

Malignes Hämangioendotheliom bei einem Pferd

Claudia Laging¹ und A. Grabner²

¹ Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
(Vorstand: Prof. Dr. W. Hermanns)

² I. Medizinische Tierklinik
(Vorstand: Prof. Dr. W. Kraft)
Ludwig-Maximilians-Universität München

Einleitung

Das maligne Hämangioendotheliom ist ein von Gefäßendothelien ausgehender hochmaligner Tumor, der häufig bei älteren Hunden auftritt. Dabei ist der deutsche Schäferhund die am meisten betroffene Hunderasse (Robinson und Maxie, 1985; Dahme und Weiss, 1988; Geisel et al., 1986). Bei anderen Haussäugetieren wird er seltener beobachtet.

Der Primärtumor kann an jeder Lokalisation des Körpers entstehen. Milz, Leber und Myokard sind häufige Primärlokalisationen (Robinson und Maxie, 1985; Dahme und Weiss, 1988). Da das maligne Hämangioendotheliom eine Neigung zur Metastasierung besitzt, kann oft, zumal bei ausgeprägter Metastasierung, nicht mehr entschieden werden, ob es einen Primärtumor gibt oder ob der Tumor primär multizentrisch aufgetreten ist (Robinson und Maxie, 1985; Dahme und Weiss, 1988). Der Tumor verliert weitgehend seine Gefäßstruktur und wirkt teils wabig-retikulär, teils solide, sarkomartig. Aufgrund dieser Beschaffenheit ist er außerordentlich fragil. Da er stets mit dem Blutgefäßsystem in Verbindung steht, führen in der Regel massive Blutungen zum plötzlichen Tod des betroffenen Tieres. Dabei stehen klinisch Symptome einer akuten Blutungsanämie im Vordergrund.

Maligne Hämangioendotheliome bei Pferden wurden in den letzten Jahren vereinzelt beschrieben (Van Pelt et al., 1972; Sundberg et al., 1977; Reinacher, 1978; Sartin und Hodge, 1982; Frye et al., 1983; Birks und Hultgren, 1988). So berichten Frye et al. (1983) von einem 6jährigen Vollblutwallach mit multiplen Metastasen eines malignen Hämangioendothelioms in Lunge, Myokard, Pleura und Peritoneum. Ein Primärtumor konnte nicht nachgewiesen werden. Sartin und Hodge (1982) stellten bei 2 Fohlen subkutan gelegene maligne Hämangioendotheliome fest, die nicht metastasierten. In 1 Fall trat Rezidivbildung auf. Van Pelt et al. (1972) beschreiben ein malignes Hämangioendotheliom in der Membrana synovialis eines 2jährigen Vollblutpferdes, das chirurgisch vollständig entfernt werden konnte. Ein Rezidiv trat nicht auf. Birks und Hultgren (1988) fanden bei der Sektion einer 22jährigen Stute ein metastasierendes Hämangioendotheliom, als dessen Pri-

Zusammenfassung

Es wird der Fall eines 8jährigen Vollblutwallachs mit belastungsunabhängig auftretendem, therapieresistentem Lungenbluten und progressiver Herzarrhythmie beschrieben. Ein Zusammenhang zwischen den Blutungen und einer Gerinnungsstörung konnte klinisch erst im Finalstadium festgestellt werden. Bei der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung des mit Lungentumorverdacht euthanasierten Tieres wurden multiple Tumorknoten eines malignen Hämangioendothelioms in Lunge und Herz diagnostiziert. Da die Primärlokalisation des Tumors unbekannt blieb, ist neben der metastatischen Entstehung auch die Möglichkeit einer primär multizentrischen Ätiologie gegeben.

Malignant hemangioendothelioma in a horse

In this paper the case of an 8 years old thoroughbred gelding with hemorrhage, progressive heart arrhythmia and resistance to therapy is reported. Clinically a connection between bleeding and coagulopathy was seen at the terminal stage of the disease. In the post mortem examination multiple lung and heart metastases of a malignant hemangioendothelioma were diagnosed. There was no evidence, if the tumors were metastases of a primary tumor or of multicentric origin because the primary localization remained unknown.

märlokalisierung das Perikard angegeben wird. Reinacher (1978) beschreibt ein metastasierendes Hämangioendotheliom eines 5jährigen Vollblutwallachs mit Metastasen in Skelettmuskulatur, Herz, Milz, Nebennieren und Gehirn. Diese Berichte erstrecken sich ausschließlich auf pathologisch-anatomische Befunde.

Im eigenen Sektionsgut der Tierpathologie München ist im Zeitraum von 1971 bis 1987 bei 2079 seziierten Pferden kein Fall eines malignen Hämangioendothelioms beobachtet worden. Nach einer Aufstellung der Veterinary Field Station, Department of Pathology der University of Liverpool ist von 1958 bis 1980 bei 480 untersuchten Pferden 1 Tier am malignen Hämangioendotheliom gestorben (Baker und Ellis, 1981).

Im folgenden Fallbericht wird ein Pferd vorgestellt, bei dem nach einer ausführlichen klinischen und labordiagnostischen Untersuchung der Verdacht auf einen Lungentumor geäußert werden konnte.

Anamnese und klinische Befunde

Ein 18jähriger russischer Vollblutwallach wurde mit dem Vorbericht eines seit drei Wochen belastungsunabhängig auftretenden Nasenblutens wechselnder Intensität in die Medizinische Tierklinik der LMU eingeliefert. Die klinischen Symptome der Aufnahmeuntersuchung ergaben im einzelnen: subfebrile rektale Körpertemperatur (38,2 °C), geringgradig erhöhte Pulsfrequenz (52/min), erhöhte Ruheatemfrequenz (20/min) mit betont abdominalem Atemtypus und Ruhedyspnoe, temporär intermittierende Epistaxis, begleitet von spontanem feuchtem Husten, und hochgradig ikterische Schleimhäute. Perkutorisch wurde im Bereich des Lungenfeldes eine horizontale Dämpfungszone von etwa 5 cm Breite und eine Erweiterung des Herzperkussionsfeldes nach kaudal festgestellt. Die Auskultation ergab bereits im Ruhestand feuchte Rasselgeräusche

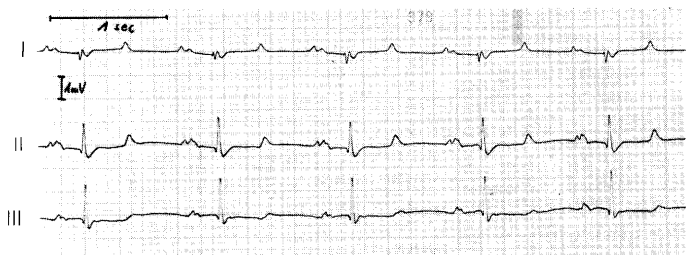


Abb. 1 a: Ruhe-EKG bei einem Pferd mit maligner Hämangioendotheliomatose in Lunge und Herz (Sinusrhythmus mit Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung, MEA: +118°).

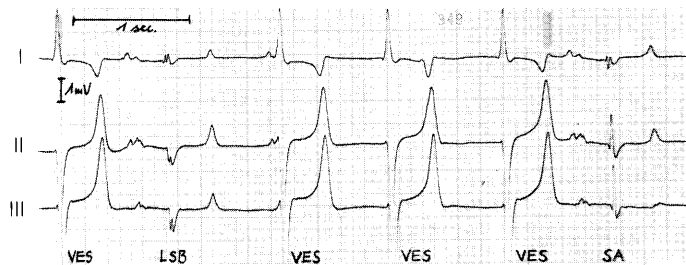


Abb. 1 b: EKG nach kurzer Belastung mit ventrikulärer Extrasystolie (VES), Linksschenkelblockbildungen (LBS) und vereinzelt Sinusaktionen (SA).

über der Lunge und vermehrt über der Trachea. Am Herzen wurde in Ruhe eine regelmäßige Aktion, nach kurzer Belastung jedoch eine ventrikuläre Arrhythmie mit ungleicher Intensität der Herztöne diagnostiziert (Abb. 1a und 1b).

Bei der endoskopischen Untersuchung war in allen Bereichen der Atemwege reichlich blutiges Sekret vorhanden. Das Septum der Bifurcatio tracheae war in beiden Atemphasen stationär verbreitert.

Die Sekretzytologie ergab neben einem überwiegend granulozytären Zellbild Hämosiderinansammlungen in den Makrophagen. Labordiagnostisch waren bei der Aufnahmeuntersuchung nur eine mittelgradige Anämie (Erythrozyten: 5,26 T/l, Hämoglobin: 8,6 g/dl, Hämatokrit: 27 %) und eine hochgradige indirekte Bilirubin-erhöhung erkennbar (Gesamt-Bilirubin: 9,5 mg/dl, direktes Bilirubin: 0,43 mg/dl).

Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (PaO₂) war mit 65,6 mm Hg stark erniedrigt, der Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) mit 47,4 mm Hg geringgradig erhöht.

Der Totalproteinwert, die Enzymaktivitäten und die Blutgerinnungsparameter zeigten noch keine Abweichungen von der Norm.

Nach einer kurzzeitigen therapiebedingten Erholungsphase (siehe auch Tab. 1) verschlechterte sich das klinische Bild trotz Intensivtherapie erheblich. Neben einem Temperaturanstieg auf Werte um 40 °C, einer gleichbleibenden, deutlichen Erhöhung von Puls- (72 bis 88/min) und Atemfrequenz (40 bis 56/min) und einer auskultatorisch bereits im Ruhestand manifesten paroxysmalen ventrikulären Arrhythmie traten permanent therapieresistente Blutungen aus der Nase auf.

Die Laboruntersuchungen ergaben im Finalstadium der Erkrankung eine Leukozytose (13,5 G/L), eine Zunahme der Anämie (Erythrozyten: 3,3 T/l, Hämoglobin: 6,1 g/dl, Hämatokrit: 19 %) und des hämolytischen Ikterus

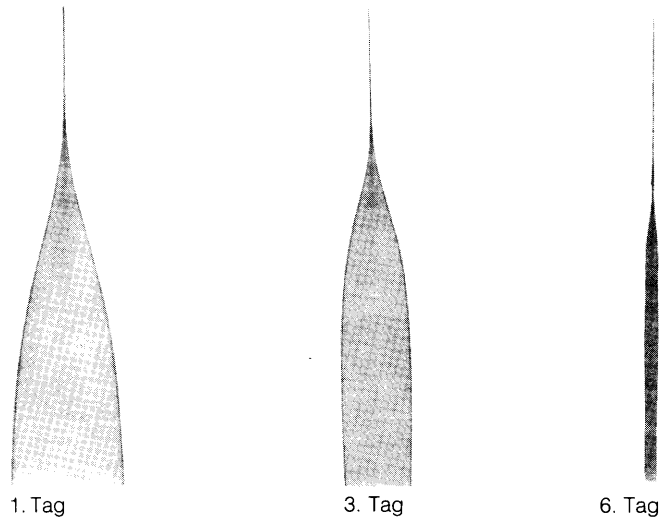


Abb. 2: Thrombelastogramme im Verlaufe einer malignen Hämangioendotheliomatose. Klinikaufenthalt: 1. Tag – 3. Tag – 6. Tag (fortschreitende Zunahme der Reaktionszeit und der Gerinnelbildungszeit und Abnahme der Maximalamplitude).

(Gesamt-Bilirubin: 12,3 mg/dl, direktes Bilirubin: 1,2 mg/dl), ferner eine Senkung des Totalproteins (5,1 g/dl) und eine Erhöhung der Aktivitäten muskelspezifischer Enzyme (CK: 1426 U/l, α -HBDH: 690 U/l). Der Serumlaktatwert stieg auf 10,2 mmol/l. Eine zunehmende Störung des Blutgerinnungsvermögens im Sinne einer beginnenden Verbrauchskoagulopathie zeigten die Parameter Thrombozyten (35 000/ μ l), Ca-Thromboplastinzeit (Quick-Test) mit 13,1 sec und die partielle Thromboplastinzeit mit 89 sec an. Das Thrombelastogramm war entsprechend der hochgradigen Thrombozytopenie verändert (Abb. 2).

Tab. 1: Labordiagnostische Befunde bei einem Pferd im Verlaufe einer malignen Hämangioendotheliomatose

Klinikaufenthalt	1. Tag	3. Tag	6. Tag
Leukozyten (G/l)	6,6	8,05	13,5
Erythrozyten (T/l)	5,26	6,86	3,3
Hämoglobin (g/dl)	8,6	12,2	6,1
Hämatokrit	27 %	35 %	19 %
Thrombozyten/ μ l	100 000	145 000	35 000
Quick-Zeit in sec	10,2	10,5	13,1
PTT in sec	32,2	35,0	89,0
Thrombinzeit in sec	17,6	17,5	18,1
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	9,5	15,5	12,3
Totalprotein (g/dl)	6,1	6,6	5,1
GOT (AST) (U/l)	130	286	312
LDH (U/l)	363	664	1560
α -HBDH (U/l)	192	371	690
CK (U/l)	147	408	1426
SDH (U/l)	4,4	6,5	7,8
GLDH (U/l)	1,7	42,6	14,4
gamma-GT (U/l)	4	6	3

Das Pferd wurde nach sechstägigem klinischem Aufenthalt in moribundem Zustand mit dem Verdacht auf einen Lungentumor mit Herzbeteiligung euthanasiert, wobei eine genauere klinische Differenzierung nicht möglich war. Die differentialdiagnostisch beim Vorkommen von Epistaxis bedeutsamen Krankheiten, wie das belastungsinduzierte

Lungenbluten (EIPH) und die Luftsackmykose, konnten endoskopisch problemlos ausgeschlossen werden.

Pathologisch-anatomische und histologische Befunde

Das Pferd zeigte hochgradige Anämie und generalisierten Ikterus. Alle Lungenlappen wiesen multiple, im Durchmesser bis zu ca. 10 cm große dunkelrote Umfangsvermehrungen mit kleinem, trocken-brüchigem Zentrum auf (Abb. 3). Im Myokard beider Ventrikel, der Aterien und des Septums waren multiple, bis zu kirschgroße, trockene, rotbraune infarktartige Herde zu erkennen (Abb. 4 und 5). Die Milz zeigte bis auf eine leichte Hyperämie keine pathologischen Veränderungen. Auch das Mark mehrerer Knochen wies keine Besonderheiten auf.

Herz, Lunge, Milz, Leber und Knochenmark wurden histologisch untersucht. Dabei zeigten Herz und Lunge multiple hämatomartige Blutungen und Thromben. In der Peripherie der Hämatome lagen spindelzellige, mitosereiche Tumorzellverbände, die endothelartigen Charakter aufwiesen und einen teils lockeren maschenartigen, teils soliden Zellverband bildeten. Eingelagert in diesen Zellverband waren einzelne Erythrozyten und Leukozyten. Die Grenze von Tumor zu Hämatom verlief fließend. Die Maschenräume der Tumoren standen in weit offener Verbindung zu den Hämatomen. In der Umgebung der Tumoren, insbesondere in denen der Lunge, wurden oft ausgeprägte Bindegewebszubildungen beobachtet, die Tumorzellen und Hämatome kapselartig umgaben. Das Myokard und das Lungenparenchym waren an diesen Stellen zerstört. Die Tumoren im Myokard waren erheblich kleiner als die der Lunge und zeigten zudem geringere Bindegewebszubildung in ihrer Peripherie. Eine akute Tumorzell-embolie und zahlreiche Mikrometastasen nahezu ohne Blutungen wurden ebenfalls im Myokard beobachtet. In Milz, Leber und Knochenmark konnte auch histologisch kein Tumorgewebe nachgewiesen werden.

Diskussion

Die Diagnose „malignes Hämangioendotheliom“ wurde an Hand der pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde gestellt. Ein Primärtumor konnte ähnlich wie bei anderen Autoren (*Reinacher, 1978; Frye et al., 1983*) nicht nachgewiesen werden. Die Frage nach der Primärlokalisierung oder einer multizentrischen Entstehung des Tumors bleibt letztlich unbeantwortet. Der klinische Verlauf, die unterschiedlich stark ausgeprägte Bindegewebszubildung in Lunge und Herz und die Größe der Tumoren sprechen für eine primär multizentrische Entstehung des Tumors in der Lunge. Das Metastasierungsmuster ist in diesem Fall allerdings ungewöhnlich, da bei metastasierenden Lungentumoren Metastasen auch in anderen Organen zu erwarten sind. Ein nicht erkannter Primärtumor im Myokard, der in die Lunge metastasierte, kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die Anämie des Tieres wird zum einen auf die rezidivierenden Lungenblutungen aus den Tumoren, zum anderen auf eine Hämolyse zurückgeführt, wobei letztere auch zum

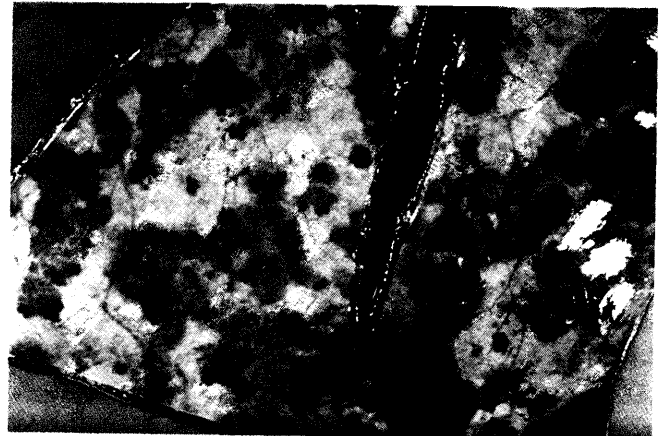


Abb. 3: Metastase eines malignen Hämangioendothelioms in der Lunge.



Abb. 4: Metastase eines malignen Hämangioendothelioms im Myokard.

Ikterus führte. Diese Hämolyse beruht mit großer Wahrscheinlichkeit auf dem Zerfall der Erythrozyten im Bereich der Hämangioendotheliome. Dafür sprechen sowohl die Hämosiderose in der Umgebung der Tumoren als auch die Tatsache, daß das Tier bis zum letzten Tag Futter aufgenommen hatte. Der hämolytische Ikterus ist somit nicht auf eine Inanition zurückzuführen. Die Thrombelastogramme, die Thrombozytopenie und der Anstieg der



Abb. 5: Metastase eines malignen Hämangioendothelioms im Myokard. Vergrößerung: 400x.

Gerinnungsglobalwerte Quick und PTT weisen auf eine Hypokoagulabilität und eine beginnende Verbrauchskoagulopathie hin. Da es histologisch keine Anzeichen für intravasale Gerinnung in den nicht vom Tumor betroffenen Organen gibt, wird der Gerinnungsdefekt auf die multiplen Blutungen im Tumorbereich und den Blutverlust aus der Lunge im Sinne einer Umsatzstörung zurückgeführt. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen von *Reinacher*

(1978), der eine Verbrauchskoagulopathie als Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung beschreibt. Das aktive Knochenmark weist darauf hin, daß ein Blutverlust bereits seit längerer Zeit besteht.

Die im Verlauf der letzten Tage sich entwickelnde progressive ventrikuläre Tachykardie beruht auf einer Zunahme ektooper Foci im Ventrikelmyokard infolge der Tumorzellenembolie und Metastasen.

Literatur

- Baker, J. R., und Ellis, C. E.* (1981): A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980: (1) Causes of death. *Equine vet. J.* 13 (1), 43-46.
- Birks, E. K., und Hultgren, B. D.* (1988): Pericardial haemangiosarcoma in a horse. *J. Comp. Path.* 99, 105-107.
- Dahme, E., und Weiss, E.* (1988): Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere (4. Aufl.). Enke-Verlag, Stuttgart.
- Frye, F. L., Knight, H. D., und Brown, S. I.* (1983): Hemangiosarcoma in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182, 287-289.
- Geisel, O., Kusch, S., und Klein, H.* (1986): Vorkommen, Primärsitz und Metastasierungsmuster des Hämangioendothelioms beim Hund. Eine Auswertung des Sektionsmaterials aus den Jahren 1970 bis 1985. *Tierärztl. Prax.* 14, 389-395.
- Robinson, W. F., und Maxie, M. G.* (1985). In Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., und Palmer, N.: *Pathology of domestic animals III* 3rd edition). Academic Press, Inc. Orlando, Florida.

Reinacher, M. (1978): Hämangioendotheliome in der Skelettmuskulatur eines Pferdes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 91, 121-123.

Sartin, E. A., und Hodge, T. G. (1982): Congenital dermal hemangioendothelioma in two foals. *Vet. Pathol.* 19, 569-571.

Sundberg, J. P., Burnstein, T., Page, E. H., Kirkham, W. W., und Robinson, F. R. (1977): Neoplasms of equidae. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170, 150-152.

Van Pelt, R. W., Langham, R. F., und Grill, H. E. (1972): Multiple hemangiosarcoma in the tarsal synovial sheath of a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 161, 49-52.

Dr. Claudia Laging
Institut für Tierpathologie
Veterinärstraße 13
D-8000 München 22



Illagin
Für Tiere

Das bewährte Analgetikum und Spasmolytikum

Wäßrige Lösung zur **i.m.** und **i.v.** Injektion bei
Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze.

Wirksame Bestandteile in 1 ml
Metamizol-Natrium 500 mg

Anwendungsgebiete
Schmerz- und Krampfzustände wie Koliken, Schlundverstopfung, Zervixkrampf während der Geburt bei der Sau, Verletzungen, Gelenkentzündungen. Bei Hunden und Katzen: Myositis rheumatica, spastische Parese, bei Gastritis zur Verhütung des Erbrechenens.

Wartezeit
Eßbares Gewebe vom Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege 12 Tage
Milch vom Rind, Schaf, Ziege 4 Tage

Handelsform: Flasche 100 ml

Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG
Dreyerstraße 8-12 · 3000 Hannover 1 · Tel. (05 11) 1 51 43

BGA-Reg. Nr. 88452

MDT