

Phäochromozytom als Ursache des plötzlichen Todes eines Pferdes

W. Breuer¹, A. Grabner², T. Hänichen¹, P. Schmidt¹
und W. Hermanns¹

Aus dem Institut für Tierpathologie¹
und der I. Medizinischen Tierklinik²
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Phäochromozytome sind die häufigsten Nebennierenmarktumoren bei Tieren. Sie weisen nach Behandlung mit einer wässrigen Lösung eines fixierenden Aldehyds und Natriumdichromat die für chromaffine Gewebe typische Reaktion auf. Nach übereinstimmenden Literaturangaben sind sie beim Rind relativ häufig und auch beim Hund nicht selten anzutreffen (Head und West, 1958; Dahme und Schlemmer, 1959; Howard und Nielsen, 1965; West, 1975; White und Cheyne, 1977; Yarrington und Capen, 1981; Spoenberg und McEntee, 1983; Bouayad et al., 1987; Holmberg et al., 1988). Bei den anderen Haustierarten sind sie selten, wobei die Angaben für das Pferd in der älteren deutschen und internationalen Literatur (Mathias, 1968; Gribble, 1972) und in neueren Standardwerken (Dämmrich, 1991; Capen, 1993) differieren. Nach Gribble (1972) sind sie beim Pferd ungewöhnlich, aber keineswegs selten. Der genannte Autor zitiert jedoch nur eine Originalmitteilung von Evans et al., (1971). Weitere Fallberichte von Pferden sind in der älteren Literatur zu finden; sie wurden naturgemäß nicht mit modernen Methoden bearbeitet. László (1941) beobachtete ein Phäochromozytom einer Nebenniere bei einem Pferd, und Montroni (1947) erwähnt in einer Klassifikation von 21 Tumoren der „Nebennierenparaganglien“ drei Fälle bei Pferden. Buckingham (1970) beschreibt ein histologisch diagnostiziertes Phäochromozytom bei einer 25jährigen Stute. Aufgrund der klinischen Erscheinungen, insbesondere Muskeltremor und Schweißausbrüche sowie erhöhte Atemfrequenz, Puls und Körpertemperatur, schließt er auf Epinephrin(Adrenalin)-Sekretion, weil diese Symptome an einem gesunden Pferd durch Epinephrininjektion ausgelöst werden konnten. Eingehender untersucht ist nur der Fall bei einem 21jährigen Vollblutwallach von Gelberg et al. (1979). Das Pferd wurde wegen ätiologisch nicht definierter Diarrhoe getötet. Aufgrund des ultrastrukturellen Befundes schließen die Autoren auf vorwiegende Epinephrinsekretion in einem Nebennierenmarktumor.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wird ein Phäochromozytom einer Nebenniere bei einem 27jährigen Pferd beschrieben. Die Diagnose beruht auf dem immunhistochemischen Nachweis von Synaptophysin in den Tumorzellen und elektronenmikroskopischer Darstellung sehr zahlreicher intrazytoplasmatischer innersekretorischer Granula mit Anzeichen für vorwiegende Noradrenalin-Inkretion. Veränderungen an Blutgefäßen in Hirn, Herz und Lunge sowie eine umschriebene Endokardelastose im linken Atrium werden als Folge von passagerem Bluthochdruck gedeutet. Der plötzliche Tod des Pferdes wird mit einer akuten Blutdruckkrise infolge exzessiver Katecholamin-Sekretion des Phäochromozytoms in Zusammenhang gebracht.

Adrenal pheochromocytoma as cause of sudden death in a horse

An unilateral adrenal pheochromocytoma in a 27 years old horse is described. The diagnosis is based on immunohistochemical demonstration of synaptophysin within the tumor cells and by electronmicroscopic findings. The tumor cells contain large quantities of intracytoplasmic innersecretory granules which are of the predominantly norepinephrin secreting type. Vascular lesions in brain, heart and lung as well as focal elastosis of the endocardium in the left atrium suggest temporary high blood pressure during life. The sudden death is thought to be caused by an acute crisis of blood pressure due to excessive secretion of catecholamines by the pheochromocytoma.

Phäochromozytome sind gewöhnlich unilateral und kapselartig begrenzt. Die Tumoren können aber auch invasiv wachsen und metastasieren (White und Cheyne, 1977). Nebennierenmarktumoren mit endokriner Aktivität, wie sie vom Menschen gut bekannt sind, wurden nur bei Hund und Pferd dokumentiert (Kral, 1951; Dahme und Schlemmer, 1959; Howard und Nielsen, 1965; Evans et al., 1971; Buckingham, 1979; Gelberg et al., 1979). Dabei werden die oben beschriebenen Symptome der Epinephrininkretion durch das Tumorgewebe (Buckingham 1970; Gelberg et al., 1979) zugeschrieben. Auch Tachykardie, Ödeme und Herzhypertrophie sollen nach Capen (1993) Folge der übermäßigen Sekretion von Katecholaminen sein. Beim Hund wurden Phäochromozytome beobachtet, die morphologisch mit Sklerosierung der Intima und Mediahyperplasie von arteriellen Gefäßen und klinisch mit Anzeichen für paroxysmale Hypertonie vergesellschaftet waren (Dahme und Schlemmer, 1959; Howard und Nielsen, 1965). Im folgenden werden die Beobachtungen bei einem Pferd mit Nebennierenmarktumor mitgeteilt.

Material und Methoden

Ein siebenundzwanzigjähriger Warmblutwallach, der bislang außer einer chronischen Bronchitis geringeren Grades keine auffälligen klinischen Symptome gezeigt hatte, war vor einem Monat erfolgreich an einer Dünndarmstrangulation durch ein pendelndes Lipom operiert worden. Vom 3. bis 10. postoperativen Tag wurde das Pferd wegen geringgradig erhöhten Plasmaharnstoff- (44 – 55 mg/dl) und Serumkreatinin (1,9 – 2,5 mg/dl) -Konzentrationen täglich



Abb. 1: Phäochromozytom, Pferd: gut begrenztes Knötchen von 9 mm Durchmesser im Mark der linken Nebenniere mit Kompression der benachbarten Rinde (präparativ partiell zerstört).

mit 5 Litern isotonomischer Kochsalzlösung per infusionem behandelt.

Der während dieser Behandlungsdauer mehrfach nichtinvasiv an der A. coccygea oszillometrisch gemessene Blutdruck war ebenso wie die Puls- und Atemfrequenz im Bereich der Norm. In der postoperativen Phase hatte sich das Pferd gut erholt, zeigte auch weiterhin ein ungestörtes Allgemeinbefinden und war in labordiagnostischen Kontrolluntersuchungen ohne besonderen Befund. Vier Wochen nach der Laparotomie wurde beobachtet, daß das Pferd ohne ersichtlichen Grund in einer Auslaufbox in den Hintergliedmaßen einknickte und in Seitenlage zu liegen kam, aber sehr bald und ohne Hilfe wieder aufstand. Zehn Tage nach diesem Ereignis wurde das Tier eine halbe Stunde nach der Futteraufnahme tot in der Box aufgefunden. Es wurde zwei Stunden später zur Feststellung der Todesursache obduziert.

Die zur histologischen Untersuchung entnommenen Organe (Herz, Lunge, Leber, Niere, Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse und Gehirn) wurden in gepuffertem 6prozentigen Formalin fixiert. Von den in Paraffin (Paraplast®) eingebetteten Proben wurden 4 - 6 µm dicke Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und Trichrom-Färbung nach Masson sowie kombinierter Bindegewebsfärbung nach Weigert und van Gieson gefärbt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden Teile der tumorös veränderten Nebenniere in 6,25 Prozent Glutaraldehyd fixiert. Nach Waschen in 0,1 mol/l Phosphatpuffer, Nachfixierung in 1 Prozent Osmiumtetroxid und Entwässerung über eine aufsteigende Azetonreihe wurden die Proben in Epon 812® eingebettet. Die Färbung der Semidünnschnitte (1 µm) erfolgte mit Toluidinblau/Safranin, und die Ultradünnschnitte (ca. 50 nm) wurden mit Uranylazetat und Bleizitrat kontrastiert.

Immunhistochemisch wurden Paraffinschnitte des Nebennierenmarktumors auf das Vorhandensein von Synaptophysin untersucht.

Als primärer Antikörper diente dabei ein kreuzreagierender, vom Kanichen gewonnener, Antikörper gegen humanes Synaptophysin (Dakopatts, Hamburg). Die Darstellung des gebundenen Primärantikörpers erfolgte mit einer indi-

rekten Immunperoxydase-Reaktion. (Peroxidase-konjugiertes Anti-Kanichen IgG vom Schwein, Dakopatts, Hamburg.) Als Kontrollgewebe dienten Nebennieren von zwei gesunden Pferden.

Ergebnisse

Pathologisch-anatomische Befunde: Ungleichmäßiger Abrieb der Prämolaren und Molaren; idiopathische Hypertrophie des Ösophagus; auffällig grober, mangelhaft zerkleinerter und mit Sand versetzter Inhalt in der dorsalen Längslage des Großen Kolons; hochgradige akute Hyperämie und Ödem, partielles alveoläres Emphysem der Lunge; akute Dilatation beider Herzventrikel, herdförmige Fibrosierung (Elastose) des Endokards im linken Atrium; akute Hyperämie der Leber, einzelne Leberkapsel-fibrosen und Perihepatitis villosa; ein 7 × 4 cm großer Nierenbekenstein, drei bis zu 3 × 2 cm große Harnsteine und Harngrieß in der linken Niere, mehrere bis zu 4 × 4 cm große Harnsteine in der rechten Niere; Tumor im Bereich der Mark/Rindengrenze der linken Nebenniere, 9 mm Durchmesser, gelblich, deutlich begrenzt (Abb. 1); mehrere bis zu maximal 10 mm Durchmesser große, helle, undeutlich begrenzte Knötchen in beiden Schilddrüsen; umschriebene

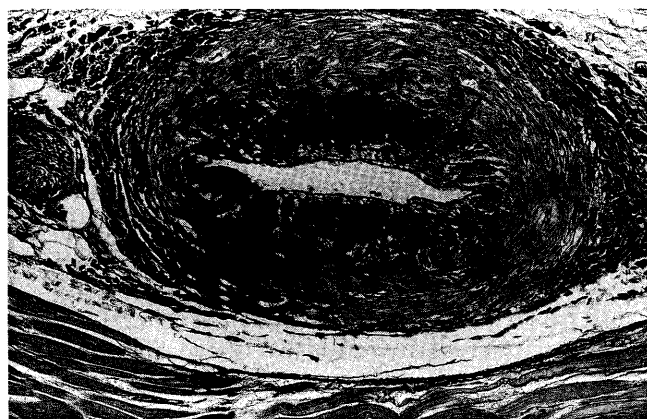


Abb. 2: Kleine intramurale Arterie im Myokard: Intimafibrose, ursprüngliche Lokalisation der Lamina elastica interna (Pfeil), Weigert-Elastika-van Gieson, Vergr. 135 x.

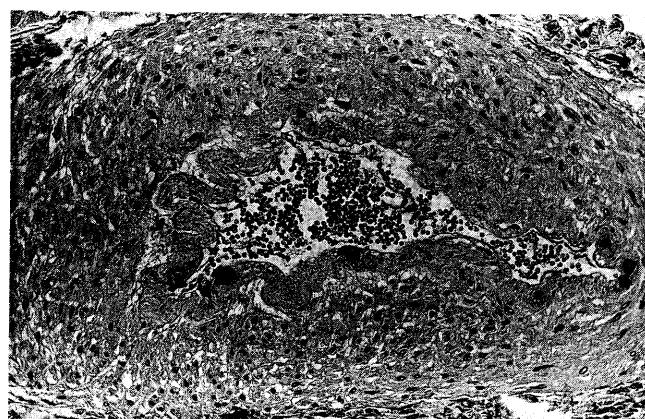


Abb. 3: Verzweigung einer Koronararterie: subintimale Hyalinisierung der Gefäßwand mit Verkalkungen, H. E., Vergr. 165 x.

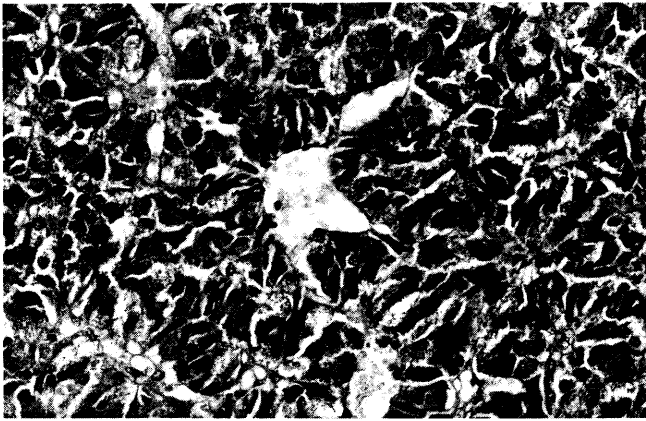


Abb. 4: Phäochromozytom: große pleomorphe Tumorzellen mit fein granuliertem Zytoplasma und pseudotubulärer Anordnung, H. E., Vergr. 420 x.

Synechien zwischen Milzkapsel, großem Netz und parietalem Peritoneum im Bereich der Linea alba (postoperativ); Gehirn und alle nicht erwähnten Organe makroskopisch ohne auffälligen Befund.

Histopathologische Befunde:

Herz: Elastose des Endokards im linken Atrium; Myokard:

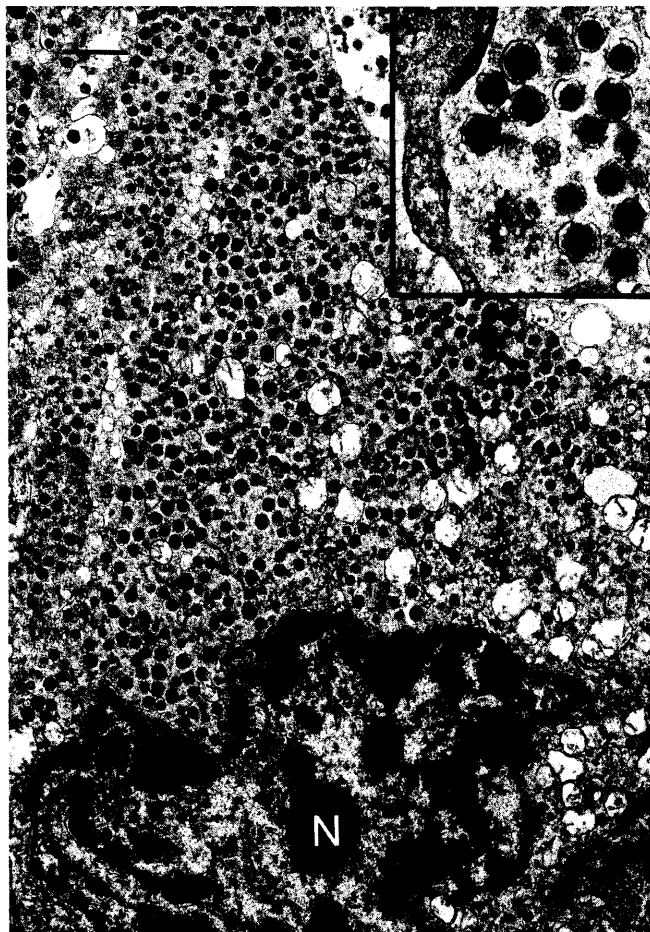


Abb. 5: Phäochromozytom: Ausschnitt einer Tumorzelle mit zahlreichen elektronendichten, membrangebundenen Granula im Zytoplasma (Inset: Granula mit submembranösem Spalt und exzentrischem Innenkörper), Nukleus (N), Maßstab = 1 μ m.

in einer Lokalisation des linken Ventrikels einzelne intramurale arterielle Gefäße mit ausgeprägter Intimafibrose, in einer Lokalisation mit konzentrisch geschichteten Kalkkörperchen (Abb. 2 und 3);

Lunge: akute Hyperämie und Ödem, partielles akutes alveoläres Emphysem; einzelne Äste der Arteria pulmonalis mit herdförmiger Fibrosierung der Intima;

Nieren: chronische fibrosierende Pyelonephritis;

Linke Nebenniere: von komprimiertem Mark- bzw. Rindengewebe kapselartig demarkierte Zellproliferation; durch feine bindegewebige Septen in Stränge unterteilte, zytoplasmareiche polygonale oder schlanke Tumorzellen, vielfach pseudotubulär um Blutgefäße angeordnet (Abb. 4);

Leber: herdförmige Fibrosierungen im Interstitium, Ausbildung von einzelnen Pseudolobuli und vereinzelt Mikrogranulome unter Beteiligung von eosinophilen Granulozyten;

Schilddrüse: innerhalb des regulär aufgebauten Parenchyms einzelne, den makroskopisch beschriebenen Knötchen entsprechende, von komprimiertem Drüsengewebe begrenzte Herde aus ungleich großen kolloidhaltigen Foliolen mit eingelagerten soliden Zellsträngen;

Gehirn: ausgeprägte Fibrosierung der Gefäßwände und der Plexus chorioidei sowie hochgradige arterielle Verkalkungen, felderartige Verkalkungen im Hirnparenchym in Form konzentrisch geschichteter Kalkkörperchen;

Hypophyse: zahlreiche granuliert, die Neurohypophyse infiltrierende Adenome des Zwischenlappens.

Elektronenoptischer Befund am Nebennierentumor:

Der Tumor besteht aus zytoplasmareichen polygonalen Zellen. Die Tumorzellaggregate sind von Basalmembranen umgeben und zeigen viele desmosomale Kontakte. Die Tumorzellen sind durch sehr zahlreiche zytoplasmatische Granula mit einem Durchmesser von 150 bis 200 nm charakterisiert (Abb. 5). Die Granula haben überwiegend einen elektronendichten, oft exzentrisch gelegenen Innenkörper mit einem submembranösen Spalt. Abgesehen von diesen Granula und wenigen Mitochondrien ist das Zytoplasma arm an Organellen. Die polymorphen Kerne wei-

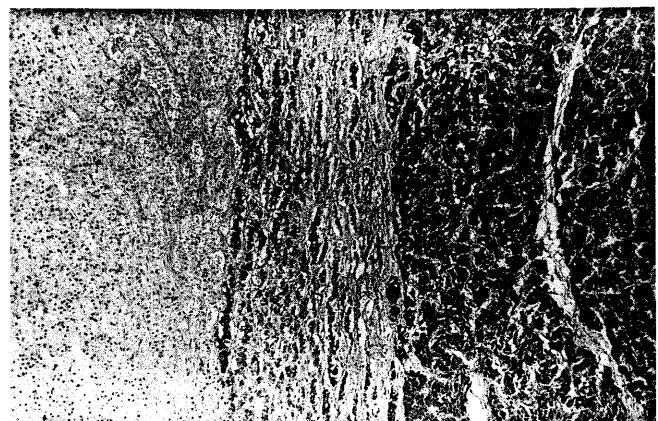


Abb. 6: Immunhistochemischer Nachweis von Synaptophysin im Tumorgewebe (rechts) neben Resten von komprimiertem Markgewebe (Mitte); das Rindengewebe (links) zeigt keine Reaktion, Vergr. 50 x.

sen tiefe Einbuchtungen auf. Das Chromatin ist grobschollig und ungleichmäßig im Kernplasma verteilt. Das Tumorgewebe enthält ferner viele fenestrierte Kapillaren.

Immunhistochemischer Befund:

Der Nebennierentumor besteht überwiegend aus Synaptophysin-exprimierenden Zellen (Abb. 6).

Diskussion

Die ultrastrukturellen und immunhistochemischen Befunde machen das Vorliegen eines von der Marksubstanz der Nebenniere ausgehenden Tumors zweifelsfrei. Aufgrund der morphologischen Kriterien darf der Tumor als gut differenziertes Phäochromozytom klassifiziert werden. Eine endokrine Aktivität der Neubildung ist sehr wahrscheinlich. Diese Annahme wird durch die elektronenmikroskopischen Befunde gestützt. Die Morphe der zahlreichen sekretorischen Granula, häufig mit exzentrischem elektronendichten Zentrum und submembranösem Spalt, spricht für eine überwiegende Noradrenalinproduktion (Gelberg et al., 1979; Coupland, 1984; Capen, 1993).

Bluthochdruck kann dabei durch die periphere Vasokonstriktion als Wirkung der Katecholamine auftreten (Piper, 1982). Vermutlich führte eine akute Kreislaufkrise bei dem von uns untersuchten Pferd zum plötzlichen Tod. Ob eine kontinuierliche oder eine schubweise Ausschüttung des Hormons vorgelegen hat, läßt sich nicht erkennen. Trotz des hohen Alters des Tieres werden die an Herz, Hirn und Lunge beschriebenen Gefäßveränderungen sowie die ungleichmäßige Elastose des Endokards der linken Herzkammer als Folge von passagerem Hochdruck gedeutet. Anamnestisch und im Verlauf der klinischen Untersuchung konnten darüber jedoch keine Hinweise gewonnen werden.

Literatur

- Bouayad, H., Feeney, D. A., Caywood, D. D., und Hayden, D. W. (1987): Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980–1985). J. Amer. Vet. Med. Assoc. 191, 1610–1615.
- Buckingham, J. D. E. (1970): Pheochromocytoma in a mare. Canad. Vet. J. 11, 205–208.
- Capen, C. C. (1993): The endocrine glands. In: Pathology of domestic animals, 4th edn. Vol. 3, Eds: Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., and Palmer, N., Academic Press, Orlando, pp 340–343.
- Coupland, R. E. (1984): Ultrastructural features of the mammalian adrenal medulla. In: Ultrastructure of endocrine glands and tissues. Ed: Motta, P. M., Martinus Nijhoff, Boston, pp 168–179.
- Dämmrich, K. (1991): Endokrine Organe. In: Pathologie der Haustiere, Hrsg.: Schulz, L. C., Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 805.
- Dahme, E., und Schlemmer, W. (1959): Endokrin aktive Nebennierentumoren des Hundes und ihre Auswirkungen auf die arterielle Blutstrombahn. Zbl. Vet. Med. 6, 249–259.
- Evans, L. H., Stewart, J., und Dodd, D. C. (1971): Pheochromocytoma in a mare. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 159, 209–219.
- Gelberg, H., Cockerell, G. L., und Minor, R. R. (1979): A light and electron-microscopic study of a normal adrenal medulla and a pheochromocytoma from a horse. Vet. Pathol. 16, 395–404.
- Gribble, D. H. (1972): The endocrine system. In: Equine medicine and surgery. Eds: Cattcott, E. J., and Smithcors J. F., American Veterinary Publications, Wheaton/Illinois, pp 433–455.
- Head, K. W., und West, G. B. (1958): Pathological and pharmacological examination of a canine tumor of the adrenal medulla. J. Comp. Pathol. 68, 167–173.
- Holmberg, D. L., Parchman, M. B., Wobeser, G., und Franklin, T. (1988): Phaeochromocytoma in a dog. Austr. Vet. Pract. 18, 91–94.
- Howard, E. B., und Nielsen, S. W. (1965): Pheochromocytomas associated with hypertensive lesions in dogs. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 147, 245–252.
- Kral, F. (1951): Epileptiform manifestations of endocrine disturbances associated with adrenal tumors. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 118, 235–239.
- László, F. (1941): Medulläre Geschwülste der Nebenniere. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 49, 362–364.
- Mathias, D. (1968): Die Nebennieren. Glandula suprarenales, chromaffines Gewebe. In: E. Joest, Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere, Bd. 3, Hrsg.: Dobberstein, J., und Stünzi, H., Verlag Paul Parey, Berlin, S. 49–88.
- Montroni, L. (1947): Sui tumori primitivi delle surrenali negli animali. Arch. Vet. Ital. 74–76.
- Sponenberg, D. P., und McEntee, K. (1983): Pheochromocytomas and ultimobranchial (C-cell) neoplasms in the bull: evidence of autosomal dominant inheritance in the Guernsey breed. Vet. Pathol. 20, 396–400.
- Piper, W. (1982): Innere Medizin. Springer Berlin. S. 23.
- West, J. L. (1975): Bovine pheochromocytoma: case report and review of the literature. Amer. J. Vet. Res. 36, 1371–1373.
- White, R. A. S., und Cheyne, J. A. (1977): Bone metastases from a pheochromocytoma in the dog. J. Small Animal Pract. 18, 579–584.
- Yarrington, J. T., und Capen, C. C. (1981): Ultrastructural and biochemical evaluation of adrenal medullary hyperplasia and pheochromocytoma in aged bulls. Vet. Pathol. 18, 316–325.

Dr. W. Breuer
Institut für Tierpathologie der Universität München
Veterinärstraße 13
80539 München