukdomen orsakas av en defekt i immunregleringen. Denna defekt kan enligt Affolter & Moore (2000) ha sitt ursprung i två olika mekanismer, antingen sker en direkt påverkan på T-lymfocyterna och de dendritiska cellerna, eller så påverkas interaktionen mellan T-lymfocyterna och de dendritiska cellerna. De cytokiner som man vet påverkar dendritiska cellers proliferation, migration och funktion är granulocyt- och makrofagkolonistimulerande faktorer, TNF- α och IL-4. En ökning av dessa cytokiner kan antas vara en starkt bidragande orsak till sjukdomsutvecklingen vid histiocytos hos hund. Celltyper som producerar dessa cytokiner är både leukocyter och andra celltyper så som keratinocyter och dermala fibroblaster.

Vid interaktion mellan de dendritiska cellerna och T-lymfocyterna är det dessutom viktigt att costimulerande molekyler så som CD80 och CD86 hos de dendritiska cellerna, och de kompletterande CTLA-4 och CD28 hos T-lymfocyterna, fungerar.

Langerhans cellhistiocytos (LHC) är en humansjukdom som i vissa aspekter kan jämföras med histiocytos hos hund (Affolter och Moore, 2000). Affolter och Moore (2000) hävdar i sin studie att det faktum att man inom human LHC ser en minskad förmåga hos de dendritiska cellerna att utföra sin antigenpresenterande förmåga tyder på att det kan finnas en dysfunktion

i de costimulerande molekylerna CD80 och CD86. De tror också att samma problem kan vara fallet vid histiocytos hos hund. Då interaktionen mellan CD80 och CD86 på den dendritiska cellen och CTLA-4 på T-lymfocyten också är viktig för nedreglering av immunsvaret så kan en skada i dessa molekyler leda till en förlängd aktivering av de dendritiska cellerna vilket kan bidra till sjukdomsutvecklingen (Affolter & Moore, 2000).

T-lymfocyter kan dessutom producera cytokiner och kemokiner som påverkar ackumuleringen av de dendritiska cellerna (Affolter & Moore, 2000).

Histopatologin är densamma vid kutan och systemisk histiocytos och celltyperna som dominerar är histiocyter, lymfocyter (framförallt CD8+ T-lymfocyter) och neutrofiler. Affolter & Moore (2000) har gjort en studie för att visa vilken typ av histiocyter som dominerar vid kutan- och systemisk histiocytos och då alla histiocyter uttryckte både MHC II, CD1 och CD11c konstaterades att cellerna tillhörde den dendritiska familjen. Som nämnt tidigare är DNA hos cellerna vid histiocytos normalt och sjukdomen klassificeras därför som proliferativ till skillnad från till exempel histiocytom som är en benign neoplastisk sjukdom. Dessa två sjukdomar skiljer sig dessutom både morfologiskt och immunofenotypiskt vilket utnyttjas vid diagnostiseringen för att kunna särskilja de båda typerna (Affolter & Moore, 2000).

Prognosen vid histiocytos hos hund är relativt god då sjukdomen kan kontrolleras i ganska hög utsträckning med immunosuppressiv behandling. Däremot finns det en fara i att använda sig av immunosuppressiv behandling under en längre period då det predisponerar för andra sjukdomar. Detta gör att djuret ofta avlivas i förtid på grund av de sekundära sjukdomar som lättare uppstår vid ett nedsatt immunförsvar (Guaguère et al., 2008).

Histiocytom

Histiocytom är en neoplastisk och benign sjukdom som oftast drabbar unga hundar (Affolter & Moore, 2002). Sjukdomen härrör från intraepiteliala dendritiska celler, så kallade Langerhanska celler (Guaguère et al., 2008). De Langerhanska cellerna är specifika bland de dendritiska cellerna då de uttrycker höga nivåer av E-cadherin. E-cadherin är en adhesionsmolekyl som binder samman celler och tros därför spela en viktig roll för det faktum att histiocytom sällan metastaserar (Baines et al., 2008). Utöver E-cadherin uttrycker de Langerhanska cellerna liksom andra dendritiska celler CD45, CD18, CD1, CD11c och MHC II. De lymfocyter man finner är CD8+ cytotoxiska T-celler (Guaguère et al., 2008).

Patogenesen hos histiocytom är i hög utsträckning okänd, men sjukdomen kan ha sitt ursprung i att cellerna blivit utsatta för stimuli av ett persisterande antigen. Sjukdomen orsakar oftast enstaka hårlösa, erytematösa knutor eller områden i huden. Dessa kan gå tillbaka av sig själv, ibland kan det dock bildas fler knutor och sjukdomen kan då sprida sig till andra organ. Vid dessa tillfällen tenderar sjukdomen att bli betydligt mer långdragen. Predilektionsställen för histiocytom är huvud, öron, nacke och distala extremiteter, men histiocytom kan uppkomma över hela kroppen (Guaguère et al., 2008).

Till skillnad från histiocytos ackumuleras cellerna inte runt kärlen vid histiocytom. En annan sak som skiljer de två sjukdomarna åt är att histiocytom inte svarar på immunosuppressiv behandling (Guaguère et al., 2008). Behandlingen orsakar snarare skada då den kan motarbeta den spontana regressionen som är beroende av ett adekvat immunsvaret och fungerande CD8+ T-lymfocyter (Moore et al., 1996).

Prognosen vid histiocytom hos hund är god eftersom det ofta sker en spontan regression. Har sjukdomen spritt sig till lymfknutor och andra organ blir prognosen dock mer osäker (Guaguère et al., 2008).

Histiocytiskt sarkom

Histiocytiskt sarkom (HS) hos hund förekommer som två typer; lokaliserat histiocytiskt sarkom (LHS) och disseminerat histiocytiskt sarkom (DHS). Histiocytiskt sarkom är en malign neoplastisk sjukdom och skillnaden mellan de två typerna är att LHS uppstår på en specifik plats medan DHS är en multisystemisk sjukdom (Affolter & Moore, 2002). Medelåldern för sjukdomsutbrott av HS är 6,5 år och det finns ingen observerad könsskillnad i antal drabbade (Abadie et al., 2009).

LHS utvecklas från ett ställe och är en lokalt invasiv tumörform som kan metastasera till närliggande lymfknutor. I de allra flesta fall uppstår tumören i subkutan och underliggande vävnad på extremiteterna, men även organ så som mjälte, näshåla, lungor och hjärna kan drabbas (Affolter & Moore, 2002).

DHS är en multisystemisk sjukdom. Den är aggressiv och karakteriseras av att många organ är involverade. Primära predilektionsställen är lever, lunga, mjälte och benmärg. Sekundära tumörer har observerats i bland annat lever och lymfknutor. Den kliniska bilden varierar beroende på vilka organ som drabbas, men symptom man sett hos hundar med DHS är bland annat anorexi, svaghet och vikt förlust, samt om lungorna involveras, dyspné. I de fall då djuret har kraftiga tumörer i benmärgen kan de också påverka omkringliggande ben och på så sätt orsaka hälta (Affolter & Moore, 2002).

Affolter & Moore (2002) har gjort en studie där de undersöker det morfologiska och fenotypiska utseendet hos såväl LHS som DHS och kom fram till följande bild; morfologiskt är LHS och DHS identiska. Tumörerna karakteriserades av en tät, pleomorf cellproliferation som påverkar den normala vävnadsstrukturen. Tumörerna består ofta både av stora, runda celler, vilka ibland har vakuoliserat cytoplasma, samt av mer spindellik celler med flera cytoplasmiska utlöpare. Dessutom förekommer det ofta så kallade jätteceller. I tumörmassan finner man dessutom utspridda neutrofiler och lymfocyter. Mitosfrekvensen kan variera, men man brukar se 1-7 mitoser per $\times 40$ fält. Immunohistokemiskt ses att alla histiocyter i dessa tumörer uttrycker CD45, CD18, CD1, CD11c och MHC II vilket visar att det rör sig om dendritiska celler. De flesta lymfocyterna visade sig vara CD8+ T-lymfocyter.

Prognos vid LHS beror på hur stor tumören är och var den sitter, om tumören inte kan avlägsnas med tillräckligt stor marginal är det stor risk att den växer tillbaka. I vissa fall kan

amputering vara nödvändigt. Om metastasering till lokala lymfknotor har skett är prognosen betydligt sämre. För DHS finns i dagsläget ingen bra behandling och sjukdomen har en mycket dålig prognos (Guaguère et al., 2008).

DISKUSSION

Proliferativa histiocytiska sjukdomar är en grupp sjukdomar som beroende på vilken form som diagnostiseras har väldigt olika prognos och behandlingsstrategi. De olika formerna som man brukar dela upp sjukdomen i är följande: histiocytos, histiocytom och histiocytiskt sarkom (Affolter & Moore, 2000). Vad som tydligt framgår när man börjar läsa om dessa sjukdomar är att mer forskning behövs på området. I dagsläget vet man inte hur de olika sjukdomarna uppkommer, man har teorier om eventuella agens, möjlig genetisk predisposition och så vidare, men som sagt, än så länge är det mest teorier. Denna okunskap gör att man inte har någon möjlighet att jobba förebyggande, utan mycket kraft måste istället läggas på att ställa rätt diagnos och vidta lämplig behandling när sjukdomen redan uppstått (Affolter & Moore 2000; Guaguère et al. 2008) .

De olika sjukdomarna som omfattas av begreppet ”proliferativa histiocytiska sjukdomar” kan vara svåra att särskilja och utöver anamnes, kliniska fynd och histologi använder man sig av immunohistokemi för att ställa en korrekt diagnos (Guaguère et al. 2008). Att använda sig av immunohistokemi för att identifiera specifika cellytemarkörer kan dock vara både dyrt och komplicerat. Dels är de monoklonala antikroppar som tagits fram ofta tillverkade för att känna igen cellytemarkörer på humana celler vilket inte nödvändigtvis går att överföra till hund. Dels är många av de cellytemarkörer man känner till endast möjliga att identifiera i färska eller snabbfryssta prover och det är inte alltid man har tillgång till sådana prover (Fernandez et al., 2005). Mer forskning behövs för att om möjligt ta fram billiga monoklonala antikroppar som identifierar specifika cellytemarkörer även i formalinfixerad, paraffinbäddad vävnad, vilket är den typ av provmaterial man oftast har tillgång till.

Att ställa en korrekt diagnos är av största vikt för att kunna vidta en lämplig behandling. Vid histiocytos är det till exempel ofta nödvändigt med livslång immunosuppressiv behandling, medan en sådan behandling vid histiocytom skulle ha motsatt effekt, då den spontana regressionen är beroende av ett adekvat immunsvaret och fungerande T-lymfocyter. Att ställa rätt diagnos är också av största vikt för att kunna ge en korrekt prognos då prognosen kan variera från god till mycket dålig beroende på vilken diagnos som fastställs (Guaguère et al., 2008).

En sak som det i litteraturen råder stor enighet kring är uppdelningen av de olika typerna av histiocytiska proliferativa sjukdomar i histiocytos, histiocytom och histiocytiskt sarkom. Detta kan dock bero på att många artiklar och studier har gjorts av samma två personer, nämligen V.

K. Affolter och P. F. Moore och att många andra studier använt sig av deras forskning och definitioner. Jag tycker dock att tillräckligt många andra forskare har godkänt och kommit fram till samma uppdelning av de olika typerna av histiocytiska proliferativa sjukdomar att

man kan sluta sig till att det är en väl framtagen och användbar uppdelning.

REFERENSER

Abadle, J., Hédan, B., Cadieu, E., DeBrito, C., Devauchelle, P., Bourgain, C., Parker, H. G., Vaysse, A., Margaritte-Jeannin, P., Galibert, F., Ostrander, E. A., André, C. (2009). Epidermiology, pathology, and Genetics of Histiocytic sarcoma in the Bernese Mountain Dog Breed. *Journal of heredity*, 100, 19-27.

Affolter, V.K., Moore, P.F. (2000). Canine Cutaneous and Systemic Histiocytosis Reactive Histiocytosis of Dermal Dendritic Cells. *The American Journal of Dermatopathology*, 22, 40-48.

Affolter, V. K., Moore, P. F. (2002). Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in the dog. *Veterinary Pathology Online*, 39, 74-83.

Agger, R., Andersen, V., Leslie, G., Aasted, B. (2006). *Immunologi*. 1. uppl. Danmark. Narayana Press. Kap. 5.

Baines, S. J., McInnes, E. F., McConnel, I. (2008). E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *Veterinary Record*, 162, 509-513.

Fadeel, B., Olsson, S., Jakobson, Å., Hjorth, L., Österlundh, G., Henter, J. I. (2008). Langerhans' cellhistiocytosis: nytt ljus över patogenesen. *Läkartidningen*, 51, 3737-3742.

Fernandez, N. J., West, K. H., Jackson M. L., Kidney, B. A. (2005). Immunohistochemical and histochemical Stains for Differentiating Canine Cutaneous Round Cell Tumors. *Veterinary Pathology*, 42, 437-445

Guaguère, É., Prélaud, P., Craig, M. (2008). Histiocytic proliferativ disorders. I: V.K. Affolter & P.F. Moore, eds. *A Practical guide to Canine Dermatology*. Italien. Kalianxis. Kap. 36.

Moore, P. F., Schrenzel, M. D., Affolter, V. K., Olivry, T., Naydan, D. (1996). Canine Cutaneous Histiocytoma Is an Epidermotropic Langerhans Cell Histiocytosis That Expresses CD1 and Specific β_2 -Integrin Molecules. *American Journal of Pathology*, 148, 1699-1708.

APPENDIX

Översikt

| Sjukdom | Karakteristiska celltyper | Typiska cellytemarkörer | Makroskopisk bild | Prognos |
|-----------------------------|--|---|---|---|
| Histiocytos | Dendritiska celler, neutrofiler och lymfocyter | Dendritiska celler: CD45, CD18, CD1, CD11c och MHC II. | Kala till helt pälstäckta vårtliknande utväxter eller områden i huden, kan vara allt från enstaka till multipla. Predilektionsställen är extremiteter, huvud, nacke och scrotum. | Relativt god, kan kontrolleras med immunosuppressiv behandling, dock kan denna behandling predisponera för sekundära sjukdomar och leda till ett nedsatt allmäntillstånd. |
| Histiocytom | Langerhanska celler och T-lymfocyter | Langerhanska cellerna: E-cadherin, CD45, CD18, CD1, CD11c och MHC II T-lymfocyter: CD8 | Enstaka till multipla erythematösa, hårlösa knutor eller områden i huden som ofta genomgår spontan regression. Predilektionsställen är huvud, öron, nacke och distala extremiteter. | God då det ofta sker en spontan regression, mer osäker om sjukdomen spritt sig. |
| Histiocytiskt sarkom | Dendritiska celler | Dendritiska celler: CD45, CD18, CD1, CD11c och MHC II | Dåligt avgränsad tumörmassa som invaderar intilliggande vävnad, kan växa runt leder och metastasera till lymfknutor. | Vid LHS beror prognosen på storlek och placering av tumören. Vid DHS är det en dålig prognos. |