

# Adenokarzinom des Pankreas bei einem 19-jährigen Norweger-Wallach

Maike Stadler<sup>1</sup>, Birgit Blazey<sup>2</sup> und Kristin Müller<sup>3</sup>

Tierärztliche Praxis für Pferde, Dr. T. Buyle, Kernen i.R.<sup>1</sup>, Chemisches und Veterinaruntersuchungsamt Stuttgart<sup>2</sup> und Institut für Veterinar-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig<sup>3</sup>

## Zusammenfassung

Vorgestellt wurde ein 19-jähriger Norwegerwallach, der vorberichtlich eine therapieresistente fieberhafte Allgemeinerkrankung mit Leukozytose, Lymphozytopenie und Monozytose zeigte. Die allgemeine klinische Untersuchung ergab keine besonderen Befunde. Bei der rektalen Untersuchung konnten mehrere hühnerei- bis kindskopfgroße derbe Zubildungen in der Beckenhöhle palpirt werden, die sonografisch teilweise flüssigkeitsgefüllte Kavernen zeigten. Im Bauchpunktat wurden keine Tumorzellen nachgewiesen. Im weiteren Verlauf zeigte das Pferd eine zunehmende Hämaturie und Inappetenz, sowie eine zunehmende Leukozytose und deutlichen Palpationsschmerz bei der rektalen Untersuchung. Aufgrund des progressiven Verlaufs und der infausten Prognose wurde der Norwegerwallach euthanasiert. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab multiple Umfangsvermehrungen in der gesamten Bauchhöhle, welche mit einer hochgradigen Serositis und Ascites einhergingen. Das Pankreas war nicht eindeutig abgrenzbar. Im Rahmen der pathologisch-histologischen sowie immunhistologischen Untersuchungen konnte die abschließende Diagnose eines skirrhösen Karzinoms gestellt werden, wobei es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein schlecht differenziertes duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas handelte.

**Schlüsselwörter:** Pferd / Pankreas / Adenokarzinom / Hämaturie / Fieber / Onkologie

## Pancreas adenocarcinoma in a 19-years-old Norwegian Horse gelding

A 19-year-old Norwegian horse gelding was presented to the clinic with general symptoms of fever that had not responded to treatment. Leucocytosis, lymphopenia and a monocytosis were also present. The general clinical examination gave no clues to the cause of the horse's condition. A rectal examination was carried out with masses varying in size from that of a hen's egg to the size of a child's head being palpable in the pelvic cavity. On ultrasonographic examination these masses were in part cavernous and filled with fluid. No tumor cells could be found in the peritoneal fluid. The condition of the horse deteriorated. A persistent haematuria developed, the leucocytosis became worse and the horse was inappetent. On rectal examination considerable palpatory pain was present. As a result of these findings and because of the poor prognosis, the horse was euthanized. Post-mortem examination revealed multiple nodular masses as well as a serositis and ascites in the abdominal cavity. Due to the histopathological and immunohistochemical findings the diagnosis of a scirrhoid carcinoma was made, most likely consisting of a poorly differentiated ductal (tubular) adenocarcinoma of the exocrine pancreas.

**Keywords:** horse / pancreas / adenocarcinoma / haematuria / fever / oncology

## Einleitung

Adenokarzinome des Pankreas treten bei Equiden nur selten auf (*East und Savage 1998, Mair 2002, Priester 1974*), so existieren lediglich sieben Berichte, welche auch auf die klinische Symptomatik eingehen (*Barsnik et al. 2008, Carrick et al. 1992, Church et al. 1987, Kerr et al. 1982, Rendle et al. 2006, Spanton et al. 2009*). Die in diesen Fällen betroffenen Tiere zeigen größtenteils eine unspezifische Symptomatik, welche sich überwiegend auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt und mit Gewichtsverlust und Inappetenz einhergeht. Darüber hinaus können gehäuft erhöhte Leberwerte (*Barsnik et al. 2008, Carrick et al. 1992, Church et al. 1987, Kerr et al. 1982, Rendle et al. 2006*), anhaltendes Fieber und multiple Ödeme (*Barsnik et al. 2008, Carrick et al. 1992, Church et al. 1987, Kerr et al. 1982*) beobachtet werden. *Rendle et al. (2006)* berichten von einem Fall, bei welchem vor allem respiratorische Symptome im Vordergrund standen, während *Carrick et al. (1992)* bei einem Tier eine urogenitale Dysfunktionen als Hauptsymptom beschreiben.

Im Folgenden soll ein weiterer Fall vorgestellt werden, bei welchem sich die klinische Symptomatik vor allem an den harnableitenden Wegen manifestierte. Dabei wird im Einzelnen auf den Vorbericht, das klinische Bild, die labordiagnos-

tischen und sonografischen Befunde eingegangen. Des Weiteren werden der klinische Verlauf und die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen, der histopathologischen, sowie der immunhistologischen Untersuchungen beschrieben.

## Fallbericht

### Vorbericht

Ein 19-jähriger Norwegerwallach wurde im Juni 2011 aufgrund einer Hämaturie erstmalig in unserer Praxis vorgestellt. Eine endoskopische Untersuchung der harnableitenden Wege zeigte einen teils hyperämischen, teils fokal ulzerierten Bereich der Urethra mit frischen Blutungen in ca. 30–40 cm Eindringtiefe. Weiterhin war eine mittelgradige Ansammlung von Harngrieß sichtbar. Die Blase erschien endoskopisch unauffällig. Die Blutuntersuchung ergab eine gering- bis mittelgradige Erhöhung verschiedener Leberwerte, eine geringgradige Erhöhung der Muskelwerte CK und LDH, sowie eine mittelgradige Eosinophilie (s. Tab. 1) bei physiologischen Nierenwerten. Die antibiotische Therapie mit Penicillin und Streptomycin (Veracin compositum®: Dihydrostreptomycinsulfat 200.000 I.E./ml, Benzylpenicillin-Procaïn 120.000

I.E./ml, Benzathin-Benzylpenicillin 80.000 I.E./ml; Dosierung 10 ml/100 kg alle 48 Std.) führte innerhalb weniger Tage zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Zustandes. Die endoskopische Kontrolle 4 Tage nach Behandlungsbeginn zeigte einen deutlichen Rückgang der Hyperämie und der Blutungen in der Harnröhre.

3 Monate später erfolgte eine erneute Vorstellung des Tieres in unserer Praxis nach Überweisung durch den Haustierarzt. Vorberichtlich zeigte der Wallach zu diesem Zeitpunkt seit 2 Wochen eine erhöhte innere Körpertemperatur von bis zu 40,3°C und eine zunehmende Inappetenz. Durch den Haustierarzt war bereits eine Leukozytose bei gleichzeitiger Lymphozytopenie sowie eine Monozytose festgestellt worden. Es bestand eine leichte Hyperproteinämie und Globulinämie, sowie ein geringgradige Hypalbuminämie. Die im Heimatstall erneut eingeleitete Therapie mit Penicillin und Streptomycin (Veracin compositum®: Dihydrostreptomycinsulfat 200.000 I. E./ ml, Benzylpenicillin-Procaïn 120.000 I.E./ml, Benzathin-Benzylpenicillin 80.000 I.E./ml; Dosierung 10 ml/100 kg alle 48 Std.) brachte zu diesem Zeitpunkt keine Besserung. Daraufhin erfolgte die stationäre Aufnahme zur weiteren Diagnostik und Therapie.

#### Allgemeine und rektale Untersuchung

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung zeigte der Wallach ein ruhiges und aufmerksames Allgemeinverhalten und einen guten Ernährungszustand. Die innere Körpertemperatur

betrug 38,2°C. Die Herzfrequenz lag bei 60 Schlägen und die Atemfrequenz bei 18 Atemzügen pro Minute. Die Darmperistaltik war in allen 4 Quadranten rege und auslaufend. Der Wallach setzte Kot und Harn ohne Probleme ab. Die Futtermittelaufnahme war mäßig und das Pferd bevorzugte Safffutter. Heu und Kraffutter nahm es kaum auf. Die Untersuchung der Maulhöhle und Zähne sowie die weiteren Untersuchungsparameter der allgemeinen Untersuchung verliefen ohne besonderen Befund. Im Rahmen der rektalen Untersuchung fanden sich zu diesem Zeitpunkt keine besonderen Befunde.

#### Labordiagnostik

Bei der hämatologischen Erstuntersuchung fiel insbesondere eine geringgradige Leukozytose auf. Hämatokrit und Hämoglobin-Gehalt waren etwas vermindert, MCHC und die Thrombozytenzahl geringgradig erhöht. Die chemische Untersuchung des Serums ergab einen geringgradig erhöhten Gesamteiweißgehalt, einen ebenfalls geringgradig erhöhten CK-Wert und einen mittelgradig verminderten Magnesiumgehalt im Blut. Weiterhin bestand eine minimale Hypalbuminämie (vgl. Tab. 1). Die serologischen Untersuchungen auf EHV-1, EHV-4, Influenza A equi I und II, verschiedene Leptospiren-Serovare sowie Infektiöse Anämie verliefen mit negativem Ergebnis. Antikörper gegen das Borna-Virus waren im Immunfluoreszenztest mit einem Titer von 20 nachweisbar. Aufgrund des anhaltenden Fiebers, der labordiagnostischen Ergebnisse (Leukozytose, Hyperproteinämie und Hypalbumi-

**Tab. 1** Hämatologische und biochemische Untersuchungsergebnisse im Blut / *Haematological and biochemical blood parameters*

Parameter	Referenzwerte	4 Monate a.m.	1 Monat a.m.
Gesamteiweiß (g/dl)	5,5 – 7,5	7,0	7,9
Anorg. Phosphat (mmol/l)	0,7 – 1,5	1,7	0,8
ALT (U/l)	2 - 15	20,4	5,7
γ-GT (U/l)	< 30	37	25
GLDH (U/l)	< 12	44	3,1
Albumin (g/dl)	2,5 – 4,4	2,87	2,49
Cholesterin (mg/dl)	70 – 180	77	66
CK (U/l)	< 260	304	376
LDH (U/l)	< 400	984	350
Magnesium (mmol/l)	0,7 – 0,9	0,7	0,4
Leukozyten (G/l)	5 - 10	7,9	13,1
Hämoglobin (g/dl)	11 – 17	11,5	10,4
Hämatokrit (%)	30 – 50	33	27
MCHC (g/dl)	31 – 36	35	38
Thrombozyten (G/l)	90 - 300	150	396
Eosinophile Granulozyten (%)	0 - 4	9	1
Eosinophile Granulozyten (/μl)	40 – 350	732	79
Segmentkernige (%)	45 - 70	54	80
Segmentkernige (/μl)	3000 - 7000	4266	10525
Lymphozyten (%)	20 - 45	33	12
Lymphozyten (/μl)	1500 – 4000	2589	1524
Monozyten (%)	0 - 5	3	8
Monozyten (/μl)	40 – 400	260	986

a.m.: ante mortem

nämie) und der zu diesem Zeitpunkt unauffälligen rektalen Untersuchung wurde die Verdachtsdiagnose eines fieberhaften Allgemeininfekts gestellt.

### *Therapie*

Die Antibiotikatherapie wurde über 14 Tage fortgeführt. Dabei kamen neben Penicillin und Streptomycin (Veracin compositum®: Dihydrostreptomycinsulfat 200.000 I.E./ml, Benzylpenicillin-Procaïn 120.000 I.E./ml, Benzathin-Benzylpenicillin 80.000 I.E./ml; Dosierung: 10 ml/100 kg i.m. alle 48 Std.) auch Enrofloxacin (Dosierung: 5 mg/kg i.v. alle 24 Std.) und Cefquinom (Dosierung: 1 mg/kg i.m. alle 24 Std.) zum Einsatz. Die innere Körpertemperatur blieb jedoch dauerhaft erhöht. Durch Gabe von NSAIDs (Flunixin-Meglumin, Dosierung: 1,1 mg/kg p.o. alle 24 Std.) konnte wiederholt ein lediglich temporäres Absinken der inneren Körpertemperatur erzielt werden.

### *Weiterer Verlauf*

Nach Absetzen der antibiotischen Therapie blieb die innere Körpertemperatur trotz Behandlung mit Flunixin-Meglumin im Bereich von 38,9°–40,4° C. Ab diesem Zeitpunkt zeigte der Wallach außerdem eine zunehmende Inappetenz und Hämaturie, wobei teilweise geronnenes Blut in der Einstreu nachweisbar war. Das Tier magerte weiter ab und entwickelte ein mittelgradiges Unterbauch- und Präputialödem.

Bei der rektalen Verlaufsuntersuchung fielen mehrere hühneigroße, derbe Zubildungen in der Beckenhöhle auf. Weiterhin konnte eine kindskopfgroße, derbe Umfangsvermehrung mit großknotiger Oberfläche im ventralen Abdomen palpirt werden. Diese erstreckte sich von der Medianen in Richtung rechte Bauchwand. Die Zubildungen erschienen palpatorisch solide, zeigten sonographisch jedoch teilweise bis zu 4 cm große flüssigkeitsgefüllte Kavernen (vgl. Abb. 1a). Eine weitere rektale Verlaufsuntersuchung nach 5 Tagen ergab eine deutliche Größenzunahme der Zubildung im ventralen Abdomen, sowie zunehmenden Palpationsschmerz in diesem Bereich.

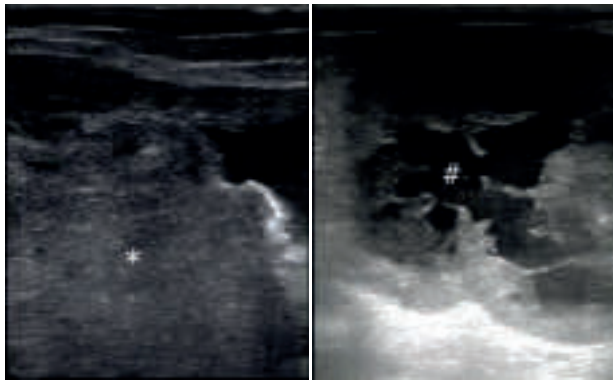
Labordiagnostisch auffällig war insbesondere der Verlauf der Gesamtleukozytenzahl im Blut: während sie in den ersten drei Wochen zwischen 10 und 20 G/l schwankte, stieg sie anschließend innerhalb weniger Tage auf 46 G/l an. Weiterhin bestand eine zunehmende Neutrophilie (19728/ $\mu$ l, 86,0%), eine zunehmende Lymphozytopenie (1445/ $\mu$ l, 6,3%), eine anhaltende Monozytose (1147/ $\mu$ l, 5,0%) und eine zunehmende Hyperproteinämie (8,35 g/dl).

Das geringgradig blutige Bauchpunkat wies eine Leukozytenzahl von 3,5 G/l und eine Dichte von 1,018 auf. Im Ausstrich fielen neben zahlreichen neutrophilen Granulozyten vor allem zahlreiche Zellen mit deutlicher Zytophagie auf. Teilweise bildeten sie Zellaggregate und wiesen eine sehr deutlich ausgeprägte Kern/Plasma-Varianz auf (vgl. Abb. 1b). Es handelte sich dabei vermutlich um hochreaktive und transformierte Mesothelzellen. Ursprung und Dignität dieser Zellen ließ sich jedoch am zytologischen Präparat aufgrund der Entzündung nicht sicher bestimmen. Weitere exfolierte Tumorzellen waren im Ausstrich nicht enthalten.

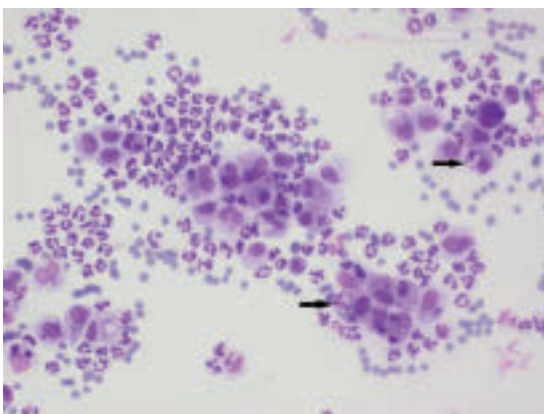
Anhand der Ergebnisse der manuellen rektalen und der sonografischen Untersuchung wurde die dringende Verdachtsdiagnose einer metastasierenden Neoplasie gestellt. Aufgrund der rapiden Verschlechterung des klinischen Bildes und des progressiven Krankheitsverlaufes wurde der Wallach daher 4 Wochen nach Behandlungsbeginn euthanasiert. Der Tierkörper wurde für eine Sektion an das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart (CVUA) in Fellbach übergeben.

### Pathologisch-anatomische Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Sektion befanden sich in der Bauchhöhle etwa 10 Liter einer trüben rötlichen Flüssigkeit, wobei sämtliche abdominalen serösen Häute mittelgradig aufgeraut und dunkelrot bis bläulich gefärbt waren (hochgradige seröse Polyserositis). Als Hauptbefund der pathologisch-anatomischen



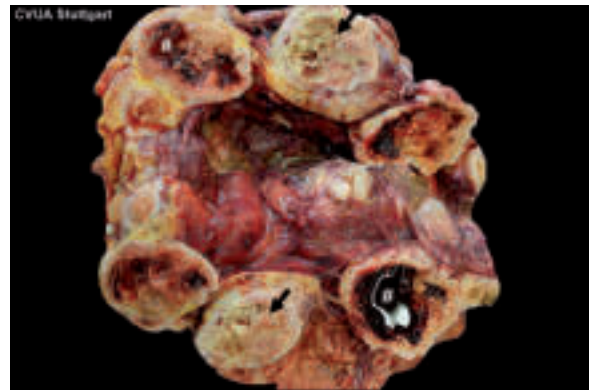
**Abb. 1a** Sonografische Darstellung der kindskopfgroßen Umfangsvermehrung im ventralen Abdomen – Die Umfangsvermehrung besitzt eine großknotige Oberfläche und eine teils solide (\*), teils kavernenartige flüssigkeitsgefüllte Struktur (#). Transrektale Darstellung, Linearschallkopf, 7 MHz  
*Ultrasonograph of the ventral abdomen showing a mass, the size of a child's head – tumorous mass with a nodular surface showing solid (\*) and cavernous fluid filled structures (#). Transrectal view, linear ultrasound head, 7 MHz.*



**Abb. 1b** Bauchhöhlenpunktat – Das Punktat beinhaltet zahlreiche neutrophile Granulozyten und hochreaktive sowie transformierte Mesothelzellen, die durch Zytophagie (Pfeile), Aggregatbildung und eine deutlich ausgeprägte Kern/Plasma-Varianz gekennzeichnet sind. Modifizierte Pappenheim-Färbung (Hemafix®, Biomed GmbH, Oberschleißheim), 400x.  
*Peritoneal fluid – The peritoneal fluid primarily consisted of numerous neutrophils and highly reactive as well as transformed mesothelial cells, showing cytophagy (arrows), cluster formation and a high nuclear/cytoplasmic ratio. Modified Pappenheim staining (Hemafix®, Biomed GmbH, Oberschleißheim), 400x.*



**Abb. 2a** Gekröse mit Anteilen von Dünndarm, Magen und Milz – Das Gekröse (G) ist durchsetzt mit zahlreichen, teils konfluierenden, derben, speckigen Umfangsvermehrungen (Pfeile); die Serosen von Darm (D), Magen (Ma) und Milz (Mi) sind multifokal mittelgradig gerötet und aufgeraut. Das Pankreas kann nicht eindeutig abgegrenzt werden.  
*Mesentery with parts of the small intestine, stomach and spleen – Numerous, in part coalescent, solid, fatty masses (arrows) can be detected within the mesentery. The serosa of the stomach (Ma), small intestine (D) and spleen (Mi) is multifocal roughened and reddened. The pancreas can not be clearly identified*

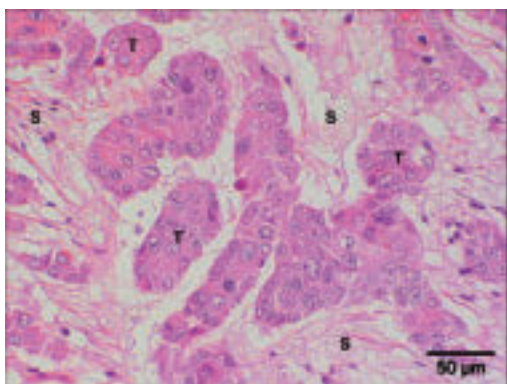


**Abb. 2b** Umfangsvermehrungen im Gekröse, Schnittfläche – Die Schnittfläche der Umfangsvermehrungen stellt sich makroskopisch teils solide (Pfeile), teils zystisch und zentral nekrotisch (#) dar.  
*Mesenterial neoplastic masses, cut surface – The cut surface of the neoplastic masses is characterized by solid (arrow) or cystic and central necrotic (#) areas.*



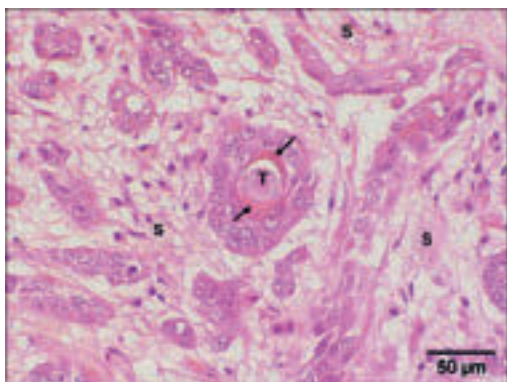
**Abb. 2c** Leber, Schnittfläche – Multifokal sind Umfangsvermehrungen der Leber aufgelagert; innerhalb des Leberparenchyms können keine Umfangsvermehrungen nachgewiesen werden.  
*Liver, cut surface – Multifocal neoplastic masses can be found on the surface of the liver, whereas no tumours could be detected within the parenchyma by macroscopical examination*

Untersuchung konnten im Gekröse sowie auf den Serosen der Bauchhöhlenorgane zahlreiche, teils konfluierende, derbe, speckige, solide, teils zystische und zentral nekrotische, im Bereich der kleinen Krümmung des Magens sowie auf der Serosa der Blasenwand bis zu kindskopfgroße Umfangsvermehrungen nachgewiesen werden (vgl. Abb. 2a und 2b). Die Organparenchyme, insbesondere des Magen-Darm-Traktes und der Leber zeigten multifokal eine graduell variable Druckatrophie (vgl. Abb. 2c) angrenzend an die serosal aufgelagerten Knoten. Vergleichbare, bis zu erbsengroße Knoten waren im Bereich der Pleura pulmonalis ersichtlich. Das Pankreas konnte im Rahmen der Sektion nicht eindeutig abgegrenzt werden. Die rechte Niere zeigte einen im Durchmesser ca. 6 cm großen, sich in Richtung des Nierenbeckens verjüngenden subakuten Infarkt. Zusammenfassend wurde anhand der makroskopischen Untersuchungsergebnisse die Verdachtsdiagnose eines metastasierenden Tumorgeschehens gestellt, wobei der Ursprung der Neoplasie allein anhand pathologisch-anatomischer Untersuchung nicht eindeutig ermittelt werden konnte.



**Abb. 3a** Gekröse – Im Gekröse kann eine hochgradige Proliferation einer Tumorzellpopulation (T) nachgewiesen werden. Die neoplastischen, mäßig pleomorphen Zellen zeigen mäßige Mengen eines eosinophilen Zytoplasmas sowie sehr große, teils blasig erscheinende Zellkerne mit überwiegend deutlichen Nukleoli; Tumorstroma (S); Haemalaun-Eosin-Färbung.

*Gastric mesentery – In the gastric mesentery a severe proliferation of tumour cells (T) can be seen. The neoplastic cells are characterized by a moderate polymorphism, moderate amounts of eosinophilic cytoplasm as well as large, in part vesicular nuclei with distinctive nucleoli. Tumourstroma (S); Haemalaun-Eosin-Stain.*

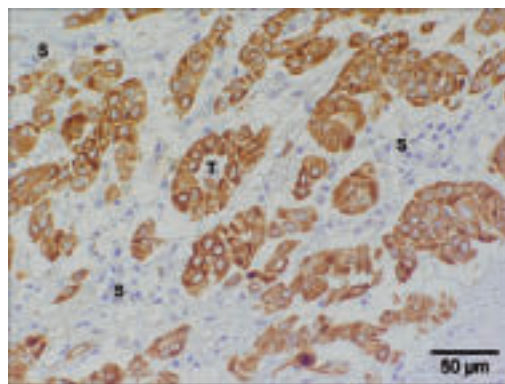


**Abb. 3b** Gekröse – Die Tumorzellpopulation ist teils in tubulären Strukturen angeordnet (T), welche vereinzelt eine duktale Differenzierung mit zentraler Verhornung (Pfeile) zeigen; Tumorstroma (S); Haemalaun-Eosin-Färbung.

*Gastric mesentery – Some neoplastic cells form tubular structures (T), which sporadically show a ductal differentiation with central keratinization (arrows); Tumourstroma (S); Haemalaun-Eosin-Stain.*

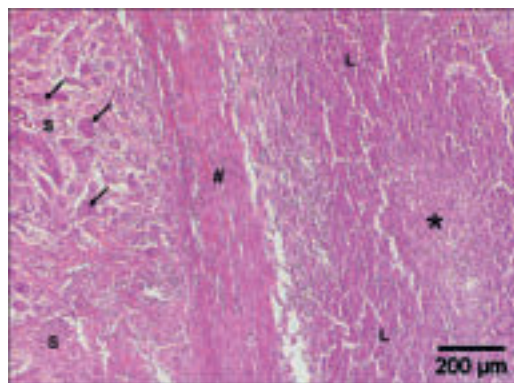
### Histopathologische und Immunhistologische Untersuchungen

Histomorphologisch waren die Umfangsvermehrungen durch die Proliferation einer hochgradig pleomorphen Tumorzellpopulation, durchzogen von ausgeprägten Bindegewebssträngen, gekennzeichnet. Die neoplastischen Zellen zeigten undeutliche Zellgrenzen, mäßige Mengen eines eosinophilen Zytoplasmas sowie sehr große, teils blasig erscheinende Zellkerne mit zahlreichen, teils atypische Mitosen sowie partiell mit mehreren sehr deutlichen Nukleoli und/oder Ausbildung einer Kernwandhyperchromasie (vgl. Abb. 3a und 3b). In mehreren Arealen konnte eine tubuläre Anordnung der Tumorzellen (vgl. Abb. 3b und 3c), teils mit duktaler Differenzierung (Verhornung; vgl. Abb. 3b) nachgewiesen werden. Insgesamt waren die Neoplasien durch ein hochgradig infiltratives Wachstum mit mehreren Blutgefäßeinbrüchen und ausgedehnten zentralen Nekrosen gekennzeichnet, wobei das angrenzende Fettge-



**Abb. 3c** Gekröse – Die Tumorzellen sind durch eine diffuse intracytoplasmatische, mittelgradig intensive Zytokeratin AE 1/3-Expression gekennzeichnet und können daher als epitheliale Zellen angesprochen werden. Tumorstroma (S); Ausbildung tubulärer Strukturen (T); Immunhistologie; Zytokeratin AE 1/3.

*Gastric mesentery – The tumour cells are characterized by a diffuse intracytoplasmic immunolabelling for Zytokeratin AE 1/3 which is of moderate intensity. Therefore, these cells can be typed as epithelial cells. Tumourstroma (S); formation of tubular structures (T); Immunohistochemistry; Zytokeratin AE 1/3.*



**Abb. 4** Leber – Die epitheliale Tumorzellpopulation (Pfeile) sitzt der Leberkapsel auf und infiltriert diese geringgradig (#); im Leberparenchym (L) zeigen sich mehrere degenerierte Areale (\*). Eine Tumorzellproliferation kann innerhalb des Leberparenchyms nicht nachgewiesen werden; Tumorstroma (S); Haemalaun-Eosin-Färbung.

*D: Liver – The epithelial tumour cell population (arrows) can be detected on the surface of the liver capsule and shows a minimal infiltration of this structure (#). The liver parenchyma (L) is characterized by degenerative lesions (\*). Proliferation of tumour cells within the liver parenchyma cannot be seen. Tumourstroma (S); Haemalaun-Eosin-Stain*

webe überwiegend eine hochgradige eitrig-nekrotisierende bis pyogranulomatöse chronisch-aktive Steatitis mit mittelgradiger Ausbildung von Granulationsgewebsstrukturen zeigte.

Immunhistologisch konnte in nahezu allen neoplastischen Zellen eine mittelgradige diffuse intrazytoplasmatische Expression von Zytokeratin AE 1/3 (Marker für epitheliale Zellen; vgl. Abb. 3c) beobachtet werden. Dagegen zeigte die Tumorzellpopulation keine Expression von CD 99 und IGF-1 (Marker für Inselzellen des Pankreas),  $\alpha$ -Fetoprotein (Marker für hepatozelluläre Karzinome), MAC 387 und Lysozym (Marker für Makrophagen) sowie S-100 Protein und Melan A (Marker für Melanome).

Aufgrund des immunhistologischen Expressionsverhaltens der neoplastischen Zellen sowie der Beteiligung einer ausgeprägten bindegewebigen Komponente an der Neoplasie konnte die Gesamtdiagnose eines metastasierenden skirrösen Adenokarzinoms gestellt werden. Unter Berücksichtigung aller erhobenen pathologisch-anatomischen (Pankreas nicht abgrenzbar) und histopathologischen sowie immunhistologischen (maligne epitheliale Neoplasie, teils tubulär wachsend, teils mit duktaler Differenzierung) Befunde handelte es sich dabei mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um ein schlecht differenziertes duktales (tubuläres) Adenokarzinom des exokrinen Pankreas.

## Diskussion

(Adeno-)Karzinome die, wie im vorliegenden Fall, eine intensive Proliferation des Bindegewebes (sogenannte Desmoplasie) auslösen, werden auch als skirrös bezeichnet (Kusewitt und Rush 2009). Im vorliegenden Fall handelt es sich dabei mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit um ein schlecht differenziertes duktales (tubuläres) Adenokarzinom des exokrinen Pankreas. Differenzialdiagnostisch ist aus histopathologischer und immunhistologischer Sicht insbesondere ein Karzinom der Gallengänge in Betracht zu ziehen. Die laboridiagnostischen Untersuchungen ergaben jedoch abgesehen von der minimalen Hypalbuminämie keinerlei Hinweise auf eine Destruktion des Leberparenchyms. Darüber hinaus war im Rahmen der pathologisch-anatomischen Untersuchungen das Pankreas nicht darstellbar und die Umfangsvermehrungen lediglich der Leber aufgelagert (vgl. Abb. 4), wobei das Parenchym nur in einzelnen Lokalisationen geringgradig infiltriert wurde. Daher können die Gallengänge als Ursprung des tumorösen Geschehens nahezu ausgeschlossen werden.

Wie bereits in früheren Berichten (Johnson et al. 2009) über Adenokarzinome des Pankreas bei Equiden beschrieben, zeigte auch der Wallach im vorliegenden Fall zunächst lediglich eine unspezifische klinische Symptomatik mit Inappetenz, Gewichtsverlust, Fieber sowie ein zunehmend reduziertes Allgemeinzustand. Später trat zusätzlich eine Hämaturie auf. Die häufigsten Ursachen für Hämaturie bei Pferden sind Urolithiasis und Tumoren der Niere oder Harnblase (Fischer et al. 1985, Brown und Collier 1983), wobei Blasensteine und -tumoren meistens zusätzlich mit einer Strangurie einhergehen. Bisher existiert nach Wissen der Autoren nur ein weiterer Fallbericht (Carrick et al. 1992) eines Adenokarzinoms des Pankreas bei einem Pferd bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hämaturie, deren Ursache vermutlich in einer Metastase in

der linken Niere lag. Bei dem hier vorgestellten Norwegerwallach ist die Hämaturie mit hoher Wahrscheinlichkeit insbesondere auf die kindskopfgroße Metastase an der Harnblase zurückzuführen, da die Nieren mit Ausnahme des subakuten Infarktes lediglich neoplastische Auflagerungen ohne Beteiligung des Nierenparenchyms zeigten.

In den meisten bisher beschriebenen Fällen eines Pankreaskarzinoms ergab die manuelle rektale Untersuchung keinerlei Hinweise auf ein neoplastisches Geschehen (Barsnick et al. 2008, Church et al. 1987, Rendle et al. 2006, Spanton et al. 2009). Das Pankreas selbst ist für eine rektale Exploration nicht zugänglich. Adenokarzinome haben jedoch eine ausgeprägte Tendenz in die Körperhöhlen zu metastasieren und sind ausgesprochen maligne (Schmitz und Grabner 2008). Die Krankheitsdauer liegt bei wenigen Wochen (Schmitz und Grabner 2008). Im vorliegenden Fall konnten bei der Erstuntersuchung keine pathologischen Befunde erhoben werden. Durch die ausgeprägte Metastasierung der Neoplasie in die Beckenhöhle und das rasche Größenwachstum wurden bei nachfolgenden Untersuchungen jedoch mehrere Umfangsvermehrungen ertastet und sonografisch dargestellt. Differenzialdiagnostisch ist diesbezüglich aus klinischer Sicht, auch unter Berücksichtigung des therapieresistenten Fiebers und der anhaltenden Leukozytose, das Vorliegen einer abszedierenden Entzündung in Betracht zu ziehen. Aufgrund der Ergebnisse der sonografischen Untersuchung (seröse Flüssigkeit in den Kavernen), konnten Abszesse jedoch ausgeschlossen werden.

Das Vorkommen von Körperhöhlenergüssen wird im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen regelmäßig beschrieben (Barsnick et al. 2008, Chaffin et al. 1992, Harps et al. 1996, Kerr et al. 1982, Rendle et al. 2006, Spanton et al. 2009). Als Ursache sind dabei insbesondere neoplastisch bedingte Lymphabflussstörungen sowie eine erhöhte Permeabilität der Gefäßendothelien zu nennen (Barsnick et al. 2008). Dies könnte auch erklären warum bei anderen beschriebenen Pankreaskarzinomen mit vergleichsweise deutlich geringerer Ausbreitung keine Bauchhöhlenergüsse nachgewiesen wurden (Church et al. 1987). Die neoplastisch bedingten Gefäßläsionen und die bestehende Reibung lösen häufig eine diffuse seröse Polyserositis aus, welche im vorliegenden Fall mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache für den Erguß darstellt. Bei der Ergußflüssigkeit handelte es sich um ein modifiziertes Transsudat, welches vor allem neutrophile Granulozyten und reaktive sowie transformierte Mesothelzellen enthielt. Reaktive Mesothelzellen treten oft bereits bei (sub)akuten aseptischen Peritonitiden gehäuft im Transsudat auf (Schmitz und Grabner 2008). In chronischen Transsudaten steigt die Anzahl der Mesothelzellen (Hirschberger 2005), wobei sich das Zytoplasma zunehmend vakuolisiert darstellt und phagozytisiertes Material enthält. Diese Zellen werden als „transformierte Mesothelzellen“ bezeichnet (Brownlow et al. 1982) und konnten auch im Bauchhöhlenpunktat des Norwegerwallachs nachgewiesen werden. Das Punktat beinhaltete keine abgeschilferten neoplastischen Zellen. Dennoch schließt ihre Abwesenheit in der Peritonealflüssigkeit das Vorkommen von Neoplasien nicht aus, da viele Tumoren keine oder nur wenige Zellen in die Bauchhöhlenflüssigkeit abschilfern (Cowell et al. 1987). So konnten Chaffin et al. (1992) bei 3 Pferden mit malignen Lymphomen in Milz und Leber keine Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit nachweisen. Auch bei einem Pferd

mit peritonealem Mesotheliom fanden sich in der Aszitesflüssigkeit keine neoplastischen Zellen (Harms et al. 1996). Zicker et al. (1990) fanden bei 2 Pferden mit Adenokarzinomen ebenfalls keine Tumorzellen im Bauchhöhlenpunktat. Weiterhin ist die Unterscheidung zwischen Tumorzellen und reaktiven Mesothelzellen in Körperhöhlenergüssen von Tumorpatienten sehr schwierig (Cowell et al. 1987, LaCarrubba et al. 2006, Schmitz und Grabner 2008), da reaktive Mesothelzellen viele Malignitätskriterien aufweisen können und dieser Effekt beim Vorliegen entzündlicher Reaktionen nochmals verstärkt wird, so dass die Diagnose eines Malignoms in diesem Fall nur schwer zu sichern ist (Hirschberger 2005).

Entgegen den labordiagnostischen Befunden im vorliegenden Fall zeigten Equiden mit Pankreaskarzinomen in bisherigen Berichten (Barsnik et al. 2008, Carrick et al. 1992, Kerr et al. 1982, Taylor et al. 2006, Rendle et al. 2006) häufig deutliche erhöhte Leberwerte. Diese waren in der Regel auf eine (teils vollständige) Durchsetzung des Leberparenchyms mit Metastasen des Primärtumors zurückzuführen (Barsnik et al. 2008, Carrick et al. 1992, Kerr et al. 1982, Taylor et al. 2006). Im Allgemeinen kann aufgrund der unmittelbaren anatomischen Nähe des Pankreas zur Leber sowie der gemeinsamen Mündung des Ductus pancreaticus und des Gallenganges in der Papilla duodeni major (Salomon 2005) häufig eine Beteiligung der Leber bei Erkrankungen des Pankreas beobachtet werden. Neben neoplastischen Prozessen kann dabei auch eine Freisetzung von Proteinase aus dem erkrankten Pankreas zu einer Destruktion des benachbarten Lebergewebes mit nachfolgender Fibrosierung bis hin zum Verschluss des gemeinsamen Ausführungsganges führen. Pathologische Veränderungen des Pankreas gehen daher häufig mit Symptomen einer Lebererkrankung einher, weshalb der Praktiker bei Pferden mit Anzeichen eines Leberschadens immer auch an eine Erkrankung des Pankreas denken sollte (Johnson et al. 2009). Im hier vorgestellten Fall konnten jedoch lediglich einzelne Abklatschmetastasen im Bereich der Leberkapsel nachgewiesen werden, während das Parenchym keine ausgeprägten Veränderungen zeigte. Dies erklärt die hier weitgehend physiologischen Leberwerte. Die bestehende Hypalbuminämie ist im vorliegenden Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf eine verminderte hepatische Synthese sondern auf die neoplastisch bedingte erhöhte Gefäßpermeabilität und einen damit einhergehenden Verlust in die Bauchhöhle zurückzuführen (Rendle et al. 2006).

Vergleichbar mit anderen Fällen (Barsnick et al. 2008, Carrick et al. 1992, Kerr et al. 1982) konnte auch bei dem hier vorgestellten Norwegerwallach ein anhaltendes, therapieresistentes Fieber beobachtet werden, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die hochgradige Polyserositis infolge der Neoplasie zurückzuführen ist. Darüber hinaus haben möglicherweise direkt vom Tumor freigesetzte Zytokine (Taylor et al. 2006) einen Beitrag zur Aufrechterhaltung der erhöhten Körpertemperatur geleistet.

Ebenso übereinstimmend mit weiteren Fallbeschreibungen (Barsnick et al. 2008, Carrick et al. 1992, Church et al. 1987, Johnson et al. 2009) konnte bei dem vorgestellten Tier eine Leukozytose und eine Neutrophilie beobachtet werden. Diese Befunde sind, ebenso wie das erhöhte Totalprotein als Ausdruck des hochgradigen Entzündungsprozesses anzusehen (Kraft et al. 2005 b, Kraft et al. 2005 c).

Zur weiteren Diagnostik wäre eine Bestimmung der Amylase- und Lipase-Aktivität im Serum oder in der Peritonealflüssigkeit möglich gewesen. Parry et al. bestimmten die Normwerte für diese Enzyme im Serum und der Peritonealflüssigkeit (1991). Allerdings existieren nach Kenntnis der Autoren beim Pferd keine Referenzwerte für diese Enzymaktivitäten bei tumorösen Pankreaserkrankungen und die Spezifität ist fraglich (Waite et al. 2006). So wird die Lipase auch aus Leberzellen freigesetzt (Grulke et al. 2003). Die Amylase kommt zudem in Niere (Waite et al. 2006) und Speicheldrüse (Grulke et al. 2003) vor und ist somit noch weniger spezifisch als die Lipase (Waite et al. 2006). Bei dem von Spanton et al. (2009) beschriebenen Fall eines Esels mit einem Adenokarzinom des Pankreas lagen die Lipase- und Amylasewerte in Blut und Peritonealflüssigkeit trotz ausgeprägter klinischer Symptome im Normbereich. Grulke et al. (2003) schlagen daher die Bestimmung des Trypsin-Wertes im Serum als zuverlässiges diagnostisches Kriterium bei Pankreaserkrankungen vor. Trypsin ist pankreasspezifisch und besitzt eine Schlüsselfunktion, indem es die organspezifische Enzymkaskade aktiviert. Erhöhte Trypsin-Werte im Serum können im Rahmen verschiedener pankreatischer Veränderungen, beispielsweise infolge einer vakuolären Degeneration der Drüsenzellen beobachtet werden (Grulke et al. 2003) und stellen einen hilfreichen Parameter zur Diagnosestellung einer Pankreatitis dar (Kraft 2005 a). Ihre Rolle bei tumorösen Erkrankungen des Pankreas ist jedoch noch nicht gesichert und es existieren bisher nur speziesspezifische Testmethoden für Hund und Katze (Kraft 2005 a).

Weiterhin können bildgebende Verfahren generell Hinweise auf ein abdominales neoplastisches Geschehen beim Pferd geben. Mittels transabdominaler oder transrektaler Sonografie können die primär oder sekundär betroffenen Organe häufig ermittelt werden. Auch wenn der Primärtumor nicht immer darstellbar ist, erhält man mittels Sonografie häufig Hinweise auf eine Neoplasie und kann weitere klinische Differenzialdiagnosen ausschließen. (Taylor et al. 2006). Der Nachweis des Primärtumors kann eventuell mittels Endoskopie gelingen. So wurde in einem Fall die Diagnose einer Pankreasneoplasie laparoskopisch bestätigt (Spanton et al. 2009). Auch eine gastroduodenale Endoskopie kann – wenn die innere Oberfläche des Pylorus und des proximalen Duodenums betroffen sind – die Diagnose einer Pankreasneoplasie liefern (Rendle et al. 2006). Durch eine Biopsie kann die Diagnose histopathologisch verifiziert werden.

## Fazit

Die klinischen Symptome und labordiagnostischen Veränderungen, welche durch Adenokarzinome des Pankreas beim Pferd hervorgerufen werden, sind zunächst häufig unspezifisch, wodurch die Erkrankung ante mortem eine diagnostische Herausforderung darstellt (Johnson et al. 2009). Im weiteren Verlauf sind die Symptome in großem Maße davon abhängig, welche Organe sekundär (durch Metastasen oder mechanische Belastung) vom neoplastischen Geschehen betroffen sind. Bildgebende Verfahren stellen wichtige diagnostische Hilfsmittel dar. So erhält man v.a. mittels Sonografie und Endoskopie häufig Hinweise auf eine Neoplasie im equinen Abdomen. Auch die Untersuchung der Aszitesflüssig-

keit kann wichtige Informationen über ein tumoröses Geschehen liefern, wenngleich beim Pferd deutlicher seltener Tumorzellen im Bauchpunktat zu finden sind als beim Kleintier (Hirschberger 2005) und die Unterscheidung zwischen Tumorzellen und aktivierten Mesothelzellen nicht immer eindeutig ist (LaCarrubba et al. 2006). Die Bestimmung des Trypsin-Wertes im Serum könnte einen Hinweis auf die Beteiligung des Pankreas geben, wobei die Unterscheidung zwischen einer entzündlichen und einer tumorösen Veränderung anhand dieses Laborwertes nicht möglich ist (Grulke et al. 2003) und bisher keine Testmethoden für Pferde existieren (Kraft 2005 a).

Da eine Beteiligung der Leber bei Erkrankungen des Pankreas häufig beobachtet werden kann, sollte der Praktiker bei Symptomen eines Leberschadens immer auch eine Erkrankung des Pankreas in Betracht ziehen (Johnson et al. 2009).

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. vet. Juliette Mallison für die Übersetzung der Zusammenfassung und der Bildunterschriften ins Englische. Die serologischen Untersuchungen wurden im Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität Gießen in Auftrag gegeben. Die zytologische Untersuchung des Bauchpunktats wurde im Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Universität Wien in Auftrag gegeben.

## Conflict of interest

Die Autoren erklären, dass keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder anderweitigen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.

## Literatur

Barsnick R., Huisinga M., Köhler K. und Fey K. (2008) Adenokarzinom des Pankreas bei einem Warmblutwallach. *Tierärztl. Prax.* 36 (G), 273-277

Brown C. M. und Collier M. A. (1983) Bladder diseases. in: *Current therapy in equine medicine*, Hrsg: Robinson N. E., WB Saunders Company, Philadelphia PA, 1. Auflage, S. 567-569

Brownlow M. A., Hutchins D. R. und Johnston K. G. (1982) Mesothelial cells of peritoneal fluid. *Equine Vet. J.* 14, 86-88

Carrick J. B., Morris D. D., Harmon B. G. und Fawzi M. (1992) Hematuria and weight loss in a mare with pancreatic adenocarcinoma, *Cornell Vet.* 82, 91-97

Chaffin M., Schmitz D. G., Brumbaugh G. W. und Hall D. G. (1992) Ultrasonographic characteristics of splenic and hepatic lymphosarcoma in three horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 743-747

Church S., West H. J. und Baker J. R. (1987) Two cases of pancreatic adenocarcinoma in horses. *Equine vet. J.* 19, 77-79

Cowell R. L., Tyler R. D., Clinkenbeard K. D. und MacAllister C. G. (1987) Collection and evaluation of equine peritoneal and pleural effusions. *Vet. Clin. North Am. Eq. Pract.* 3, 543-561

East L. M. und Savage C. J. (1998) Abdominal neoplasia (excluding urogenital tract). *Vet. clin. North Am. Equine Pract.* 14, 475-493

Fischer A. T., Spier S., Carlson G. P. und Hackett R. P. (1985) Neoplasia of the equine urinary bladder as a cause of hematuria. *J. Am. Vet. med. Assoc.* 186, 1294-1296

Grulke S., Deby-Dupont G., Cassart D., Gangl M., Caudron I., Lamy M. und Sertheyn D. (2003) Pancreatic Injury in Equine Acute Abdomen Evaluated by Plasma Trypsin Activity and Histopathology of Pancreatic Tissue. *Vet. Pathol.* 40, 8-13

Harps O., Brumhard J., Bartmann C. P. und Hinrichs U. (1996) Aszites infolge eines peritonealen Mesothelioms bei einem Pferd. *Tierärztl. Prax.* 24, 270-274

Hirschberger J. (2005) Körperhöhlenergüsse. in: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Hrsg: Kraft W. und Dürr U., Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, S. 241-248

Johnson P. J., Wiedmeyer C. E. und Messer N. T. (2009) Conditions of the equine pancreas. *Equine vet. Educ.* 21, 26-29

Kerr O. M., Pearson G. R. und Rice D. A. (1982) Pancreatic adenocarcinoma in a donkey. *Equine vet. J.* 14, 338-339

Kraft W. (2005 a) Exokrines Pankreas. in: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Hrsg: Kraft W. und Dürr U., Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, S. 170-176

Kraft W., Dürr U., Füll M., Bostedt H. und Heinritzi K. (2005 b) Hämatologie. in: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Hrsg: Kraft W. und Dürr U., Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, S. 49-92

Kraft W., Dürr U., Füll M., Bostedt H. und Heinritzi K. (2005 c) „Serum-Protein“ in: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Hrsg: Kraft W. und Dürr U., Schattauer Verlag, Stuttgart, 6. Auflage, S. 284-292

Kusewitt D. F. und Rush L. J. (2009) Neoplasien und Tumorbologie. in: *Pathologie der Haustiere*, Hrsg: McGavin M. D. und Zachary J. F., Verlag Urban und Fischer, München, 1. Auflage, S. 231 -274

LaCarrubba A. M., Johnson P. J., Whitney M. S., Miller M. A. und Latimer J. C. (2006) Hypoglycemia and tumor lysis syndrome associated with peritoneal mesothelioma in a horse. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 1018-1022

Mair T. (2002) Peritonitis. in: *Manual of equine Gastroenterology*, Hrsg: Mair T., Divers T., Ducharme N., WB Saunders, London, S. 322-330

Parry B. W. und Crisman M. V. (1991) Serum and peritoneal fluid amylase and lipase reference values in horses. *Equine Vet. J.* 23, 390-391

Priester W. A. (1974) „Data from Eleven United States and Canadian Colleges of Veterinary Medicine on Pancreatic Carcinoma in Domestic Animals“, *Cancer Res.* 34, 1372-1375

Rendle D. I., Hewetson M., Barron R. und Baily J. E. (2006) Tachypnoea and pleural effusion in a mare with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Vete. Rec.* 159, 356-359

Salomon F. V. (2005) „Anhangsdrüsen des Darms. in: *Anatomie für die Tiermedizin*, Hrsg: Salomon F. V., Geyer H., Gille U., Enke Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, S. 312-323

Schmitz R. R. und Grabner A. (2008) Differenzialdiagnose innerer Tumore beim Pferd mit besonderer Berücksichtigung der Zytologie von Körperhöhlenpunktaten. *Pferdeheilkunde* 24, 353-366

Spanton J. A., Mair T. S. und Krudewig C. (2009) Pancreatic adenocarcinoma in a donkey. Use of laparoscopy to aid the diagnostic. *Equine vet. Educ.* 21, 19-24

Taylor S. D., Pusterla N., Vaughan B., Whitcomb M. B. und Wilson W. D. (2006) Intestinal Neoplasia in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 1429-1436

Waite L. H., Cebra C. K., Tornquist S. J. und Löhr C. V. (2006) Panniculitis in a horse with peripancreatitis and pancreatic fibrosis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18, 405-408

Zicker S. C., Wilson D. und Medearis I. (1990) Differentiation between intra-abdominal neoplasms and abscesses in horses, using clinical and laboratory data: 40 cases (1973-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196, 1130-1134

Dr. Maike Stadler  
Tierärztliche Praxis für Pferde Dr. Thomas Buyle  
Frauenländerstr. 71  
71394 Kernen im Remstal  
m.stadler@pferdepraxis-buyle.de