

Chronische Blutungsanämie bei zwei Pferden mit Hämangiosarkom

Anne Reischauer¹, Astrid Grosche², Tobias Gieseler², Kathrin Jäger¹, Heidrun Huth¹ und Heinz-Adolf Schoon¹

Institut für Veterinär-Pathologie¹ und Medizinische Tierklinik², Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Zusammenfassung

Dargestellt werden klinische, labormedizinische und pathomorphologische Befunde von zwei Pferden mit unterschiedlichen Manifestationen eines Hämangiosarkoms. Zwei Vollblutstuten im Alter von 18 (Fall 1) bzw. 16 Jahren (Fall 2) wurden wegen einer seit Wochen bestehenden Apathie, Anämie, Tachykardie und Tachypnoe sowie im Fall 2 mit einer an der linken kaudalen Sattellage beginnenden, faustgroßen, später bis zum Schulterblatt reichenden subkutanen und intramuskulären Umfangsvermehrung vorgestellt, die nach Sonographie und Biopsie als „Hämatom mit hämorrhagisch-nekrotisierender Myositis“ angesprochen wurde. Im Fall 1 konnten neben einem Hämothorax und einem Hämascos mittels rektaler und Ultraschalluntersuchung eine derb-höckrige Milz und Nieren mit multiplen, bis zu 3 cm großen hypoechogenen Bezirken diagnostiziert werden. Das Knochenmarkbiopsiat dieser Stute wies multiple Blutungen sowie eine Markraumfibrose und -histiozytose auf. Tumorverdächtiges Zellmaterial war in beiden Fällen weder in der Zytologie noch in der Biopsie nachweisbar. Hämatokrit und Erythrozytenzahl erwiesen sich bei beiden Stuten als hochgradig erniedrigt. Weiterhin lag eine Leukopenie, Azotämie und Erhöhung der LDH-Aktivität vor. Im Fall 2 bestand zusätzlich eine Hyperbilirubinämie sowie eine zunehmende Erhöhung der Muskelenzyme CK und ASAT. Die Untersuchung der Gerinnungsparameter ergab bei beiden Patientinnen eine Thrombozytopenie, eine verlängerte Thromboplastinzeit und eine Hypofibrinogenämie. Im Fall 1 ergab der direkte und im Fall 2 der indirekte Coombs-Test einen positiven Titer. Eine mehrtägige Behandlung mit Kortikoiden und Bluttransfusionen sowie eine weitere symptomatische Therapie führten nur zu einem kurzfristigen Erfolg, so dass die Euthanasie erfolgen musste. Bei der Sektion und anschließenden histopathologischen Untersuchung wurde bei beiden Stuten die Diagnose eines Hämangiosarkoms gestellt. Im Fall 1 trat dies disseminiert in Milz, Leber, Niere, Herz, Nebenniere, Lunge, Gehirn, Muskulatur und Knochenmark/Knochen auf, während im Fall 2 ausschließlich, lediglich histopathologisch identifizierbare Mikrotumoren in der Skelettmuskulatur der linken Körperhälfte neben ausgedehnten polyphasischen Blutungen, Nekrosen und einer reaktiven Myositis nachweisbar waren.

Schlüsselwörter: Pferd, Blutungen, Anämie, Thrombozytopenie, Hämangiosarkom

Main symptom "chronic blood loss" in two horses with haemangiosarcoma

This paper presents clinical, laboratory and pathomorphological results of two horses showing different manifestations of a haemangiosarcoma. Two thoroughbred mares, 18 (case 1) and 16 (case 2) years of age, had shown apathy, anaemia, tachycardia and dyspnoea for two weeks. Furthermore, case 1 had revealed subcutaneous and intramuscular swellings which had begun its apple-sized growth from the left dorsocaudal body region and had already reached the scapular area. After ultrasonographic and biopsic investigations the alteration was characterized to be "a haematoma and a haemorrhagic and necrotizing myositis". Case 1 showed a haemothorax and a haemascos. In addition to that a firm and nodular spleen as well as multiple hypoechogenic areas up to a size of 3 cm in both kidneys could be found by rectal ultrasonography. In the bone marrow biopsy of this mare multiple bleedings as well as medullary space fibrosis and histiocytosis could be seen. Neither the cytology nor the biopsy revealed potentially tumorous cell material. Haematocrit and red cell count were severely decreased in both animals. Furthermore a leucopenia, azotaemia and an increased LDH-activity were found. In case 2 a hyperbilirubinaemia and a rising increase of the muscle enzymes CK and ASAT were additionally diagnosed. In both animals, the analysis of blood coagulation revealed a thrombocytopenia, a prolonged prothrombin time and a hypofibrinogenaemia. In case 1 the direct and in case 2 the indirect Coombs-test showed a positive titre. A treatment with corticoids and blood transfusions for several days and further symptomatic therapies led only to a short lasting success. The general condition of both mares deteriorated and the animals were euthanasized. In the autopsy and the histopathological investigations the diagnosis of a haemangiosarcoma was made in both horses. In case 1 the tumour had become manifest in the spleen, liver, kidneys, heart, adrenal glands, lungs, brain, muscle, bone and bone marrow. In case 2, on the contrary, besides distinct, polyphasic bleeding, necrosis and reactive myositis only microtumours in the skeletal muscles of the left body side were found solely by histopathology.

Keywords: horse, haemorrhages, anaemia, thrombocytopenia, haemangiosarcoma

Einleitung

Eine Anämie, d.h. eine Verringerung der Erythrozytenzahl und/oder des Hämoglobingehaltes (Wiesner und Ribbeck 2000) wird durch pathophysiologische Vorgänge, die z.B. mit Verlust infolge von Blutungen, zunehmender Zerstörung oder

unzureichender Produktion von Erythrozyten einhergehen, hervorgerufen (Morris 2002a). Beim Pferd zählen zu den klassischen Ursachen einer chronischen Blutungsanämie nicht nur hochgradiger Ekto- oder Endoparasitenbefall, Magen-Darm-Ulzera, Tumoren oder Luftsackmykose, sondern auch multiple Blutungen im Rahmen einer DIC, durch

Thrombozytopenien unterschiedlicher Ätiologie, infektiösen, toxischen oder neoplastischen Gefäßerkrankungen (Jaeschke und Wintzer 1988, Morris 2002b, Pusterla et al. 2003, Dal-lap 2004). In seltenen Fällen können Tumoren der blutbildenden Organe oder der Gefäße als Ursache der Hämorrhagien diagnostiziert werden (Reef et al. 1984, Southwood et al. 2000, Pusterla et al. 2005). Hierzu gehört das Hämangiosarkom, eine beim Pferd selten auftretende Neoplasie des Gefäßendothels (Hendrick et al. 1998). Es sind kutane, eher gutartige, lokale Formen, aber auch invasive, disseminierte Verläufe mit überwiegend respiratorischer oder muskulärer Beteiligung beim Pferd beschrieben (Reinacher 1978, Hargis und McElwain 1984, Valentine et al. 1986, Johnstone 1987, Johnson et al. 1988, Jean et al. 1994, Katayama et al. 1996, Hendrick et al. 1998, Southwood et al. 2000, Bausbacher et al. 2002, Johns et al. 2005). Lokale Neoplasien konnten darüber hinaus im Wirbelkanal, in der Maulhöhle, den Augen, am Tarsalgelenk und im Sinus frontalis beim Pferd nachgewiesen werden (Van Pelt et al. 1972, Hacker et al. 1986, Stencel und Grotelueschen 1989, Kennedy und Brown 1993, Sweigard und Hattel 1993, Newton-Clarke et al. 1994, Berry 1999, Dunkel et al. 2004). Schwierigkeiten bestehen besonders bei der klinischen Diagnose disseminierter Hämangiosarkomes, meist werden diese erst post mortem erkannt (Southwood et al. 2000).

In dieser Arbeit werden klinische, labormedizinische und pathomorphologische Befunde von zwei Pferden mit unterschiedlichen Manifestationen eines Hämangiosarkoms, die mit dem klinischen Leitsymptom einer fortschreitenden Anämie vorgestellt wurden, beschrieben und diskutiert.

Fall 1

Befunde der klinischen und labormedizinischen Untersuchung

Eine 18jährige Araber-Zuchtstute mit einem 5 Monate alten Fohlen bei Fuß fiel durch seit zwei Wochen bestehende Inappetenz, Apathie, Tachykardie und abdominal betonter Atmung auf. Darüber hinaus konnte eine zunehmende Anämie festgestellt werden. Die Stute wurde in einer Box bei regelmäßigem Weidegang gehalten. Die Entwurmung und Impfungen gegen EHV und Influenza erfolgten zweimal jährlich. Nach einer einmaligen Behandlung mit NSAIDs durch

den Haustierarzt wurde das Pferd in die Medizinische Tierklinik eingewiesen.

Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte die Stute ein apathisches Allgemeinverhalten. Sie war abgemagert und hatte eine Körpermasse von 413 kg. Die Puls- (96/min) und Atmungsfrequenz (28/min) waren erhöht. Die Körpertemperatur lag bei 38,0°C. Die Stute wies eine mittelgradige Dehydratation auf. Die Lidbinde- und Maulschleimhäute waren hochgradig anämisch und zeigten zahlreiche Petechien. Es konnte eine mittelgradige gemischte Dyspnoe nachgewiesen werden. Die Auskultation der Lunge ergab vesikuläre Atmungsgeräusche. Bei der Perkussion des Lungenfeldes konnte eine horizontale Dämpfungslinie in Höhe des Buggelenkes ermittelt werden. Bei der rektalen Untersuchung waren eine vergrößerte linke Niere sowie eine sehr kleine, derbe Milz mit höckeriger Oberfläche feststellbar. Es bestand eine hochgradige normozytäre Anämie, eine geringgradige Leukopenie und eine Erhöhung der Muskelenzyme sowie der LDH (Tab. 1). Weiterhin wurde eine metabolische Azidose nachgewiesen (Tab. 2). Die Untersuchung der Gerinnungsparameter ergab eine hochgradige Thrombozytopenie und Verlängerung der Thromboplastinzeit (Tab. 2). Durch Ultraschalluntersuchung wurden an beiden Nieren multiple, bis zu 3 cm große, hypoechogene Bezirke dargestellt. Die Milz wies eine inhomogene Struktur mit zahlreichen hyperechogenen Regionen auf (Abb. 1a). Bei der sonographischen Untersuchung der Pleurahöhle war beiderseits eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung festzustellen. Es wurde sowohl eine Pleura- als auch Bauchpunktion durchgeführt. In der Brusthöhle befand sich eine blutige Flüssigkeit mit physiologischer Eiweißkonzentration und Leukozytenzahl (überwiegend toxisch degenerierte PMN). Das Bauchpunktat war vermehrt, geringgradig hämorrhagisch und wies größtenteils aktive Makrophagen und Hämosiderophagen auf (Tab. 3). Die Zytologie lieferte keinen Hinweis auf tumorverdächtige Zellen. Bei der gastrokopischen Untersuchung konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden. Bei der parasitologischen Kotuntersuchung¹ waren Entwicklungsstadien von Endoparasiten nicht nachweisbar. Die Untersuchung auf Infektiöse Anämie (Coggins-Test²) verlief negativ. Beim direkten Coombs-Test³ lag ein positiver Titer vor. Weiterhin wurde eine Knochenmarksbiopsie im Bereich des Sternums durchgeführt, deren Begutachtung neben zahlreichen Einblutungen eine Markraumfibrose und -histiozytose ergab. Tumorzellen waren nicht nachweis-

Parameter	Fall 1			Fall 2			Referenz
	Aufnahme	4. d	10. d	Aufnahme	5. d	9. d	
Hämatokrit (l/l)	0,06	0,13	0,08	0,17	0,11	0,08	0,32–0,48
Erythrozyten (T/l)	1,07	2,82	1,67	3,22	2,75	1,26	6,8–12,9
Hämoglobin (mmol/l)	1,4	3,1	1,9	3,8	3,4	1,7	6,8–11,8
MCV (fl)	57,9	46,1	49,1	52,1	55,2	63,0	37–58
MCH (fmol)	1,34	1,08	1,13	1,18	1,28	1,39	0,8–1,2
MCHC (mmol/l)	23,23	23,51	22,92	22,68	23,12	22,96	19,2–24,0
BSR (mm)	–	>150/150	>150/150	70/125	100/>150	100/>150	<40/<80
Leukozyten (G/l)	3,5	2,3	3,3	3,8	6,0	9,5	5,4–10,0
Totalprotein (g/l)	60,6	57,6	54,4	75,4	59,7	60,4	52–77
Albumin (g/l)	26,3	26,6	25,2	36,9	30	31,3	26–37
Bilirubin (µmol/l)	40,5	48,2	–	255,6	189	202,0	0–45
direktes Bilirubin (µmol/l)	–	–	–	9,8	–	–	0–9
Harnstoff (mmol/l)	7,94	–	3,90	7,43	16,11	7,02	3,3–6,7
Kreatinin (µmol/l)	79	–	47	92	128	104	106–159
ASAT (U/l)	492,9	1010	989	604	594,4	–	153–411
CK (U/l)	488,4	–	1200,4	1018	4142	7458	92–307
LDH (U/l)	1725	2665	2450	1404	2260	2760	87–220

Tab 1 Blutbild und klinische Chemie (BSR=Blutsenkungsreaktion)
Haematology and clinical chemistry

Tab 2 Säure-Basen- und Gerinnungsstatus zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung (ATPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit).

Acid base- and coagulation-status at the time of the initial examination.

Parameter	Fall 1	Fall 2	Referenz	
SBS	pH-Wert	7,305	7,376	7,36–7,44
	pCO ₂ (kPa)	4,32	5,98	5,1–6,4
	pCO ₂ (kPa)	3,53	3,42	4,7–6,0
	ABE (mmol/l)	-9,7	1,0	±2,0
	HCO ₃ (mmol/l)	15,4	25,3	22–28
Blutgerinnung	Thrombozyten (G/l)	9	81	100–600
	Fibrinogen (g/l)	2,3	1,0	2–4
	Thromboplastinzeit (sec)	16,4	13,0	7–9
	Thrombinzeit (sec)	15,7	17,3	17–21

Tab 3 Untersuchungsergebnisse des Bauch- und Pleurapunktafes.

Findings in the samples obtained by puncture of the abdominal and pleural cavity.

Parameter	Fall 1		Fall 2	Referenz
	Bauchpunktat	Pleurapunktat	Bauchpunktat	
Farbe	orange	hämorrhagisch	bernsteinfarben	bernsteinfarben
Leukozyten (G/l)	1,9	2,4	1,9	< 5,0
Erythrozyten (T/l)	0,05	2,56	0	0
Hämoglobin (mmol/l)	0,1	3,0	0	0
Totalprotein (g/l)	24,8	32,6	24,6	< 25,0

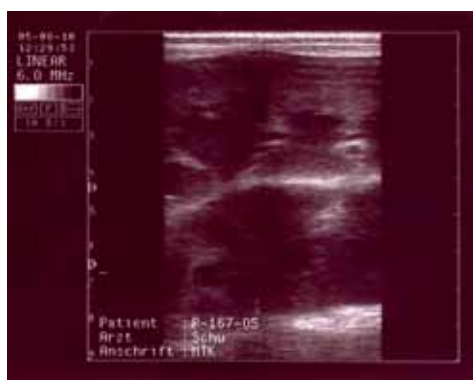


Abb 1a Fall 1: Ultraschall der Milz: Nachweis von multiplen hyperechogenen Bezirken im Parenchym.

Ultrasonography of the spleen: multiple hyperechogenic areas.

bar. Mit dem Verdacht einer immunbedingten Panzytopenie und Hämorrhagien infolge einer Thrombozytopenie erfolgte eine Behandlung mittels Bluttransfusion (im Kreuztest auf bestmögliche Verträglichkeit untersucht) in einer Menge von 10 ml/kg KM, zweimal im Abstand von 24 Stunden, Infusio-

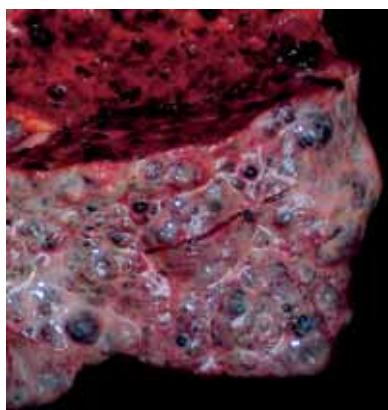


Abb 1b Fall 1: Die Milz ist mit zahlreichen, teils blutgefüllten Knoten durchsetzt.

Case 1: Spleen: Multiple nodules, partially filled with blood.

nen mit Vollelektrolytlösung (15 ml/kg KM), Plasmaexpandern (5 ml/kg KM 10%ige HydroxyethylstärkeLösung) und Natriumbikarbonat sowie über 8 Tage mit steroidalen Antiphlogistika (Dexamethason 0,175 mg/kg/d i.v.) und Antioxidantien (Vitamin C 5 g/Tier i.v.). Es trat nur eine kurzzeitige Besserung des Allgemeinverhaltens der Stute nach der Bluttransfusion auf, welches sich nach Absetzen der Transfusion wieder verschlechterte. Auf Grund der therapieresistenten Symptome wurde die Stute euthanasiert.

Pathomorphologische Befunde

Das Sektionsbild wurde geprägt durch eine hochgradige Anämie in Verbindung mit einer hämorrhagischen Diathese in Form ausgeprägter Hämatome (innere Lendenmuskulatur), multifokaler Sugillationen/Suffusionen, Ekchymosen (Unterhaut, Schleimhäute, Endokard, Pleura) und Petechien (Schleimhäute) sowie einer Blutresorption in die tributären Lymphknoten. Daneben bestand ein Hämoperikard (ca. 500ml), ein Hämothorax (ca. 1000ml) sowie ein Hämascos (ca. 1500ml).

In der Brusthöhle lagen eine unvollständige Rippenserienfraktur rechts (6.-12. Rippe mit perifokalen Hämatomen) sowie im

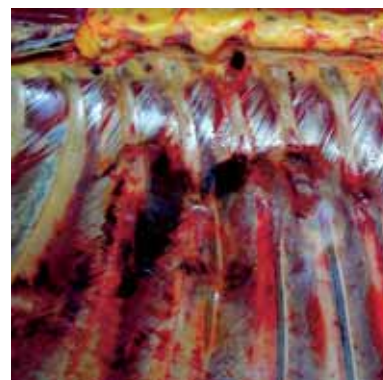


Abb 2a Fall 1: Pathologische Rippenserienfraktur (6.-12. Rippe rechts) mit ausgedehnten perifokalen Hämatomen im Bereich tumoröser Umfangsvermehrungen.

Case 1: Pathologic fractures of the 6th to the 12th rib of the right side with widespread perifocal haematoma associated with multiple tumorous nodules.

jeweiligen Frakturbereich blaurote bis marmoriert-speckige Umfangsvermehrungen vor (Abb. 2a). Leber, Herz, Nebennieren, Lunge, Kleinhirn und innere Lendenmuskulatur im Bereich

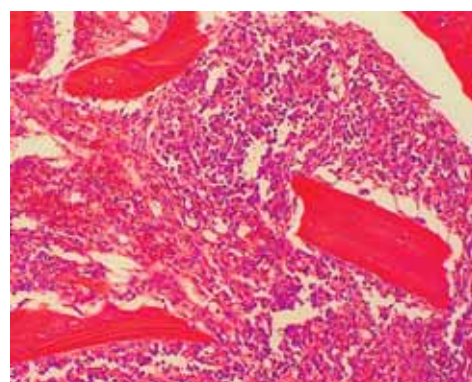


Abb 2b Fall 1: Hämangiosarkom im Knochenmark der 8. Rippe rechts. H.-E. Färb., Gerätevergrößerung 31,25x62x.

Case 1: Haemangiosarcoma in the medulla of the 8th right rib. HE-staining, magnification 31,25x62.

des Hämatoms wiesen multiple, blauschwarze, teils marmorierte, wenige Millimeter bis ca. fünf Zentimeter im Durchmesser große Umfangsvermehrungen mit perifokalen Blutungen auf. Die Milz erschien, unter partiellem Verlust organspezifischer Strukturen, knotig umgebaut (Abb. 1b), die Nieren zeigten multiple blutige, im Zentrum teils gekammerte, blutgefüllte, bis zu drei Zentimeter im Durchmesser große Herde.

Bei der histopathologischen Untersuchung eines repräsentativen Probenspektrums (Fixierung in 4%igem Formalin, Standardeinbettung in Paraplast, Anfertigung histopathologischer Präparate – H.-E.-Färbung und Immunhistologie: Fli 1 und Faktor VIII) wurde im Bereich der pathologisch-anatomisch nachgewiesenen Umfangsvermehrungen ein teils kavernoöses, teils kapilläres und fokal solides Hämangiosarkom diagnostiziert (Abb 2b, 3, 4), wobei die Faktor VIII-Expression der Tumorzellen, korreliert mit dem Grad ihrer Entdifferenzierung,

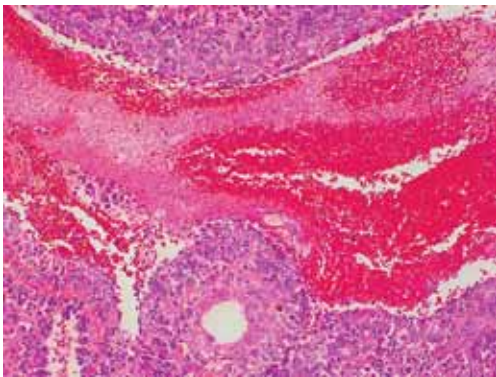


Abb 3 Fall 1: Hämangiosarkom in der Leber mit Ausbildung eines Gerinnungsthrombus. H.-E. Frbg., Gerätevergrößerung 31,25x62x.

Case 1: Haemangiosarcoma in the liver with intraluminal coagulation. HE-staining, magnification 31,25x62x.

kontinuierlich abnahm, während Fli 1 auch in wenig differenzierten Bereichen noch exprimiert wurde. Als auffällig erwies sich eine hochgradige intravaskuläre Koagulopathie innerhalb zahlreicher neugebildeter Blutgefäße mit fibrinreichen Thromben, häufig in enger Lagebeziehung zu ausgedehnten, partiell entzündlich infiltrierten Koagulationsnekrosen, frischen Blutungen und Anzeichen eines Blutabbaus mit Nachweis von zahlreichen Siderozyten, Hämatoidin und unterschiedlichen Stadien eines die Hämatome organisierenden fibroangioplastischen Granulationsgewebes.

Fall 2

Befunde der klinischen und labormedizinischen Untersuchung

Eine 16jährige Vollblutstute wurde mit einer seit 6 Wochen bestehenden, an der linken kaudalen Sattellage beginnenden, faustgroßen, dann kontinuierlich zunehmenden, teils fluktuierenden Umfangsvermehrung sowie mit fortschreitender Allgemeinstörung und Anämie vorgestellt. Die Stute wurde als Freizeitreitpferd genutzt und in einem Offenstall mit Weidegang gehalten. Entwurmung und Impfungen erfolgten zweimal jährlich. Eine kontinuierliche lokale sowie systemische Behandlung mit entzündungshemmenden Medikamenten und Antibiotika durch den Haustierarzt führte zu keiner Besserung, so dass eine Einweisung in die Medizinische Tierklinik erfolgte. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte die Stute geringgradig apathi-

sches Allgemeinverhalten mit einer Pulsfrequenz von 56/min, einer Atemfrequenz von 36/min und einer Körperinnentemperatur von 38,2°C. Der Ernährungszustand war mindergut bei einer Körpermasse von 480 kg. Auffallend waren ein hochgradiges Unterbrust- und Unterbauchödem, welches die linke Vordergliedmaße mit einbezog sowie eine großflächige, von der linken Kruppe über die Sattellage bis zum linken Schulterblatt reichende Umfangsvermehrung von größtenteils derber, teilweise fluktuierender Konsistenz mit geringgradiger Schmerzhaftigkeit. Durch das Ausmaß der Umfangsvermehrung wies die Stute eine Skoliose nach links auf (Abb 5a). Die Kopfschleimhäute waren anämisch und hochgradig ikterisch, der Hydratationszustand geringgradig vermindert. Die weitere klinische Untersuchung, einschließlich der rektalen Palpation, ergab keine besonderen Befunde. Bei der Blutuntersuchung konnte eine ausgeprägte normozytäre Anämie, Leukopenie sowie eine Hyperbilirubinämie nachgewiesen werden (Tab. 1).

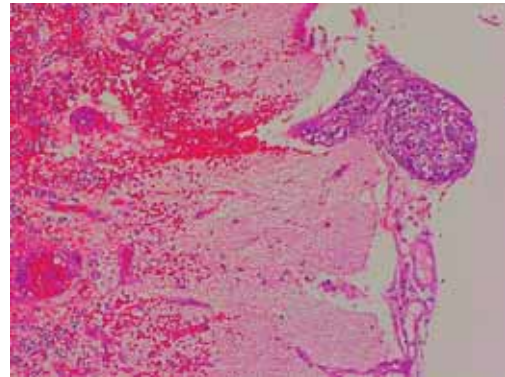


Abb 4 Fall 1: Hämangiosarkom in der Leptomeninx. Das Kleinhirn zeigt ausgedehnte rote Malazien. H.-E. Frbg., Gerätevergrößerung 31,25x62x.

Case 1: Haemangiosarcoma in the leptomeninx. The cerebellum shows a widespread red malacia. HE-staining, magnification 31,25x62x.

Weiterhin war eine Erhöhung der Muskelenzyme feststellbar (Tab. 1). Der Säure-Basen-Haushalt war physiologisch (Tab. 2). Die Untersuchung der Gerinnungsparameter ergab eine Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und Verzögerung der Thromboplastinzeit (Tab. 2). Eine sonographische Untersuchung der Umfangsvermehrung in der Sattellage erbrachte den Nachweis von zahlreichen, teils gekammerten, hypoechogenen Hohlräumen. Durch die Untersuchung eines Punktates und eines Biopates konnte die Umfangsvermehrung klinisch als ein großflächiges, „akutes“ Hämatom mit hämorrhagisch-nekrotisierender Myositis angesprochen werden. Neoplastische Zellen wurden nicht nachgewiesen. Mit Hilfe der Bauchpunktion war ein bernsteinfarbenes Punktat mit physiologischer Leukozytenzahl und Eiweißkonzentration gewinnbar (Tab 3). Zytologisch wurden massenhaft aktivierte Mesothelzellen, Makrophagen und Hämosiderophagen festgestellt. Bei der parasitologischen Kotuntersuchung waren Entwicklungsstadien von Endoparasiten nicht nachweisbar. Die Untersuchung auf Infektiöse Anämie (Coggins-Test^b) verlief negativ. Der indirekte Coombs-Test³ ergab einen positiven Titer. Mit der vorläufigen Diagnose eines akuten Hämatoms mit nachfolgender Anämie und Verbrauchskoagulopathie erfolgte eine symptomatische Behandlung mittels Plasmaexpandern (10 ml/kg 10%ige Hydroxyethylstärkelelösung i.v.) und Vollelektrolytlösung (15 ml/kg KM/d) sowie Antibiotika (Amoxicillin 10 mg/kg KM 2x tgl. und Gentamicin 6,6 mg/kg KM/d i.v.), entzündungshemmenden Medikamenten (Flunixin meglumine 0,5 mg/kg KM 2x tgl. i.v.) und Anti-

oxidantien (3 g Vitamin C/d i.v.) über 7 Tage. Der Allgemeinzustand der Stute verschlechterte sich jedoch zunehmend. Das Ausmaß des Hämatoms und auch die Anämie nahmen so stark zu, dass am 9. Tag eine Bluttransfusion (im Kreuztest auf bestmögliche Verträglichkeit untersucht) in einer Menge von 6 ml/kg KM durchgeführt wurde. Bei der Wiederholung der Bluttransfusion am darauf folgenden Tag kam es bereits nach 200 ml zu einer hochgradigen Urtikaria mit zunehmenden Symptomen einer Anaphylaxie, die auch durch Gabe von 0,2 mg/kg Dexamethason i.v. nicht zu behandeln war. Die Stute musste in der Agonie euthanasiert werden.

Pathomorphologische Befunde

Korrespondierend zu den klinischen Befunden wurde bei der Sektion neben einer hochgradigen Anämie ein massives

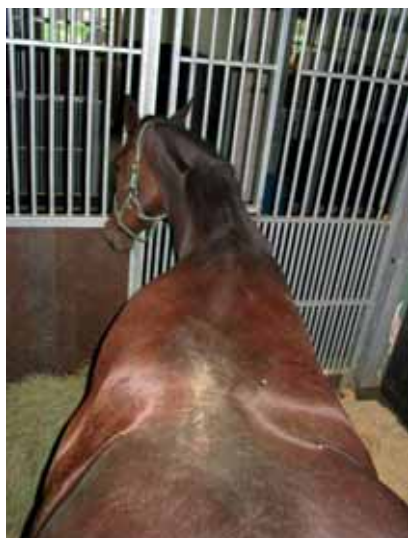


Abb 5a Fall 2: Skoliose der Wirbelsäule infolge ein hochgradigen Hämatoms auf der linken Körperseite.

Case 2: Scoliosis of the spinal column as a result of a severe hematoma at the left body side.

Unterhauthämatom, ausgehend vom linken Hüftthöcker, nach dorsal (lange Rückenstrecker), ventral (Bauchbereich) und kranial bis in Höhe des linken Schulterblattes reichend nachgewiesen. Allein unterhalb der linken Skapula befand sich ein



Abb 5b Fall 2: Ausgedehntes Hämatom im Bereich der linken Schulter.

Case 2: Widespread haematoma in the left shoulder region.

sieben kg schweres Blutkoagulum (Abb 5b). Es erfolgte eine systematische und kontinuierliche Lamellierung des gesamten Hämatoms einschließlich des angrenzenden Gewebes mittels

im Abstand von ein bis zwei Zentimetern angelegten Schnitten, ohne tumorverdächtige Herde identifizieren zu können. Sonstige Organbefunde, außer einer parenchymatösen Degeneration des Myokards, einer geringgradigen Tubulonephrose und kleineren, umschriebenen Hämatomen im Lungparenchym konnten nicht erhoben werden.

Die Histopathologie umfasste die Untersuchung repräsentativ entnommener Gewebeproben aus den großen Parenchymentumoren Lunge, Leber, Milz, Nieren, Gehirn und Skelettmuskulatur sowie zahlreicher Lokalisationen aus dem Hämatom in Höhe des Hüftthöckers im Übergang Blutung/Muskulatur (Methoden: vgl. Fall 1). Die Resultate bei den Parenchymentumoren bestätigten die makroskopischen Diagnosen. Innerhalb der aus den Hämatomen gewonnen Proben dominierten Befunde, hinweisend für polyphasische Blutungen (frische Blutungen, Blutabbau, Siderophagen, Hämatoidin, unterschiedliche Sta-

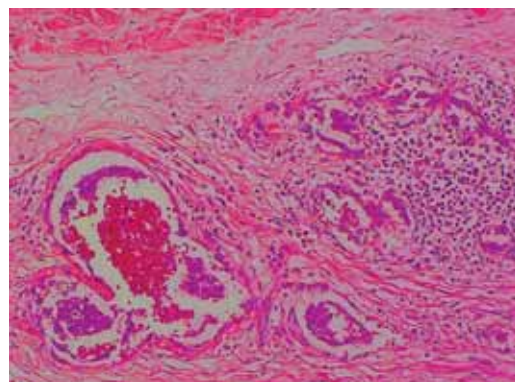


Abb 6a Fall 2: Mikrotumoren (Hämangiosarkom) in der Muskulatur der linken Schulterregion. H.-E. Frbg., Gerätevergrößerung 31,25x62x.

Case 2: Microtumours (haemangiosarcoma) in the muscle of the left shoulder region. HE-staining, magnification 31,25x62x.

dien eines fibroangioblastischen Granulationsgewebes) neben ausgedehnten Koagulationsnekrosen, partiell und nur dezent gemischtzellig infiltriert. Lediglich herdförmig und nur in zwei Lokalisationen aus dem Hämatom wurden histopathologisch Mikroherde eines kapillären bis soliden Hämangiosarkoms nachgewiesen, deren Tumorzellen in variabler Intensität Faktor VIII- und Fli 1 Antigen exprimierten (Abb. 6a,b).

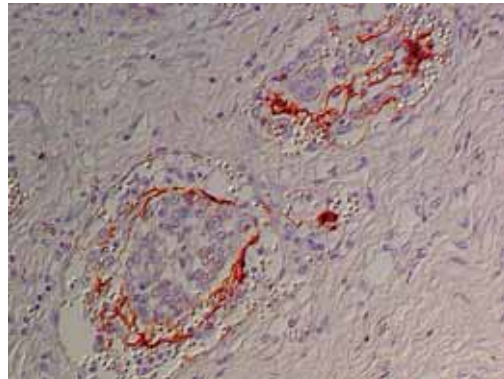


Abb 6b Fall 2: Die Tumorzellen des Hämangiosarkoms in der Muskulatur der linken Schulterregion exprimieren teils deutlich Faktor VIII. Immunhistologie, Normarski-Interferenz-Kontrast, Gerätevergrößerung 62,5x125x.

Case 2: Partially Von-Willebrand-factor expressing tumour cells of the haemangiosarcoma in the muscle of the left shoulder region. Immunohistology, Normarski-interference-contrast, magnification 62,5x125x.

Diskussion

Das Hauptsymptom der hier vorgestellten beiden Pferde war eine über Tage bis Wochen zunehmende Blutungsanämie. Als Ursache konnten erst post mortem unterschiedliche Manifestationen von Hämangiosarkomen nachgewiesen werden. Hämangiosarkome und Hämangiome sind seltene Tumoren beim Pferd (*Hargis und McElwain 1984, Sweeny und Gillette 1989, Rooney und Robertson 1996, Hendrick et al. 1998, Schultheiss 2004*). Das Hämangiosarkom ist ein maligner Tumor des Gefäßendothels, der an verschiedenen Geweben und Organen vorkommen kann und häufig metastasiert. Hämangiosarkome kommen zumeist bei erwachsenen Pferden vor (*Southwood et al. 2000, Pusterla et al. 2005*). Allerdings wurden sie auch bereits bei Fohlen ab dem 9. Lebensjahr und bei jüngeren Tieren bis zu 3 Jahren nachgewiesen (*Dunkel et al. 2004, Johns et al. 2005*). Während eine Geschlechtsdisposition nicht bekannt ist, sind Vollblüter offensichtlich besonders empfänglich (*Southwood et al. 2000, Johns et al. 2005*). Häufig treten sie in der Haut auf, bleiben dort jedoch größtenteils lokalisiert (*Hargis und McElwain 1984, Johnstone 1987*), ihre Prognose erweist sich als deutlich besser als bei viszeralen Hämangiosarkomen (*Hendrick et al. 1998*). Bei infiltrativem Wachstum oder primärer Multiplizität kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu Affektionen des Respirationstraktes oder der Muskulatur, die letztendlich mit einer schlechten Prognose verbunden sind (*Reinacher 1978, Valentine et al. 1986, Johnson et al. 1988, Collins et al. 1994, Jean et al. 1994, Freestone und Williams 1990, Southwood et al. 2000, Bausbacher et al. 2002*). Die hämatologischen Befunde bei Patienten mit einer disseminierten Tumormanifestation sind, ähnlich denen einer schweren Blutung, charakterisiert durch Anämie, Neutrophilie und Thrombozytopenie (*Southwood et al. 2000*). In den vorliegenden Fällen erwiesen sich zahlreiche Gefäße, wie auch von *Rebar et al. (1980)* beschrieben, als thrombosiert neben ausgedehnten, teils das Tumorpharenchym erfassenden, partiell entzündlich infiltrierten Koagulationsnekrosen. Neben diesen lokalen sind systemische Blutgerinnungsstörungen, einschließlich der direkt vom Tumor ausgelösten Blutungen, Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie dann Begleiterscheinungen einer Verbrauchskoagulopathie im Zuge einer DIC (*Dallap 2004*) mit dem morphologischen Äquivalentbild einer bei der Sektion im Fall 1 deutlich nachweisbaren hämorrhagischen Diathese. Die über einen längeren Zeitraum stattfindenden Blutungen können letztendlich zu Symptomen eines hämorrhagischen Schockes mit Tachykardie, Tachypnoe, Dehydratation, Anämie (*Pusterla et al. 2005*) führen, wie dies insbesondere beim zweiten Pferd, verstärkt durch eine anaphylaktische Reaktion, deutlich wurde. Im Fall 1 war der Blutverlust so langsam, dass eine partielle Adaptation möglich war und direkte lebensbedrohliche Schocksymptome nicht auftraten. Allerdings wiesen die hochgradige Panzytopenie mit den resultierenden Petechien, Blutungen in die Pleura-, Perikard- und Bauchhöhle sowie die Dehydratation und die metabolische Azidose bei diesem Pferd auf eine starke Beeinträchtigung der zellulären Blutzusammensetzung und des Gerinnungssystems hin. Als Ursache der Panzytopenie ist hierbei nicht nur ein vermehrter Zellverlust anzusehen, sondern evtl. auch eine autoimmune Reaktionen, da im Coombs-Test Antikörper auf den Erythrozyten nachweisbar waren (positiver direkter Coombs-Test) bzw. eine hämatopoetische Insuffizienz im Sinne einer aplastischen Anämie (*Schalm*

und *Carlson 1982*), die durch den Nachweis der Markfibrose im Knochenmarkbioptat der ersten Stute untermauert werden kann. Die Parameter der klinisch-chemischen Blutuntersuchung waren auch bei den hier vorgestellten Pferden eher unspezifisch verändert und kennzeichneten unterschiedliche Stoffwechselstörungen oder Organveränderungen, wie die Azotämie infolge der Dehydratation, die Hyperbilirubinämie durch die massive Blutung und Hämolyse sowie die Erhöhung der Muskelenzyme infolge der Muskelnekrosen mit reaktiver Myositis (*Southwood et al. 2000*). Im Gegensatz zur auch beim Pferd leicht klinisch zugänglichen kutanen Form des Hämangiosarkoms, erfolgte in zahlreichen anderen Fallbeschreibungen (*Johnson et al. 1988, Freestone und Williams 1990, Collins et al. 1994, Jean et al. 1994, Southwood et al. 2000, Bausbacher et al. 2002, Johns et al. 2005*) wie bei diesen beiden Stuten, erst post mortem der definitive Nachweis eines disseminierten Hämangiosarkoms.

Hämangiosarkome können histopathologisch kavernöse, kapilläre und solide Differenzierungsmuster aufweisen (*Hendrick et al. 1998*). Während die Diagnose gut differenzierter Erscheinungsbilder keine Schwierigkeiten aufweist, ergeben sich in wenig differenzierten Tumoren, ausschließlich anhand der konventionellen Histopathologie, differenzialdiagnostische Probleme. In der Humanmedizin wird zur näheren immunhistologischen Charakterisierung neben dem Nachweis des von-Willebrand-Faktors (Faktor VIII) die Expression der Antigene CD31, CD34 und Fli 1 untersucht. In der Veterinärmedizin variiert deren Eignung zur Charakterisierung von Hämangiosarkomen tierartsspezifisch (*Steiger et al. 2003*). Beim Pferd erfolgt, wie auch in diesen Fällen, die Faktor VIII-Expression direkt proportional zum histologischen Differenzierungsmuster, verläuft also in den undifferenzierten Arealen häufig nur sporadisch positiv. Einen diagnostischen Vorteil ergibt die Kombination von Faktor VIII und Fli 1, da letzterer, wie auch in diesen Fällen, in wenig differenzierten Arealen noch positive Resultate liefert, während für den Einsatz beim Pferd der Nachweis von CD31 und CD 34 ungeeignet ist (*Steiger et al. 2003*). Ob es sich im Fall 1 um eine von einem Primärtumor ausgehende Metastasierung oder eine primäre Multiplizität mit Manifestation in verschiedenen Organen handelt, ist nicht entscheidbar.

Bei der Sektion sollte im Falle ausgedehnter Blutungen einer sorgfältigen pathologisch-anatomischen Befunderhebung, inkl. einer umfangreichen Probengewinnung mit anschließender histopathologischer Untersuchung besonderes Augenmerk geschenkt werden, da ausschließlich auf diesem Wege, wie im Fall 2, die kausale Diagnose gestellt werden kann und eine differenzialdiagnostische Bewertung unklarer Blutungen beim Pferd ermöglicht wird (*Pusterla et al. 2005*).

Zusammenfassung für die Praxis

Die klinischen, labormedizinischen und pathomorphologischen Befunde der zwei untersuchten Stuten sind mit den in der Literatur dokumentierten Fallbeschreibungen vergleichbar. Eine definitive klinische Diagnose war jedoch intra vitam auch bei diesen Patienten auf Grund der unspezifischen Befunde nicht möglich. Ein begründeter Tumorverdacht ergab sich ausschließlich durch eine systematische klinisch-labordiagnostische Ausschlussdiagnostik. Dabei sollte bei Pferden

mit Symptomen einer chronisch fortschreitenden, therapieresistenten Anämie infolge von Blutungen in die Körperhöhlen oder subkutanen sowie intramuskulären Hämatomen mit zunehmender Allgemeinstörung, die Differenzialdiagnose eines Hämangiosarkoms nicht außer Acht gelassen werden. Sind Organ- oder Gewebeveränderungen sichtbar, kann eine histopathologische/immunhistologische Untersuchung anhand einer Biopsie diese Verdachtsdiagnose gegebenenfalls untermauern.

Institute für weiterführende Untersuchungen

- ¹ Institut für Parasitologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig
- ² Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Standort Leipzig
- ³ Vet Med Labor GmbH, Ludwigsburg

Literatur

- Bausbacher N., G. Werner, K. A. v. Plocki und P. Ohnemus-Kupfer (2002): Multiple Hämangiosarkome bei einem 9-jährigen Warmbluthengst. *Prakt. Tierarzt* 83, 974-980
- Berry S. I. (1999): Spinal cord compression secondary to hemangiosarcoma in a Saddlebred Stallion. *Can. Vet. J.* 40, 886-887
- Collins M. B., D. R. Hodgson, D. R. Hutchins und F. F. McConaghy (1994): Haemangiosarcoma in the horse: three cases. *Aust. Vet. J.* 71, 296-297
- Dallap B. L. (2004): Coagulopathy in the equine critical care patient. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 20, 231-251
- Dunkel B.M., F. Del Piero, B. M. Kraus, J. E. Palmer und P. A. Wilkins (2004): Congenital cutaneous, oral, and periarticular hemangiosarcoma in a 9-day-old Rocky Mountain Horse. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 252-255
- Freestone J. F. und M. M. Williams (1990): Thoracic haemangiosarcoma in a 3-year old horse. *Aust. Vet. J.* 67, 269-270
- Hacker D. V., P. Moore und N. C. Buyukmihci (1986): Ocular angiosarcoma in four horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189, 200-203
- Hargis A. M. und T. F. McElwain (1984): Vascular neoplasia in the skin of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 1121-1124
- Hendrick M. J., E. A. Mahaffey, F. M. Moore, J. H. Vos und E. J. Walder (1998): Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals. 2nd Ser., Armed Forces institute of pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the WHO Collaborating Center, Washington DC
- Jaeschke G. und H.-J. Wintzer (1988): Ein Beitrag zum Krankheitsbild des Morbus maculosus equorum. *Tierärztl. Prax.* 16, 385-394
- Jean D., J. P. Lavoie, L. Nunez, A. Lagace und S. Laverty (1994): Cutaneous hemangiosarcoma with pulmonary metastasis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204, 776-778
- Johns I., J. O. Stephen, F. Del Piero, D. W. Richardson und P. A. Wilkins (2005): Hemangiosarcoma in 11 young horses. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 564-570
- Johnson J. E., J. Beech und J. E. Saik (1988): Disseminated hemangiosarcoma in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193, 1429-1431
- Johnstone A. C. (1987): Congenital vascular tumours in the skin of horses. *J. Comp. Pathol.* 97, 365-368
- Katayama Y., M. Oikawa, T. Yoshihara und M. Kaneko (1996): Clinical and immunohistochemical observation of hemangiosarcoma in a racing Thoroughbred. *Equine Pract.* 18, 24-29
- Kennedy F. A. und C. M. Brown (1993): Vertebral angiosarcoma in a horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5: 125-127
- Kuipel M., N. Frank, G. W. Stevenson, J. Siems und P. W. Snyder (2000): Intrapelvic hemangiosarcoma in a horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12, 91-95
- Morris D. D. (2002a): Alterations in the erythron. In: Smith B. P.: Large animal internal medicine. 3rd ed. Mosby, St. Louis, 415-419
- Morris D. D. (2002b): Diseases associated with blood loss or hemostatic dysfunction. In: Smith B. P.: Large animal internal medicine. 3rd ed. Mosby, St. Louis, 1039-1048
- Newton-Clark M. J., M. R. G. Gurroy, N. L. Dukes und T. J. Divers (1994): Ataxia due to a vertebral haemangiosarcoma in a horse. *Vet. Rec.* 135, 182-184
- Pulley L. T. und A. A. Stannard (1990): Tumors of the skin and soft tissues. In: Moulton J. E., ed. Tumors in domestic animals. 3rd ed. Berkeley, California, 23-87
- Pusterla N., J. L. Watson, V. K. Affolter, K. G. Magdesian, W. D. Wilson und G. P. Carlson (2003): Purpura haemorrhagica in 53 horses. *Vet. Rec.* 153, 118-121
- Pusterla N., M.-E. Fecteau, J. E. Madigan, W. D. Wilson und K. G. Magdesian (2005): Acute hemoperitoneum in horses: a review of 19 cases (1992-2003). *J. Vet. Intern. Med.* 19, 344-347
- Rebar A. H., F. F. Hahn, W. H. Halliwell, D. B. DeNicola und S. A. Benjamin (1980): Microangiopathic haemolytic anemia associated with radiation-induced hemangiosarcomas. *Vet. Pathol.* 17, 443-54
- Reef V. B., S. S. Dyson und J. Beech (1984): Lymphosarcoma and associated immunemediated haemolytic anemia and thrombocytopenia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 313-317
- Reinacher M. (1978): Hämangioendotheliome in der Skelettmuskulatur eines Pferdes. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 91, 123-128
- Rooney J. R. und J. L. Robertson (1996): Equine Pathology. 1. Aufl., Iowa State University Press/Ames, USA
- Schalm O. W. und G. P. Carlson (1982): The blood and blood-forming organs. In: Mansmann und McAllister, eds.: Equine Medicine and Surgery, 3rd ed., American Veterinary Publications, Santa Barbara, 377-414
- Schultheiss P. C. (2004): A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangioma in domestic animals. *J. Vet. Diagn. Invest.* 16, 522-526
- Southwood L. L., H. C. Schott II, C. J. Henry, F. A. Kennedy, M. T. Hines, R. J. Geor und D. M. Hassel (2000): Disseminated hemangiosarcoma in the horse: 35 cases. *J. Vet. Intern. Med.* 14, 105-109
- Stencel E. und D. Grotelueschen (1989): Haemangiosarcoma involving the frontal sinus of a horse. *Equine Pract.* 11, 14-16
- Steiger, K., H. Aupperle, K. diNicolo und H.-A. Schoon (2003): Immunhistologische Untersuchungen zur Expression endothelspezifischer Antigene in Hämangiosarkomen – Ein diagnostisches Hilfsmittel? DVG-Tagung Fachgruppe Pathologie, 10./11.6. 2003 Bamberg, Zusammenfassung im Tagungsband
- Sweeney C. R. und D. M. Gillette (1989): Thoracic neoplasia in equids: 35 cases (1967-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195, 374-377
- Sweigard K. D. und A. L. Hattel (1993): Oral hemangiosarcoma in a horse. *Equine Pract.* 15, 10-13
- Valentine B. A., C. E. Ross, J. L. Bump und V. M. Eng (1986): Intramuscular hemangiosarcoma with pulmonary metastasis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188, 628-629
- Van Pelt R. W., R. F. Langham und H. E. Gill (1972): Multiple hemangiosarcomas in the tarsal synovial sheath of a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 161, 49-52
- Wiesner E. und R. Ribbeck (2000): Lexikon der Veterinärmedizin, 4. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart

Anne Reischauer
 Institut für Veterinärpathologie
 Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig
 An den Tierkliniken 33
 04103 Leipzig
 A.Reischauer@vmf.uni-leipzig.de