

Diagnose eines Cholangiokarzinoms bei einem Vollblutaraberhengst

Patrizia Stähli¹, Nicole Borel², Stefanie Ohlerth³, Meret Wehrli¹ und K. Feige¹

Pferdeklinik¹, Institut für Veterinärpathologie² und Institut für Radio-Onkologie³ der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich

Zusammenfassung

Im vorliegenden Fallbericht wird die diagnostische Aufarbeitung eines Cholangiokarzinoms bei einem Pferd beschrieben. Ein 26-jähriger Vollblutaraberhengst wurde mit Abmagerung, Apathie, und intermittierend auftretendem, leichtgradigem Durchfall vorgestellt. Erhöhte Werte von Gamma-Glutamyl-Transferase, Alkalischer Phosphatase, Glutamat-Dehydrogenase und Laktatdehydrogenase gaben Hinweise auf eine Lebererkrankung. Eine Ultraschalluntersuchung zeigte hochgradige, sowohl diffuse als auch fokale Veränderungen mit multiplen echoreichen Knoten in der Leber, welche unter Ultraschallkontrolle biopsiert wurden. Die histologische Untersuchung ergab ein multifokales Infiltrat aus solide und tubulär angeordneten, epithelialen, neoplastischen Zellen mit Malignitätsanzeichen in Form einer starken Anisozytose, Anisokaryose und Anisonukleoliose. Zudem waren auch Becherzellen im Tumorproliferat vorhanden. Aufgrund der Befunde der Biopsie und des sonographischen Verteilungsmusters der Veränderungen konnte die Hauptverdachtsdiagnose eines Cholangiokarzinoms gestellt werden. Einen Monat später wurde das Tier infolge einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens euthanasiert. Die Hauptverdachtsdiagnose eines Cholangiokarzinoms konnte im Rahmen der Sektion bestätigt werden. Zudem zeigten sich Metastasen in der Milz, im Pankreas, am Zwerchfell, im grossen Netz, in den Lungenlymphknoten und periostal im Brustwirbelkörper.

Schlüsselwörter: Abmagerung, Leber, Leberbiopsie, Cholangiokarzinom

Diagnosis of a cholangiocarcinoma in an Arabian stallion

The following case report describes the diagnostic findings in a horse with a cholangiocarcinoma. A 26-year-old Arabian stallion was presented for evaluation of cachexia, apathy, and mild intermittent diarrhea. Serum biochemical findings such as increased gamma glutamyl-transferase, alkaline phosphatase, glutamat dehydrogenase, and lactate dehydrogenase were consistent with liver disease. Hepatic ultrasoundography revealed marked diffuse and focal abnormalities of the liver parenchyma with multiple, highly echogenic nodes. A biopsy specimen of a node showed multifocal infiltration of tubularly arranged epithelial neoplastic cells with distinct features of malignancy such as anisocytosis, anisokaryosis and anisonucleoliosis. Goblet cells were present between the neoplastic cells. As a result of the biopsy and ultrasoundographic findings a tentative diagnosis of a cholangiocarcinoma was made. One month later the horse was euthanized due to deteriorating condition and poor prognosis. Postmortem examination confirmed the diagnosis of cholangiocarcinoma. Metastases were found in the spleen, pancreas, diaphragm, omentum, lymph nodes of the lung, and in the periosteum of the thoracic vertebral body.

Keywords: Cachexia, liver, liver biopsy, cholangiocarcinoma

Einleitung

Primäre Leberneoplasien sind beim Pferd sehr selten. In einer retrospektiven Studie von *Tamaschke* (1952) wurden 1222 equine Tumoren untersucht, von denen nur 10 primäre Lebertumoren waren, und 9 davon als Cholangiokarzinome identifiziert wurden. Neben den cholangiozellulären Neoplasien mit Ursprung im Gallengangsgewebe können auch, beim Pferd jedoch viel seltener, hepatozelluläre Tumoren vorkommen. Diese sind aber im Gegensatz zu den Cholangiokarzinomen eher bei jüngeren Tieren anzutreffen (*Jeffcott* 1969; *Roby et al.* 1990). Da sich klinische Symptome bei Lebererkrankungen lange nicht manifestieren und Laborveränderungen nur unspezifische Hinweise geben, erweist sich die Diagnostik von Lebertumoren am lebenden Tier oft als sehr schwierig. Die vorliegende Arbeit beschreibt die intra vitam Diagnostik eines Cholangiokarzinoms bei einem Pferd.

Kasuistik

Ein 26-jähriger Vollblutaraberhengst mit einem Körpergewicht von 400 kg wurde wegen Anorexie, Abmagerung, Apathie und Leistungsabfall an die Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich überwiesen. Die Symptomatik hatte sich innerhalb von zwei Monaten entwickelt. Später entwickelte sich intermittierender Durchfall. Das Pferd wurde zusammen mit einem weiteren Pferd in einem Offenstall gehalten. Es war regelmäßig entwurmt und geimpft. Die Fütterung bestand aus Heu, Stroh, Gras und Krafftutter.

Klinische Eintrittsuntersuchung

Das Pferd präsentierte sich in gutem Pflegezustand, der Ernährungszustand war schlecht. Die Kruppen- und Rückenmuskulatur waren hochgradig zurückgebildet. Die rektale

Temperatur betrug 38.1°C, die Herzfrequenz 40/min und die Atemfrequenz 20/min bei einer normalen Lungenaus- kulation. Die Maulschleimhaut war rosa mit einer kapillären Füllungszeit von 2 Sekunden. Die palpierbaren Lymph- knoten waren unauffällig. Die Inspektion der Maulhöhle ergab ein dem Alter entsprechend gut erhaltenes und gepflegtes Gebiss. Die Untersuchung von Herz, Kreislauf, Atemapparat und Gastrointestinaltrakt blieb ohne besonde- ren Befund.

Labordiagnostische Befunde

Bei der hämatologischen Blutuntersuchung am Eintrittstag waren der Hämatokrit mit 48 % (Referenz: 30 - 42 %) und die Leukozytenzahl mit $9.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Referenzbereich: $4.7 - 8.2 \times 10^3/\mu\text{l}$) leichtgradig erhöht. In der Blutchemie waren meh- rere Werte erhöht: das Totalprotein mit 83 g/l (Referenzbe- reich: 57 - 70 g/l), die Alkalische Phosphatase mit 330 U/l (Referenzbereich: 81 - 183 U/l), die Glutamat-Dehydrogena- se mit 29.8 U/l (Referenzbereich: 0.5 - 2.2 U/l), die Gamma- Glutamyl-Transferase mit 114 U/l (Referenzbereich: 6 - 31 U/l) und die Laktat-Dehydrogenase mit 2440 U/l (369 - 822 U/l). Das Bauchhöhlenpunktat war stark vermehrt, leicht trüb und hatte einen Proteingehalt von 42 g/l. Die kotparasitolo- gische Untersuchung war unauffällig.

Bildgebende Diagnostik

Die sonographische Untersuchung der Leber sowohl von links als auch von rechts zeigte stumpfe, abgerundete Organrän- der und ein inhomogenes, fleckiges Leberparenchym durch- setzt mit hyperechogenen Stippchen ohne Schallschatten

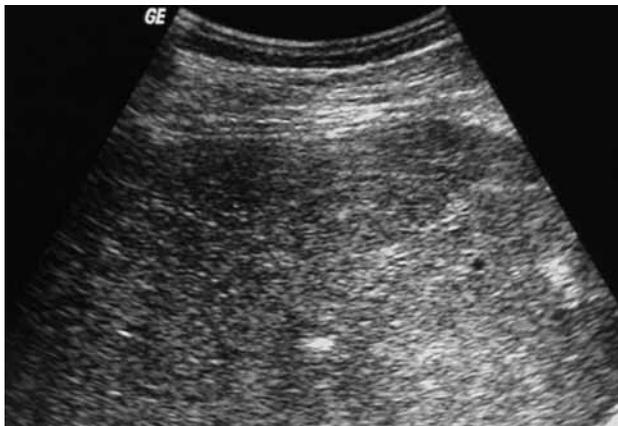


Abb 1 Sonographischer Transversalschnitt der Leber: Stumpfe Leber- ränder und ein inhomogenes Parenchym mit multiplen echo- reichen Stippchen ohne Schallschatten sind sichtbar.
Sonographic image in a transverse plane: bulging liver contours and an inhomogenous parenchyma with multiple small hyper- echoic areas are seen.

(Abb. 1). Zudem konnten 3 gut abgegrenzte randständige Massen mit einer Größe von 4 - 6 cm im Durchmesser im rechten Leberlappen dargestellt werden (Abb. 2). Diese Mas- sen waren sehr inhomogen mit hyperechogenen Stellen und zum Teil ausgeprägtem Schallschatten. Zudem wurde wenig freie anechogene Flüssigkeit in der Bauchhöhle gefunden. Die Milz und die Nieren waren sonographisch unauffällig. Zusammenfassend wurde die sonographische Diagnose einer

hochgradigen diffusen und multifokalen Hepatopathie mit dem Verdacht auf eine primäre oder sekundäre Neoplasie gestellt. Unter Ultraschallkontrolle wurden mehrere Feinnade- laspirate und Biopsien vom diffus veränderten Lebergewebe sowie von einer der Massen entnommen.

Röntgenologisch konnte eine rundliche mineraldichte Ver- schattung mit einem Durchmesser von ca. einer Interkostal-



Abb 2 Sonographischer Transversalschnitt des rechten ventralen Leberlappens: Ein peripher gelegener, etwa 4 x 6 cm grosser, gut begrenzter subkapsulärer Knoten von gemischter Echogenität ist dargestellt.

Sonographic image of the right liver lobe in a transverse plane: a well delineated node of approximately 4 x 6 cm in size and a mixed echogenicity is visible in the periphery.

raumlänge über dem ventralen Rand der Wirbelkörper im Bereich des 7. Interkostalraumes dargestellt werden.

Zytologische Untersuchungen

Die zytologische Untersuchung des Bauchhöhlenpunktates ergab ein modifiziertes Transsudat ohne Zellen mit Maligni- tätsanzeichen. Im Feinnadelaspirat der Leber zeigten sich Gruppen von rundlichen Zellen mit homogenem blauen Zytoplasma und zentralen bis exzentrisch gelegenen Kernen. Diese neoplastischen Zellen wiesen eine Anisozytose, Aniso- karyose und Anisonukleolose auf.

Histologische Untersuchung

Das unter Ultraschallkontrolle entnommene Leberbiopsie- stück wies multifokale, infiltrativ wachsende Proliferate aus solid und tubulär angeordneten epithelialen Zellen auf. Die neoplastischen Zellen zeigten eine starke Anisokaryose und Anisonukleolose sowie viel amphophiles Zytoplasma. Am Übergang zum normalen Leberparenchym waren lympho- plasmazelluläre Infiltrate vorhanden.

Diagnose und Verlauf

Basierend auf den sonographischen, zytologischen und histo- logischen Befunden konnte die Verdachtsdiagnose eines Cholangiokarzinoms der Leber gestellt werden. Das Pferd wurde auf Wunsch der Besitzerin ohne Therapie nach Hause entlassen, jedoch einen Monat später infolge einer Ver- schlechterung des Allgemeinzustandes euthanasiert.

Pathologisch-anatomische und histologische Befunde

Die Lungenlymphknoten waren hochgradig vergrößert, von weißer Farbe und speckiger Konsistenz. Das Lungenparenchym war unverändert. Das gesamte Leberparenchym war durchsetzt mit multiplen, bis mehrere Zentimetern großen, gelblich-weißen, derb-elastischen Tumorknoten, welche scharf abgegrenzt waren und häufig eine zen-



Abb 3 Makroskopisches Bild des Cholangiokarzinoms der Leber. Das gesamte Leberparenchym ist durchsetzt mit multiplen weiss-gelblichen, derb-elastischen Knoten.

Gross pathology of the cholangiocarcinoma in the liver. Multiple white-yellowish nodules of firm texture are scattered through the liver parenchyma.

trale Einziehung (Krebsnabel) aufwies (Abb. 3). Gleichartige Knoten unterschiedlicher Größe waren auf dem Zwerchfell, im Milzparenchym, im großen Netz und im Pankreas vorhanden. Eine weitere Zubildung von ca. 10 cm Durchmesser fand sich periostal und ventral am 7.

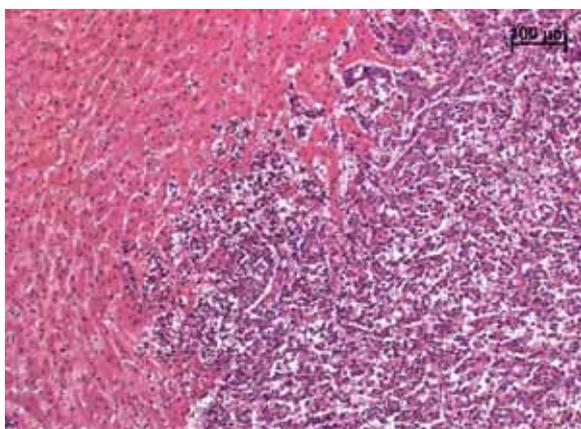


Abb 4 Leber, Hämatoxylin und Eosin Färbung. Übergang vom normalen Lebergewebe (links) zum infiltrativ wachsenden Tumor (rechts). Die Neoplasie besteht aus malignen epithelialen Zellen, welche an Gallengangsepithel erinnern (Cholangiokarzinom).

Brustwirbelkörper. Histomorphologisch fanden sich in der Leber und den Knoten der anderen betroffenen Organe infiltrativ wachsende Proliferate einer drüsig bis solid aufgebauten epithelialen Neoplasie. Die Tumorzellen hatten stellenweise deutliche Ähnlichkeit mit normalen Gallengangsepithelzellen (Abb. 4+5). Die Tumoren wiesen häu-

fig ein deutliches bindegewebiges Stroma und multifokale Nekrosen mit dystrophischer Verkalkung auf. Eingestreut zwischen den Tumorzellen waren Becherzellen zu erkennen.

Abschließend wurde die Diagnose Cholangiokarzinom der Leber mit Metastasierung in Lungenlymphknoten, Zwerchfell, Milz, großes Netz, Pankreas und Brustwirbelkörper gestellt.

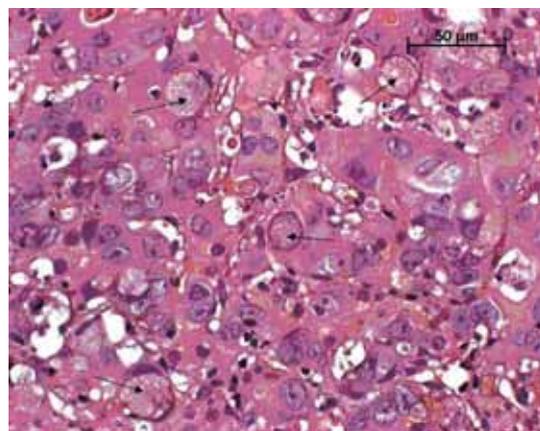


Abb 5 Leber, Hämatoxylin und Eosin Färbung. Stärkere Vergrößerung des Cholangiokarzinoms. Die neoplastischen Zellen weisen deutliche Malignitätskriterien wie unterschiedliche Zell- und Zellkerngrößen sowie Anisonukleolose auf. Zwischen den neoplastischen Zellen sind Becherzellen (Pfeil) sichtbar.

Liver, haematoxylin and eosin stain. Higher magnification of the cholangiocarcinoma. The neoplastic cells display distinct features of malignancy such as anisocytosis, anisokaryosis and anisonucleoliosis. Goblet cells (arrow) are present between the neoplastic cells.

Diskussion

Die frühe intravitale Diagnosestellung von Lebertumoren beim Pferd ist sehr schwierig, da die Symptome in Form von Apathie, Anorexie und Abmagerung ein sehr unspezifisches klinisches Bild widerspiegeln. Blutchemische Veränderungen geben zwar Hinweise auf eine Hepathopathie, erlauben aber keine definitive Diagnose. Erst eine histologische Untersuchung kann zu einer Diagnose führen und zwischen verschiedenen Lebererkrankungen unterscheiden. Cholangiokarzinome mit ihren azinären oder tubulären Komponenten lassen sich mikroskopisch sehr deutlich von hepatozellulären Karzinomen unterscheiden. Was hingegen deutliche Schwierigkeiten bereitet, ist die histologische Differenzierung zwischen Cholangiokarzinomen und Metastasen in der Leber, die von Adenokarzinomen anderer Herkunft (z.B. Magen) stammen, da sich die histologischen Kriterien vieler drüsenbildender Tumoren überlappen (Cullen and Popp 2002). Eine postmortale pathologische Untersuchung ist daher zwingend nötig, um eine primäre Neoplasie an einer anderen Stelle auszuschließen, bevor die definitive Diagnose eines Cholangiokarzinoms gestellt wird. Cholangiokarzinome zeigen stark invasives Wachstum mit einer starken Metastasierungsrate (Cullen and Popp 2002). Bei Hunden mit Cholangiokarzinomen konnten in 60 - 88 % der Fälle extrahepatische Metastasen nachgewiesen werden (Patnaik et al. 1981). Die Ausbreitung geschieht lymphogen, hämatogen und transperitoneal an typische Stellen wie Peritoneum und Diaphragma, hepatische

und andere intraabdominale Lymphknoten, Nieren, Milz, Gastrointestinaltrakt sowie Lunge und intrathorakale Lymphknoten (Cullen and Popp 2002). Beim vorgestellten Fall zeigte sich ein ausgedehntes und ungewöhnliches Metastasierungsmuster. Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei den Metastasen im Zwerchfell, im Pankreas und im großen Netz um Abklatschmetastasen. Sowohl die Metastasen im periosotalen Brustwirbelkörper als auch in der Milz sind hingegen eher hämatogen entstanden. Erst bei einem Pferd wurde von einer Metastasierung in Knochen berichtet (Durando et al. 1995). Dass im Bauchhöhlenpunktat des vorgestellten Patienten trotz starker Ausdehnung des Tumors im ganzen Abdomen keine Hinweise auf Tumorzellen ersichtlich waren, ist nicht außergewöhnlich. Gemäß einer Untersuchung von Zicker et al. (1990) konnten nur bei 11 von 25 Pferden mit nachgewiesenen intraabdominalen Tumoren neoplastische Zellen im Bauchhöhlenpunktat nachgewiesen werden. Risikoveränderungen, die beim Menschen zur Entstehung eines Cholangiokarzinoms führen können, sind eine primär-sklerosierende Cholangitis bei Colitis ulcerosa sowie kongenitale Anomalien der Gallengänge (Denk 2001). In Asien sind ca. 60% der Karzinomfälle mit einer Infestation mit Leberegel (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) assoziiert (Sonakul et al. 1978). Die chronische Irritation durch die Leberegel, die Stickoxid- und Nitrosostoffbildung sowie die Aktivierung verschiedener Enzyme werden als prädisponierende Faktoren für die Karzinogenese vermutet (Watanapa and Watanapa 2002). Chronische Entzündungen, unabhängig von der Ursache, werden weiter als Faktoren für die erhöhte Replikation biliärer Epithelzellen genannt, die die Tumorentstehung fördern (Cullen and Popp 2002). Karzinogene Chemikalien wie Furane oder die Exposition zu Aflatoxinen wurden als weitere mögliche Ursache vermutet (Alpert 1969; Maronpot et al. 1991). Im vorliegenden Fall konnten keine Hinweise auf eine mögliche Ätiologie des Cholangiokarzinoms gefunden werden.

Literatur

Alpert M. E. (1969): Mycotoxins: a possible cause of primary carcinoma of the liver. *American Journal of Medicine* 46: 325-329

- Cullen J. M. and J. A. Popp (2002): Tumors of the liver and gall bladder. *Tumors in Domestic Animals*. D. J. Meuten. Iowa, Iowa State Press: 483-499
- Denk H. (2001): Leber und intrahepatische Gallenwege. Pathologie. W. Böcker, H. Denk and U. P. Heitz. München, Urban und Fischer.
- Durando M. M., R. J. MacKay, et al. (1995): Septic cholangiohepatitis and cholangiocarcinoma in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206, 1019
- Jeffcott L. B. (1969): Primary Liver-Cell Carcinoma in a Young Thoroughbred Horse. *Journal of Pathology* 97, 394
- Maronpot R. R., H. D. Giles, et al. (1991): Furan-induced hepatic cholangiocarcinomas in Fischer F344 rats. *Toxicologic Pathology* 19, 561-570
- Patnaik A. K., A. I. Hurvitz, et al. (1981): Canine Bile-Duct Carcinoma. *Veterinary Pathology* 18, 439-444
- Roby, K. A. W., J. Beech, et al. (1990): Hepatocellular-Carcinoma Associated with Erythrocytosis and Hypoglycemia in a Yearling Filly. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 465-467
- Sonakul D., C. Koopirochana, et al. (1978): Hepatic carcinoma with opisthorchiasis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 9, 215-219
- Tamaschke B. (1952): Beiträge zur vergleichenden Onkologie der Haussäugetiere. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin. Reihe Mathematik/Naturwissenschaften*. 1, 37-77
- Watanapa P. and W. B. Watanapa (2002): Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery* 89, 962-970
- Zicker S. C., W. D. Wilson, et al. (1990): Differentiation between Intraabdominal Neoplasms and Abscesses in Horses, Using Clinical and Laboratory Data - 40 Cases (1973-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1130-1134

Patrizia Stähli
Pferdeklinik Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich
Winterthurerstr. 260, CH 8057 Zürich
pstaehli@vetclinics.unizh.ch