

Hypertrophe Osteopathie – ein Pferd mit pulmonalem Hämangiom und opportunistischer Infektion durch hämotrophe Mykoplasmen

Martin Thunig¹, Michaela Schepers² und Wolfgang Scheidemann³

Tierärztliche Praxis für Pferde Dr. Mark Kaminski¹, synlab.vet Leverkusen² und Tierklinik Domäne Karthaus³

Zusammenfassung

Ein neunzehn Jahre alter, westfälischer Warmblut-Wallach wurde mit dem Hauptsymptom generalisierter Gliedmaßenödeme und zusätzlicher Infektion mit hämotrophen Mykoplasmen vorgestellt. Charakteristisches Symptom der Mykoplasmeninfektion war eine geringgradige, hypochrome Anämie. Der Nachweis erfolgte mikroskopisch im Blutaussstrich und durch PCR. Nach Tetracyclin-Therapie veränderte sich das Bild der Gliedmaßenödeme zu soliden Zubildungen an der Metaphyse der distalen Gliedmaßen, so dass eine hypertrophe Osteopathie anhand von Röntgenaufnahmen diagnostiziert werden konnte. Als Ursache der symmetrischen Knochenzubildungen an den distalen Extremitäten wurde im zentralen, diaphragmanahen Lungenparenchym eine deutlich abgegrenzte Verschattung als raumfordernder Prozess röntgenologisch dargestellt. Durch Elektrophorese des Serumproteins konnte der chronisch-zehrende Entzündungsprozess verdeutlicht werden. Nach monatelanger Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens wurde der Patient euthanasiert. Die Obduktion zeigte ein gekammertes Hämangiom im Thorax, ausgehend von einem Blutgefäß im Bereich des Lobus accessorius.

Schlüsselwörter: Hypertrophe Osteopathie, hämotrophe Mykoplasmen, Doxzyklin, Periostitis, raumfordernder Prozess im Thorax

Hypertrophic osteopathy – a case report about a horse with pulmonary hemangioma and opportunistic haemotrophic mycoplasma infection

A 19 year old Westfalen-gelding was presented with limb edemas and a concomitant opportunistic haemotrophic mycoplasma infection. Characteristic symptom of the mycoplasma infection was a mild, hypochrome anemia. The suspected infection was verified through microscopic detection in the blood smear and via PCR. After treatment with tetracycline, the edemas of the distal limbs were changing to solid swellings, so that a hypertrophic osteopathy could be diagnosed on basis of radiographs. As reason for the symmetrical periostitis of the distal limbs a well circumscribed opaque mass in the central diaphragma-near lung was identified on basis of radiographs. Electrophoresis of serum protein illustrated the chronic debilitating inflammatory process. After impairment of the general condition lasting for months the patient was euthanized. The autopsy showed a space-occupying, chambered hemangioma in the lobus accessorius of the lung.

Keywords: Hypertrophic osteopathy, haemotrophic mycoplasma infection, doxycyclin, periostitis, intrathoracic space-occupying process

Einleitung

Erst seit kurzem können hämotrophe Mykoplasmen, die auf der Oberfläche der Erythrozyten beim Pferd parasitieren und zu subklinischen Infektionen führen, wie beispielsweise milde Anämie und Leistungsdepression, durch PCR nachgewiesen werden (Dieckmann et al. 2010). Beim Pferd ist die hypertrophe Osteopathie (HO) mit einem chronisch-entzündlichen, raumfordernden Prozess in der Brusthöhle beschrieben. In dessen Folge kommt es zur symmetrischen Proliferation des Bindegewebes und des subperiostalen Knochengewebes entlang der Diaphyse der distalen Gliedmaßen. Die Gelenke sind dabei nicht betroffen (Mair und Tucker 2004). Im Folgenden wird über einen Fall berichtet, bei dem zuerst hämotrophe Mykoplasmen identifiziert und behandelt wurden. Im Anschluss veränderte sich das klinische Bild, so dass eine HO als Folge auf ein raumforderndes Hämangiom in der Lunge mit Hämatombildung diagnostiziert werden konnte.

Fallbericht

Der 19-jährige, westfälische Warmblut-Wallach wurde in der Pferdepraxis vorgestellt. Laut Vorbericht neigte das Pferd zu

Atemwegserkrankungen, hustete seit Wochen sporadisch und zeigte seit vier Tagen kalte, wenig schmerzhafte und mittelgradige Ödeme aller vier Gliedmaßen von der Zehe bis zum Karpus bzw. Tarsus (Abb. 1). Die Schleimhäute stellten sich geringgradig ikterisch und leicht gerötet dar. Die kapilläre Füllungszeit (KFZ) war prompt, die Herzfrequenz lag bei 36/min, die Auskultation war unauffällig. Die Atemfrequenz betrug 14/min. Die Rektaltemperatur lag bei 37,9°C. Bei der Auswertung einer EDTA-Blutprobe (Analysegerät: XT2000i, Fa. Sysmex) und einer Serumprobe für klinisch-chemische Parameter (Analysegerät: Advia 1800, Fa. Siemens) ergab sich eine relative Neutrophilie und Lymphopenie bei normaler Leukozytenzahl (9,1 G/l) und eine geringgradige, absolute Monozytose. Der Hämatokrit lag mit 0,34 l/l im physiologischen Bereich (siehe Tabelle 1). Klinisch-chemische Parameter waren bis auf eine geringgradige Hyperproteinämie (75 g/l) unauffällig.

Bei der Verlaufsuntersuchung nach zwei Tagen konnte ein einzelner Hustenreiz durch leichten Druck auf den Kehlkopf ausgelöst werden. Die Lymphonodi mandibulares stellten sich unauffällig dar. Bei der Auskultation der Lunge konnte im Bereich der Bronchien in Ruhe und nach 5 min. Belastung im Trab ein verschärftes Atemgeräusch festgestellt werden. Eine Bronchitis wur-

de symptomatisch mit nachfolgend aufgeführter Medikation behandelt: Flunisolid 5% Gel (CP Pharma Handelsgesellschaft mbH) für 300 kg zweimal täglich über 4 Tage per os, Sulfadimethoxin/Trimethoprim 50% (Medistar Arzneimittelvertrieb GmbH) 1g /25 kg KGW einmal täglich über 8 Tage sowie Sputolysin 5 mg/g Pulver (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) 0,3 mg/ kg KGW zweimal täglich über 14 Tage per os.

Am 01.07.2010 wurde der Patient erneut vorgestellt, da die Gliedmaßenödeme deutlich sichtbar zunahmen und sich nach proximal ausweiteten. Die respiratorischen Symptome verschwanden laut Angaben der Besitzer innerhalb einer Woche nach Beginn der Therapie. Eine rektale Untersuchung ergab keinen besonderen Befund. Weitere Blutproben wur-



Abb. 1 Vordergliedmaße rechts, die geschwollene, ödematöse Gliedmaße ist deutlich erkennbar (a: Beugesehenbereich; b: Delle nach Druck auf das Ödem; c: ödematöser Fesselgelenksbereich)

den entnommen; unter anderem wurde ein Blutaussstrich zur Untersuchung auf Blutparasiten angefertigt.

Anhand eines panoptisch nach Pappenheim gefärbten Blutaussstrichs ergab sich der Verdacht auf eine Infektion mit hämotrophen Mykoplasmen. Es war eine leichte, hypochrome, normozytäre Anämie im roten Blutbild erkennbar. Die Leukozyten waren in ihrer Gesamtanzahl im Referenzbereich, mit relativer Neutrophilie und leichter absoluter Monozytose (siehe Tabelle 1).

Das Testergebnis eines Borrelien-Blots wurde als negativ bewertet. Weiterhin wurden serologisch die Equine Virusarteriitis und die Equine infektiöse Anämie ausgeschlossen.

Bei der Folgeuntersuchung am 05.07.2010 zeigte der Wallach eine zunehmende Schwellung im Bereich des Gesichtsschädels. Eine Therapie wurde mit Ursocyclin® 10% (100 mg/ml, Serumwerk Bernburg) in einer Dosierung von 8 mg/kg KGW einmal täglich i.v. für zwei Tage eingeleitet und mit Pulmodox® (Virbac Tierarzneimittel GmbH) in der Dosierung 10 mg/ kg zweimal täglich für weitere 14 Tage per os fortgesetzt. Bei der Untersuchung am Tag nach Therapiebeginn konnte ein deutlich sichtbarer Rückgang der Ödeme verzeichnet werden. Der Patient zeigte ein verbessertes Allgemeinbefinden und guten Appetit.

Nach weiteren vier Wochen wurde der Patient mit verschlechtertem Allgemeinbefinden und Inappetenz erneut vorgestellt. Die Rektaltemperatur betrug 38,6°C. Herz- und Atemfrequenzen waren im Normbereich. Die Gliedmaßen waren weniger ödematös als vor der Doxzyklin-Behandlung, doch ließen sich vorne beidseits knotige, harte Zubildungen im Bereich der Röh- und Griffelbeine und ein geringgradiges Ödem der distalen Gliedmaßen darstellen. Die Fesselgelenke aller Gliedmaßen sowie beide Tarsi waren verdickt. An der Lunge wirkte der Wallach im Trab sehr steif. Die Blutproben

Tab. 1 Differentialblutbilder über den Untersuchungszeitraum des Patienten:

Messwert	Einheit	Referenzbereich	09.06.	06.07.	14.07.	10.08.
Leukozyten	G/ l	5 – 10	9,1	8,3	10,2	10,8
Erythrozyten	T/ l	6 – 12	6,93	5,8	6,01	6,48
Hämoglobin	g/ l	110 – 170	122	100	103	106
Hämatokrit	l/ l	0,3 – 0,45	0,34	0,28	0,3	0,3
MCV	fl	37 – 55	48,9	48,8	50,2	46,9
MCH	pg	13 – 19	17,6	17,2	17,1	16,4
MCHC	g/ dl	32 – 39	36	35,3	34,1	34,9
Thrombozyten	g/ l	100 – 300	162	167	126	193
Neutrophile	%	45 – 70	76	74	79	79
Lymphozyten	%	20 – 45	17	20	16	16
Monozyten	%	0 – 5	6	5	4	4
Eosinophile	%	0 – 4	1	1	1	1
Basophile	%	0 – 2	0	0	0	0
Neutrophile abs.	/ µl	3000 – 7000	6916	6142	8058	8532
Lymphozyten abs.	/ µl	1500 – 4000	1547	1660	1632	1728
Monozyten abs.	/ µl	40 – 400	546	415	408	432
Eosinophile abs.	/ µl	40 – 350	91	83	102	108
Basophile abs.	/ µl	0 – 150	0	0	0	0

während und nach der Therapie zeigten eine dezente hypochrome Anämie. In panoptisch nach Pappenheim gefärbten Blutaussstrichen konnten in allen Proben vereinzelt Mykoplasma-verdächtige Strukturen nachgewiesen werden. Am Institut für Veterinärbakteriologie Zürich wurde eine Mykoplasmen-PCR aus den Blutproben vom 14. 07. und 10. 08. durchgeführt. Zu beiden Zeitpunkten war das Pferd bereits unter Therapie. Die Probe vom 14. 07. fiel positiv aus, die Probe vom 10. 08. negativ.

Röntgenbilder der Gliedmaßen wurden angefertigt und daraufhin die Verdachtsdiagnose hypertrophe Osteopathie gestellt (Abbildung 2). Zur Absicherung der Diagnose erfolgt die Überweisung des Patienten in eine Tierklinik. Bei der



Abb. 2 Röntgenbild der linken Vorderzehe, 0°. In den Bereichen lateral und medial können die Zubildungen proximal des Kronbeins an Fessel- und Röhrlbein als wolkige Verschattungen deutlich identifiziert werden.



Abb. 3 Röntgenaufnahme Thorax, latero-lateraler Strahlengang: deutliche abgegrenzte Verschattung im zentralen, diaphragmanahen Lungenparenchym

Untersuchung stellte sich der Patient im Allgemeinbefinden deutlich reduziert dar; er wirkte matt und abgemagert. Das Fell erschien stumpf, die Futteraufnahme war schlecht. Die Herzfrequenz (52/min) war gleichmäßig, rhythmisch abgesetzt, kräftig und ohne Nebengeräusche. Die Atemfrequenz betrug 24/min und war von costoabdominalem Atemtyp. Der Hämatokrit betrug 0,36 l/l, der Gesamteiweißgehalt im Serum lag bei 8,9 g/dl. Die Gesamtleukozytenzahl betrug 12,8 G/l. Bei der rektalen Untersuchung ließen sich leicht

knotige Zubildungen an der vorderen Gekrösewurzel ertasten. Die rechte Niere war nicht tastbar. Die linke Niere, Milzpol und kaudale Milzanteile, Peritoneum, Harnblase und knöchernes Becken waren palpatorisch unauffällig.

Die ultrasonographischen Untersuchungen der Leber und der Milz ergaben keine besonderen Befunde. Bei der rechten und linken Niere konnte Mark und Rinde nur undeutlich voneinander abgegrenzt werden. Im Nierenparenchym konnten verschiedene echodichte Einschlüsse dargestellt werden.

Bei der Ultraschalluntersuchung des Thorax zeigten sich zentral auf beiden Seiten inhomogene, echodichte Strukturen. Die röntgenologische Untersuchung der Lunge zeigte



Abb. 4 Röntgenbild der rechten Vorderzehe, 90°. Die Zubildungen im Bereich des Metacarpus III dorsodistal und etwas weniger deutlich distopalmar und im Bereich des Os compeedale dorsoproximal sind deutlich zu erkennen.

eine deutlich abgegrenzte Verschattung im zentralen, diaphragmanahen Lungenparenchym (Abb. 3), wodurch der Verdachtsherd innerhalb des Lungenparenchyms bestätigt wurde. Es wurden weitere Röntgenbilder der Veränderungen der Gliedmaßen angefertigt (Abb. 4 bis 6). Die Auswertung einer Serumelektrophorese ergab eine Hypalbuminämie und eine Erhöhung der α 2-Globulin-, der β 1- und der β 2-Globulin- sowie der γ -Globulin-Fractionen (siehe Tabelle 2), was auf einen zehrenden chronischen Entzündungsprozess hindeutet.

Mit der Verdachtsdiagnose HO und des derzeitigen schlechten Allgemeinbefindens, der Schmerzhaftigkeit der chronischen Erkrankung sowie der sich daraus ableitenden infausten Prognose wurde eine Euthanasie angeraten, die jedoch vom Besitzer nicht akzeptiert wurde.

Nach der Entlassung aus der Tierklinik wurde der Patient am 16.11.2010 erneut mit deutlich reduziertem Allgemeinbefinden vorgestellt. Das Pferd hatte stark an Gewicht verloren. Die Atemfrequenz in Ruhe betrug 14 Atemzüge pro min, bei Belastung wurde der Patient schnell kurzatmig. Die Gliedmaßen wiesen weiterhin ödematöse Schwellungen auf, die knöchernen Zubildungen darunter waren deutlich fühlbar. Der Kronsaum war geschwollen und druckdolent. Am folgenden Tag wurde der Patient aufgrund einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinbefindens und der ausgeschöpften Therapiemöglichkeiten euthanasiert.

Über den Zeitraum vom 21. Juli bis zum 16. November hat die Besitzerin ein Temperaturprotokoll angefertigt, was den schubartigen Verlauf des Krankheitsbildes mit Temperaturen über den Normalbereich von 38,2°C verdeutlicht (Abbildung 7).



Abb. 5 Röntgenbild des rechten Karpalgelenks, 0°: Deutlich sichtbar sind die blumenkohlartigen Verschattungen am Schaft der proximalen Ossa metacarpi.



Abb. 6 Röntgenbild des linken Metacarpus, 0°: Die knöchernen Zubildungen sind deutlich lateral und medial des Metacarpus zu identifizieren. Die Hauptossifikationszentren betreffen Basis und Caput des Metacarpus III, nicht aber den Fesselgelenksbereich.

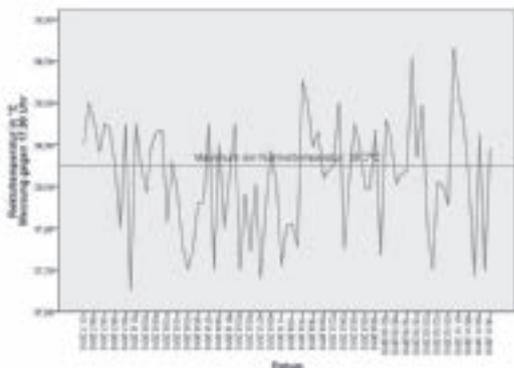


Abb. 7 Darstellung der Temperaturkurve des Patienten

Sektion

Bei der Sektion des Pferdes an der Tierkörperbeseitigungsanlage (TBA Lünen durch die Pathologen Dres. Schulze-Schleithoff) wurden folgende Befunde erhoben: Im ventralen Mediastinum befand sich eine kokosnussgroße Umfangsvermehrung (Abb. 8), in einigen Bereichen mit dem Lungengewebe verbunden. Sie bestand aus einer derbfesten, bindegewebigen Kapsel mit zahlreichen Septen, die in das Innere der Umfangsvermehrung zogen und dadurch eine Kammerung mit innen gelegener Endothelauskleidung erzeugten. In den größeren Kammeranteilen fanden sich in Resorption befindliche Blutansammlungen, in anderen Hohlräumen befand sich geronnenes Blutserum (Abb. 9 und 10). Vom makroskopischen Bild handelte es sich um eine Umfangsvermehrung, die im Bereich des Lobus accessorius der Lunge von einem Blutgefäß ausging. Das Herz zeigte eine linksseitige Herzmuskelhypertrophie.

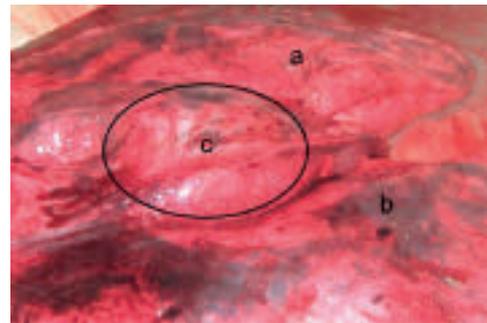


Abb 8 Sektionspräparat: kokosnussgroße, diffuse, derbe, vom umgebenden Lungenparenchym nicht vollständig abgrenzbare Umfangsvermehrung (Ellipse) im Bereich des Lobus accessorius (c) der Lunge. a: Lobus caudatus pulmonis sinistris; b: Lobus caudatus pulmonis dextris



Abb. 9 Sektionspräparat: schwarzes Blutkoagulum als Teil der Füllung der Umfangsvermehrung im Lungenparenchym eingebettet



Abb 10 Sektionspräparat: bindegewebiger, septierter Aufbau der Umfangsvermehrung mit verkapselten Hämatomen (H) und Seromen (S) in Resorption

Aufgrund der fortgeschrittenen Autolyse waren nicht alle histopathologischen Präparate ausreichend beurteilbar. Es konnten jedoch ein kleinzelliger zellreicher Tumor, diverse Hämatomanteile und Bindegewebe im Lungenparenchym identifiziert werden, was den starken Verdacht auf ein Hämangiom leitet.

Diskussion

Alle von HO betroffenen Organismen, wie Menschen oder Hunde und in seltenen Fällen auch Pferde, zeigen eine gesteigerte Perfusion der distalen Gliedmaßen in Verbindung mit Gliedmaßenödem und knöchernen Auftreibungen (*Mair und Tucker 2004*). Histologische Präparate des betroffenen Periosts zeigen generell eine exsudative und proliferative Vaskulitis oder ein wie bei einer Polyarteriitis nodosa verändertes Erscheinungsbild der Arteriolen und Venulen. Die Periostitis zeigt Knochen-Remodeling mit irregulärer Anlagerung kanalikulären Knochengewebes im Bereich der Diaphysen (*Astudillo et al. 2001*).

Eine genaue Pathogenese der HO fehlt bisher, obwohl viele Theorien veröffentlicht worden sind. Der initiale Prozess scheint eine gesteigerte Durchblutung der distalen Gliedmaßen mit Flüssigkeitsretention zu sein, der von einer Neoangiogenese und Proliferation des Bindegewebes und der Osteoblasten ausgeht und nachfolgend zu einer subperiostalen Ablagerung von Knochengewebe führt. Was letztlich zu dieser gesteigerten Durchblutung führt, bleibt unbekannt. Bisher wurde versucht, diesen Prozess durch hormonelle Imbalancen, Hypoxie, arterio-venöse Shunts oder neurologische Mechanismen zu erklären (*Holling et al. 1963*). Viele Theorien scheiterten daran, die Entwicklung der HO in allen Fällen erklären zu können.

In einer derzeitig, insbesondere im humanmedizinischen Bereich, als sehr plausibel eingestuftem Erklärung wird davon ausgegangen, dass Megakaryozyten, große Thrombozytenaggregate und Wachstumsfaktoren Auslöser sind. Normalerweise werden sie aus dem Körperkreislauf in die Lunge geschwemmt und im pulmonaren Kapillarbett festgehalten und inaktiviert. Im Falle der Thrombozyten werden sie nachfolgend nur einzeln in den Körperkreislauf weitergegeben.

Bei Prozessen, die den normalen Lungenkreislauf beeinträchtigen, wie beispielsweise bei chronischen Entzündungsprozessen der Lunge, bei Tumoren oder bei intrakardialen Shunts, wird diese Inaktivierung oder Filtrierung gestört, so dass ganze Thrombozytenaggregate, Megakaryozyten und aktivierte Wachstumsfaktoren in den Körperkreislauf gelangen und diese Partikel mit dem Blutstrom in die distalen Bereiche der Gliedmaßen abgeschwemmt werden. Am Endothel entlassen sie lokale Wachstumsfaktoren bzw. wirken dort, so dass eine Fibroblastenproliferation angeregt wird (*Dickinson und Martin 1987*). Bei Fällen mit diffuser Lungenerkrankung, wie auch bei der durch EHV-5 bedingten, knotig-fibrotischen Lungenerkrankung beim Pferd (*Tomlinson et al. 2011*) oder bei Tumoren des Lungenparenchyms gelangt der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) auf direkten Weg in den systemischen Kreislauf.

Bei der HO scheint VEGF eine zentrale Rolle zu spielen, weil das Zytokin in hypoxischen und malignen Geweben überexprimiert wird und in der Lage ist, eine vaskuläre Hyperplasie, neue Knochenbildung und Ödeme zu initiieren (*Silveira et al. 2000*). Es ist außerdem ein Faktor, der von den Blutplättchen entlassen wird. VEGF-Rezeptoren werden von subperiostalen, Knochengewebe-bildenden Zellen ausgeprägt. Beispielsweise der Wirkstoff Octreotid (ein Bisphosphonat) verhindert die Produktion von VEGF und somit auch eine endotheliale Proliferation (*Dasgupta 2004*), ebenso wie andere Bisphosphonate, die neben einer Schmerzlinderung im Wesentlichen die Osteoklastenaktivität beeinflussen (*Santini et al. 2002*).

VEGF, Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und Thrombozyten alleine können beim Menschen ebenfalls eine Periostitis auslösen (*Atkinson und Fox 2004*). PDGF wird von Blutplättchen bei Hypoxie entlassen.

Eine Studie, bei der Interleukin-11 (IL-11) appliziert wurde, konnte zeigen, dass die Neubildungsrate, die Proliferation und Reifung von Megakaryozyten vergrößert war und sich bei gesunden Menschen Periostitiden einstellten. Nach Absetzen der Medikamente kam es zum Abklingen der Periostitis (*Milman et al. 2003*). Die Anwendung des Prostaglandins E (PGE) beim Menschen kann ebenfalls zu einer Periostitis führen. In einer Studie mit Neugeborenen wurde PGE zum Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus verabreicht. Nach 14 Tagen bekamen einige Kinder Schwellungen der Gliedmaßen und Periostitis (*Letts et al. 1994*).

Auch bei Erwachsenen mit kongestivem Herzfehler wird PGE1 eingesetzt. Hier konnten ebenfalls radiologische und szintigraphische Beweise für eine HO erbracht werden (*Crevenna et al. 2002*). PGE1 und PGE2 sind potente Stimulatoren der Osteoblasten. PGE2 kann die VEGF-Produktion bei Präosteoklasten hochregulieren (*Harada et al. 1994*). PGE1 vermehrt die Anzahl der Megakaryozyten in vitro (*Cooper und Hou 1988*).

Die Gesamtheit der aufgezählten Faktoren ist assoziiert mit einer Beeinflussung der Durchblutung der Knochenhaut und der Endstrombahn der distalen Gliedmaßen. Ebenso haben die Faktoren direkten oder indirekten Einfluss auf die Osteoblasten, ohne deren vermehrte Aktivität keine Knochengewebszubildung stattfindet.

Hämotrophe Mykoplasmen, auch bekannt als Eperythrozoon, sind zellwandlose Bakterien, die auf Erythrozyten parasitieren. Sie wurden bei verschiedenen Säugetieren nachgewiesen und gelten als wirtsspezifisch. Niemendal beschreibt in seiner Dissertation das Vorkommen des Erregers bei Pferden mit chronisch unspezifischer Symptomatik, fordert aber eine mikroskopische Diagnose durch einen PCR-Test zu überprüfen (*Niemendal 2009*). Erst vor kurzem wurde der PCR-Nachweis für hämotrophe Mykoplasmen auch beim Pferd beschrieben (*Dieckmann et al. 2010*). Man vermutet eine vektorassozierte Übertragung der Erreger.

Eine Infektion mit hämotrophen Mykoplasmen wird als Faktorenkrankheit angesehen. Bei immunkompetenten Tieren verläuft sie meist subklinisch. Die Mykoplasmen verursachen eine direkte Erythrozytenschädigung mit resultierender hämolytischer Anämie (*Messick 2004, Hoelzle 2007*). Des Weiteren

werden immunologische Mechanismen diskutiert. Es wurden sowohl Kälteagglutinine der Klasse IgM als auch autoreaktive IgG-Antikörper nachgewiesen, die eine indirekte Erythrozytenschädigung hervorrufen (*Zulty und Kociba 1990; Jüngling et al. 1994, Hoelzle et al. 2006*). Allergische Immunkomplex-Reaktionen vom Arthus-Typ werden für Ödembildungen in der Haut verantwortlich gemacht (*Montes et al. 1994*). Antikörper gegenüber Mykoplasmen scheinen keine ausreichenden, protektiven Wirkungen zu haben und persistieren nur wenige Monate, so dass Reinfektionen und chronisch rezidivierende Verläufe auftreten können (*Baljer et al. 1989, Foley et al. 1998*).

Beim Schwein sind Gefäßveränderungen, insbesondere in der Endstrombahn beschrieben, z.B. Petechien, Zyanosen, Nekrosen an der Ohrspitze sowie Thrombosierung der Gefäße in Leber, Lunge und Myokard (*Bugnowski et al. 1990*).

Die Kausalität der Gliedmaßenödeme sowie der Hämatombildung in der Lunge im vorliegenden Fallbeispiel kann nicht klar abgegrenzt werden. Es ist denkbar, dass beide Prozesse (HO und Infektion mit hämotrophen Mykoplasmen) am Krankheitsbild beteiligt sind.

Therapie und Prognose

Das Management und die Prognose der HO sind abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Kann ein raumfordernder Prozess schnell eliminiert werden, so bestehen durchaus günstige Chancen auf eine Heilung; beispielsweise bei Vorliegen eines Abszesses (*Chaffin et al. 1990, Lavoie et al. 1992, Lewis et al. 2011*) oder beim Auftreten der HO in Verbindung mit einer Trächtigkeit (*Lavoie et al. 1992*). Bei Auftreten tumoröser oder weit fortgeschrittener Erkrankungen ist die Prognose oft infaust (*Leach und Pool 1992, Mair et al. 1996; Heinola, Heikkila et al. 2001*). Bei Mair wird von 71% lethalem Ausgang der HO bei insgesamt 24 diagnostizierten Fällen berichtet (*Mair et al. 1996*).

Eine Genesung ist mit abschwellenden Gliedmaßen und ausbleibender Lahmheit charakterisiert. Einige knöcherne Auffreibungen bleiben erhalten, stören aber in der Regel nicht bei Bewegungsabläufen.

Eine palliative, pharmakologische Therapie schließt die Verwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika wie Phenylbutazon ein. Auch wenn die Erkrankung beim Pferd nicht für alle Patienten hochgradig schmerzhaft zu sein scheint (*Mair et al. 1996*), kann so zumindest Einfluss auf die Prostaglandinsynthese genommen werden, um die Symptome der HO zu mildern oder zu unterbinden.

Hämotrophe Mykoplasmen sind resistent gegenüber Penicillinen und empfindlich gegenüber Tetrazyklinen und Arsenpräparationen. Eine vollständige Erregerelimination gelingt jedoch häufig nicht (*Messick 2004*). Eine antibiotische Therapie kann zwar die Bakteriämie vermindern, ein möglicher pathogenetischer Aspekt ist jedoch die Sequestration des Erregers im Gewebe (*Novacco et al. 2011*). Auch im vorliegenden Fall wurden hämotrophe Mykoplasmen während der antibiotischen Behandlung mit Doxzyklin lichtmikroskopisch und mittels PCR nachgewiesen.

Kritischer Kommentar zur Behandlung der hämotrophen Mykoplasmen

Nach der Injektion mit Ursozyklin® waren die Gliedmaßen- und Kopfödeme des Patienten am folgenden Tag deutlich sichtbar zurückgegangen. Ob diese Tatsache auf einer Wirksamkeit des Doxycyclins gegenüber den hämotrophen Mykoplasmen bestand, ob es sich um Wirkungen des Doxycyclins auf die Gefäßendothelien handelt oder beide Faktoren synergistisch wirken, kann abschließend nicht eindeutig geklärt werden, denn Doxycyclin beeinflusst unter anderem die Matrixmetalloproteinasen der Endothelien (Li et al. 2007), die IL-1- (Solomon et al. 2000) und IL-2-Ausschüttung (Lee et al. 2004) und scheint insgesamt Gefäßwand-stabilisierende Effekte auszuüben (Hoyt et al. 2006). Dem entsprechend wirkt es unmittelbar antagonistisch zu den Faktoren, welche die hypertrophe Osteopathie auslösen.

Literatur

- Astuddillo L. M., Rigal F., Couret B. und Arlet-Suav E. (2001) Localized polyarteritis nodosa with periostitis." J. Rheumatol. 28, 2758-2759
- Atkinson S. und Fox S. B. (2004) Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. J. Pathol. 203, 721-728
- Baljer G., Heinritzi K. und Wieler L. (1989) Indirect hemagglutination for Eperythrozoon suis detection in experimentally and spontaneously infected swine. Zentralbl. Veterinarmed. B 36, 417-423
- Bugnowski H., Horsch F., Müller D. und Zepezauer V. (1990) Infection model for the reproduction of eperythrozoonosis in splenectomized SPF primary piglets. Arch. Exp. Veterinarmed. 44, 627-637
- Chaffin M. K., Ruoff W. W., Schmitz D. G., Carter G. K., Morris E. L. und Steyn P. (1990) Regression of hypertrophic osteopathy in a filly following successful management of an intrathoracic abscess. Equine Vet. J. 22, 62-65
- Cooper G. W. und Hou X. P. (1988) The effects of prostaglandin E1 on megakaryocyte proliferation in vitro. Adv. Exp. Med. Biol. 241, 217-224
- Crevenna R., Quittan M., Hulsmann M., Wiesinger G. F., Keilani M. Y., Kainberger F., Leitha T., Fialka-Moser V. und Pacher R. (2002) Hypertrophic osteoarthropathy caused by PGE1 in a patient with congestive heart failure during cardiac rehabilitation. Wien. Klin. Wochenschr. 114, 115-118
- Dasgupta P. (2004) Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. Pharmacol. Ther. 102, 61-85
- Dickinson C. J. und Martin J. F. (1987) Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. Lancet 330, 1434-1435
- Dieckmann S. M., Winkler M., Groebel K., Dieckmann M. P., Hofmann-Lehmann R., Hoelzle K., Wittenbrink M. M. und Hoelzle L. E. (2010) Haematrophic Mycoplasma infection in horses. Vet. Microbiol. 145, 351-353
- Foley J. E., Harrus S., Poland A., Chomel B. und Pedersen N. C. (1998) Molecular, clinical and pathologic comparison of two distinct strains of Haemobartonella felis in domestic cats. Am. J. Vet. Res. 59, 1581-1588
- Harada S., Nagy J. A., Sullivan K. A., Thomas K. A., Endo N., Rodan G. A. und Rodan S. B. (1994) Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. J. Clin. Invest. 93, 2490-2496
- Hoelzle L. E., Hoelzle K., Ritzmann M., Heinritzi K. und Wittenbrink M. M. (2006) Mycoplasma suis antigens recognised during humoral immune response in experimentally infected pigs. Clin. Vaccine Immunol. 13, 116-122
- Hoelzle L. E. (2007). Significance of haematrophic mycoplasmas in veterinary medicine with particular regard to the Mycoplasma suis infection in swine. Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. 120, 34-41
- Heinola T., Heikkilä M., Ruohoniemi M. und Sukura A. (2001) Hypertrophic pulmonary osteopathy associated with granular cell tumour in a mare. Vet. Rec. 149, 307-308
- Holling H. E., Danielson K. G., Hamilton R. W., Blakemore W. S. und Brodey R. S. (1963) Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 46, 310-321
- Hoyt J. C., Ballering J., Numanami H., Hayden J. M. und A. (2006) Doxycycline modulates nitric oxide production in murine lung epithelial cells. J. Immunol. 176, 567-572
- Jüngling A., Erhard M. H., Heinritzi K. und Löscher U. (1994) Bedeutung und Verlauf eines Kälteagglutinins bei der Eperythrozoon suis-Infektion des Schweines. Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. 107, 271-275
- Lavoie J. P., Carlson G. P. und George L. (1992) Hypertrophic osteopathy in three horses and a pony. J. Am. Vet. Med. Assoc. 201, 1900-1904
- Leach M. W. und Pool R. R. (1992) Hypertrophic osteopathy in a Shetland pony attributable to pulmonary squamous cell carcinoma metastases. Equine Vet. J. 24, 247-249
- Lee K. S., Jin S. M., Kim S. S. und Lee Y. C. (2004) Doxycycline reduces airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 113, 902-909
- Letts M., Pang E. und Simons J. (1994) Prostaglandin-induced neonatal periostitis. J. Pediatr. Orthop. 14, 809-813
- Lewis N. L., Leadon D., Sharp W. B., Gibbons P. T. und Antignani M. (2011) Resolution of hypertrophic osteopathy in a 2-year-old filly. Equine vet. Educ. 23, 217-223
- Li R., Luo X., Archer D. F. und Chugini N. (2007) Doxycycline alters the expression of matrix metalloproteases in the endometrial cells exposed to ovarian steroids and pro-inflammatory cytokine. J. Reprod. Immunol. 73, 118-129
- Mair T. S., Dyson S. J., Fraser J. A., Edwards G. B., Hillyer M. H. und Love S. (1996) Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in Equidae: a review of twenty-four cases. Equine Vet. J. 28, 256-262
- Mair T. S. und Tucker R. L. (2004) Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in horses. Equine vet. eEduc. 16, 308-311
- Messick J. B. (2004) Hemotrophic mycoplasmas (hemoplasmas): a review and new insights into pathogenic potential. Vet. Clin. Pathol. 33, 2-13
- Milman E., Berdon W. E., Garvin J. H., Cairo M. S., Bessmerthy O. und Ruzal-Shapiro C. (2003) Periostitis secondary to interleukin-11 (Oprelvekin, Neumega). Treatment for thrombocytopenia in pediatric patients. Pediatr. Radiol. 33, 450-452
- Niemendal R. (2009) Epidemiological studies on the importance and existence of assumed Eperythrozoon-infections in horses. Diss. Med. Vet. Hannover
- Novacco M., Boretti F. S., Wolf-Jäckel G. A., Riond B., Meli M. L., Willi B., Lutz H. und Hofmann-Lehmann R. (2011) Chronic "Candidatus Mycoplasma turicensis" infection. Vet. Res. 42, 59
- Santini D., Vincenzi B., Avvisati G., Dicuonzo G., Battistoni F., Gava-sci M., Salerno A., Denaro V. und Tonini G. (2002) Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin. Cancer Res. 8, 1080-1084
- Silveira L. H., Martinez-Lavin M., Pineda C., Fonseca M. C., Navarro C. und Nava A. (2000) Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. Clin. Exp. Rheumatol. 18, 57-62
- Solomon A., Rosenblatt M., Li D., Monroy D., Ji Z., Lokeshwar B. L. und Pflugfelder S. C. (2000) Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Am. J. Ophthalmol. 130, 688
- Zully J. C. und Kociba G. J. (1990) Cold agglutinins in cats with haemobartonellosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 196, 907-910

Martin Thunig
Tierärztliche Praxis für Pferde Dr. Mark Kaminski
Munscheider Straße 136
44869 Bochum
info@pferdepraxis-kaminski.de