

Granularzelltumor als Ursache chronischen Hustens bei einem Pferd

Antonia Ertelt¹, Agata Sulikowska² (gemeinsame Erstautorenschaft), Maike Huisinga³, Kernt Köhler³ und Kerstin Fey²

¹ Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin

² Klinik für Pferde, Innere Medizin, Justus Liebig Universität Gießen

³ Institut für Veterinär-Pathologie, Justus Liebig Universität Gießen

Zusammenfassung: Eine 6-jährige Warmblutstute wurde mit dem Verdacht auf eine chronisch obstruktive Bronchitis in der Gießener Klinik vorgestellt, da sie trotz staubarmer Haltung und Glukokortikoidgaben zunehmend Husten zeigte. Mittels Bronchoskopie ließ sich eine Zubildung im rechten Hauptbronchus darstellen. Bei der radiologischen Untersuchung der Lunge zeigten sich multiple, fokale Verschattungen auf dem gesamten Lungenfeld. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden ausschließlich in der rechten Lunge multiple, bis zu 40 mm im Durchmesser große, weiße, scharf begrenzte Umfangsvermehrungen von weich-elastischer Konsistenz festgestellt. In der pathologisch-histologische Untersuchung stellten sich die Umfangsvermehrungen als gut begrenzte, nicht gekapselte Knoten dar, welche im peribronchialen Gewebe ihren Ursprung nahmen und das umgebende Lungengewebe verdrängten oder sich in das Bronchiallumen vorwölbten. In den Lungenlymphknoten fanden sich neoplastische Zellen in den Sinusoiden. Die neoplastischen Zellen wiesen große Mengen eines stark granulierten Zytoplasmas auf. In der Luxol-Fast-Blue Färbung färbten sich die zytoplasmatischen Granula tief blau. Die Periodic-Acid-Schiff Reaktion (PAS-Reaktion) der Granula viel variabel aus. Der immunhistologische Nachweis von S100-Antigen und Vimentin verlief mit positivem Ergebnis, während GFAP nicht nachgewiesen werden konnte. Es wurde die Diagnose eines Granularzelltumors gestellt. Nach Kenntnis der Autorinnen liefert dieser Fall erstmals Anhaltspunkte für ein mögliches Metastasierungspotential, durch den Nachweis einer Tumorzellemboli in den regionären Lymphknoten.

Schlüsselwörter: Granularzelltumor / Lunge / Husten / chronisch / Pulmologie /

Granular cell tumor as a cause of chronic cough

A 6-year-old warmblood mare was presented at the equine clinic of the University in Giessen due to a suspected recurrent airway obstruction. Subsequently, the mare developed increased coughing despite low dust exposure and anti-inflammatory treatment with glucocorticoids. A bronchoscopy revealed a mass in the right main bronchus. On radiographs of the thorax multiple, focal soft tissue dense opacities over the entire lung field were visible. At necropsy multiple well-defined white soft-elastic masses up to 40 mm were detected in the right lung. On histology these masses were either located in the peribronchial tissue or expanded occasionally into the bronchial lumen. Neoplastic cells were seen in the masses but also in the sinusoids of the pulmonary lymph nodes. These neoplastic cells had numerous granules in the cytoplasm. Luxol-Fast-Blue stained these cytoplasmic granules deep blue. The PAS reaction of the granules was variable and the immunohistochemically detection of S100 antigen and vimentin were positive, while GFAP was not detected. Finally a diagnosis of a Granular cell tumor was made. To the knowledge of the authors, this is the first report on a granular cell tumor that was associated with tumor cell emboli in the regional lymph nodes.

Keywords: granular cell tumor / cough / lung / pulmonary / chronic

Zitation: Ertelt A., Sulikowska A., Huisinga M., Köhler K., Fey K. (2016) Ein Granularzelltumor als Ursache chronischen Hustens. Pferdeheilkunde 32, 323-328

Korrespondenz: Dr. Antonia Ertelt, Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin, E-Mail: antonia.ertelt@fu-berlin.de

Einleitung

Respiratorische Erkrankungen, die mit Husten einhergehen, begegnen dem Pferdepraktiker fast täglich. Häufig werden Infekte für die Symptomatik verantwortlich gemacht. Allerdings sind sogar bei den prädisponiert geltenden Rennpferden virale Infektionen nur selten nachweisbar. Noch seltener sind klinisch relevante bakterielle Infektionen für den Husten verantwortlich (Christley et al. 2001, Wood et al. 2005, Cardwell et al. 2013). Typisch wäre bei Virusinfektionen die zeitlich eng zusammenhängende Erkrankung mehrerer Pferde im Bestand bzw. der Nachweis einer Infektkette. Dagegen wird eine andauernde respiratorische Symptomatik bei Einzelpferden ganz überwiegend durch nicht-infektiös bedingte Entzündungen in den Atemwegen verursacht. Diese im englischen Sprachraum als Inflammatory Airway Disease (IAD) bzw. als Recurrent Airway Obstruction (RAO) bezeichneten Erkrankungen werden im Deutschen unter dem Begriff der

chronisch obstruktiven Bronchitis (COB) zusammengefasst. Bleibt der Husten, ein Leistungsmangel der anderweitig nicht erklärbar ist und/oder eine abdominal betonte Atmung, über mehrere Wochen bestehen, so kann die Verdachtsdiagnose COB regelmäßig mittels einer sorgfältigen klinischen Untersuchung gestellt werden. Ist dann aber ein Therapieversuch mit konsequenter Staubminderung in der Umgebung des Pferdes und eventuell medikamentöser Unterstützung erfolglos bzw. verschlechtert sich der Zustand sogar, so ist eine weitere Diagnostik indiziert.

Fallbericht

Anamnese

Eine 6-jährige Warmblutstute wurde aufgrund einer chronischen Hustenproblematik in der Klinik für Pferde der Univer-

sität Gießen, Innere Medizin, vorgestellt. Gehalten wurde die Stute im Offenstall auf Stroh. Die Fütterung erfolgte mit nassem Heu, Hafer, Gerste und Müsli. Genutzt wurde sie als Freizeitpferd. Eine vollständige Immunisierung gegen Tetanus und Influenza lag vor und die Entwurmung erfolgte regelmäßig. Der chronische trockene Husten bestand seit mehr als 5 Monaten. Anfangs zeigte sich der Husten nur beim Reiten, später auch ohne Belastung in der Box. Die Lunge war, laut haustierärztlicher Untersuchung, zu Beginn der Erkrankung auskultatorisch unauffällig. Aufgrund der Verdachtsdiagnose chronisch obstruktive Bronchitis (COB) erhielt die Stute zwei intramuskuläre Glukokortikoid Injektionen, woraufhin sich eine kurzzeitige Besserung einstellte.

Allgemeine Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich die Stute aufmerksam und in gutem Ernährungszustand. Die Pulsfrequenz betrug 44 Schläge/min, die Atemfrequenz 20 Züge/min und die Körpertemperatur 38,1°C. Die Maulschleimhaut war rosarot, feucht, glatt und glänzend mit einer kapillären Rückfüllzeit von weniger als zwei Sekunden. Die Schleimhaut in den Nüstern war rosarot und beidseitig mit einer geringen Menge seromukösen Sekrets verklebt. In der rechten Nüster zeigte sich eine geringgradige „Sekretrinne“ (depigmentierte



Abb. 1 Aufzweigung der Trachea in die Hauptbronchien. Die Kari-na ist geschwollen. Kaudal der Bifurcatio tracheae in der ersten Aufzweigung des rechten Hauptbronchus war eine Zubildung sichtbar, die das Lumen fast vollständig verlegt.
Bifurcation of the trachea in the main bronchi. The tracheal septum is swollen. Caudal of the tracheal septum in the first branching of the right main bronchus was an obvious tumor which almost sealed the bronchial lumen.

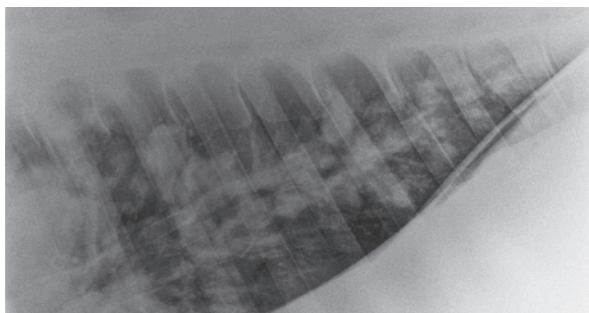


Abb. 2 Röntgenbild der Lunge im laterolateralen Strahlengang mit multiplen umschriebenen Verschattungen entlang der Bronchien.
Radiographic image of the lungs in latero-lateral projection with multiple circumscribed opacities along the bronchi.

Schleimhaut aufgrund eines chronischen Nasenausflusses). Das Allgemeinbefinden war ungestört.

Spezielle Untersuchung des Respirationsapparates

Die Stute zeigte eine geringgradige in- und expiratorische Dyspnoe und hustete spontan mehrmals anfallsartig. Bei der Auskultation der Trachea fiel ein geringgradig verschärftes inspiratorisches Atemgeräusch auf. Bei der Auskultation der Lunge war beidseits ein mittelgradig verschärftes inspiratorisches und expiratorisches Atemgeräusch wahrnehmbar.

Die in Ruhe durchgeführte arterielle Blutgasanalyse ergab eine hochgradige Gasaustauschstörung mit einer Alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz von 23,5 mmHg (paO_2 : 80,2 mmHg, $paCO_2$: 41,6 mmHg). Zur weiterführenden Untersuchung wurde die Stute für 10 Minuten an der Longe belastet. Sie zeigte bereits im Schritt mehrmals spontanen Husten. Im Trab verstärkte sich die Symptomatik. Bei der Lungenauskultation nach Belastung waren beidseits hochgradig in- und expiratorisch verschärfte Atemgeräusche und auch ein deutliches Rasseln zu auskultieren. Bei der endosko-

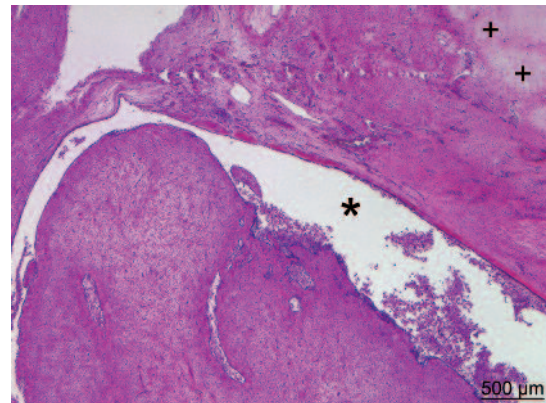


Abb. 3 Mikroskopie des Granularzelltumors, der in das Bronchiallumen (Stern) hinein wächst (Querschnitt) und Reste des Bronchialknorpels in der Bronchialwand (Kreuze); PAS-Färbung.
Microscopy of the granular cell tumor within the bronchial lumen (asterisk)(cross-section) and the remaining bronchial cartilage of the bronchial wall (crosses); PAS staining.

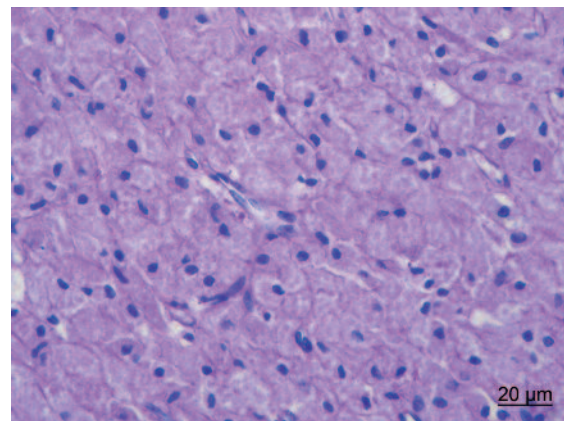


Abb. 4 Mikroskopisches Bild des Granularzelltumors mit zahlreichen, dicht gepackten Zellen mit feingranulärem Zytoplasma und exzentrischen Kernen; PAS-Färbung.
Microscopic image of the granular cell tumor with numerous, densely packed cells with finely granular cytoplasm and eccentric nuclei; PAS staining.

pischen Untersuchung fiel zunächst eine habituelle dorsale Verlagerung des weichen Gaumens auf (DDSP–Dorsal Displacement of the Soft Palate). In der Trachea waren vereinzelte, z.T. zusammenfließende Sekrefflocken (Menge 2/5) von seromuköser Konsistenz (Viskosität 3/5) zu sehen. Die Trachealschleimhaut war mittelgradig geschwollen und hochgradig gerötet. Insgesamt zeigte sich ein hochgradiger Hustenreiz. Kaudal der Bifurcatio tracheae in der ersten Aufzweigung des rechten Hauptbronchus war eine Zubildung sichtbar, welche das Bronchiallumen fast vollständig verschloss (Abb. 1). Die Oberfläche der Umfangsvermehrung stellte sich glatt, adspektorisch wie die sonstige Schleimhaut, dar. Für die zytologische Untersuchung wurde eine Gewebeprobe mittels Biopsiezange entnommen, welche anschließend auf einem Objektträger abgerollt wurde. Im zytologischen Ausstrich (May-Grünwald-Giemsa-Färbung) konnten lediglich physiologische Epithelzellen gesehen werden.

Um abzuklären, ob weitere Umfangsvermehrungen in der Lunge vorhanden waren, wurde eine röntgenologische Untersuchung des Thorax durchgeführt. Es zeigten sich multiple fokale Verschattungen, besonders im dorsokaudalen Lungenfeld (Abb. 2). Aufgrund der bronchoskopischen und radiologischen Befunde wurde der Verdacht auf ein Lungentumor

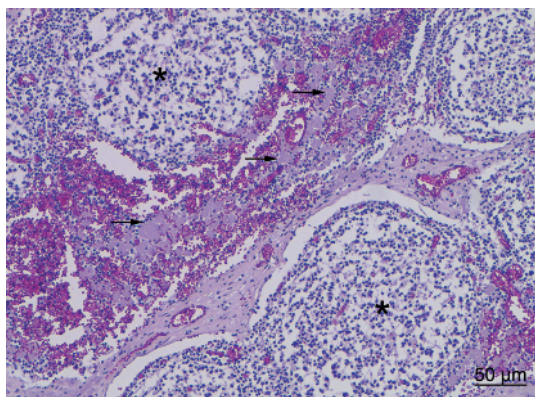


Abb. 5 Histologischer Schnitt eines Lymphknotens mit neoplastischen Zellen in den Sinusoiden (Pfeile), der Stern markiert einen Lymphfollikel; HE-Färbung.

Histological image of a lymph node with neoplastic cells in the sinusoids (arrows), the asterisk points to a lymph follicle; HE staining.

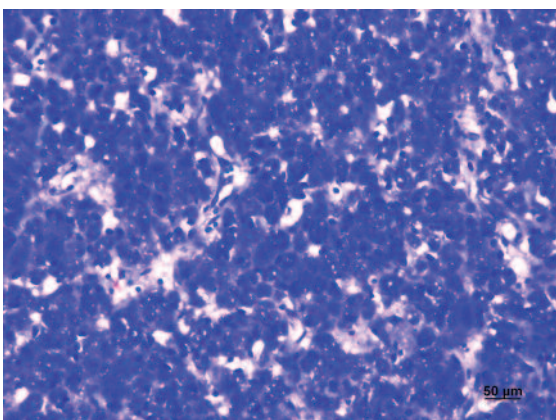


Abb. 6 Luxol-Fast-Blue positive (dunkelblau angefärbte) Granula im Zytoplasma der neoplastischen Zellen, die sich von den ebenfalls blau gefärbten Zellkernen abgrenzen lassen; Luxol-Fast-Blue -Färbung.

Luxol-Fast-Blue positive (dark blue colored) granules in the cytoplasm of neoplastic cells can be distinguished by the likewise blue stained nuclei; Luxol-Fast-Blue staining.

geäußert. Da Therapieveruche durch den Besitzer nicht erwünscht waren, wurde das Pferd euthanasiert. Eine Sektion wurde am darauffolgenden Tag durchgeführt.

Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden in der Lunge multiple, bis zu 40 mm im Durchmesser große, weiße, scharf begrenzte Umfangsvermehrungen von weich-elastischer Konsistenz festgestellt. Hierbei fiel auf, dass ausschließlich die rechte Lunge von Knoten durchsetzt war. Weiterhin zeigte die Lunge eine akute Stauung sowie ein akutes, diffuses, alveoläres Ödem. Die Lungenlymphknoten wie auch alle anderen Organe waren, abgesehen von einer tötungsbedingten akuten Stauung, makroskopisch ohne besonderen Befund. Insbesondere fand sich kein Hinweis auf weitere Umfangsvermehrungen, die als Primärtumor für die in der Lunge beobachteten Knoten in Frage kämen.

Die pathologisch-histologische Untersuchung wurde an formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbtem Gewebe durchgeführt. Hierbei stellten sich die in der Lunge beobachteten Umfangsvermehrungen

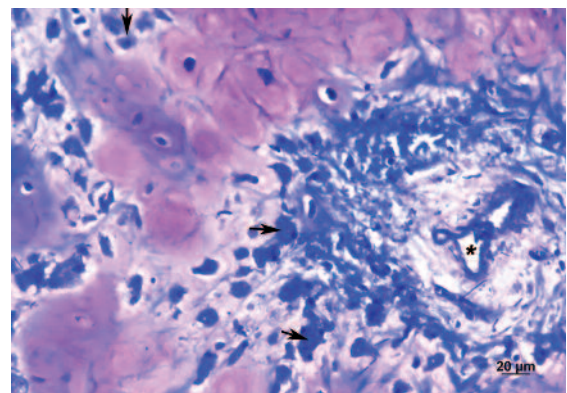


Abb. 7 Um den Bronchialknorpel (rosa) wachsende neoplastische Zellen (Pfeile); Gefäßlumen (Stern); Luxol-Färbung.

Neoplastic cells (arrows) around the bronchial cartilage (pink); the asterisk points to the vessel lumen; Luxol staining.

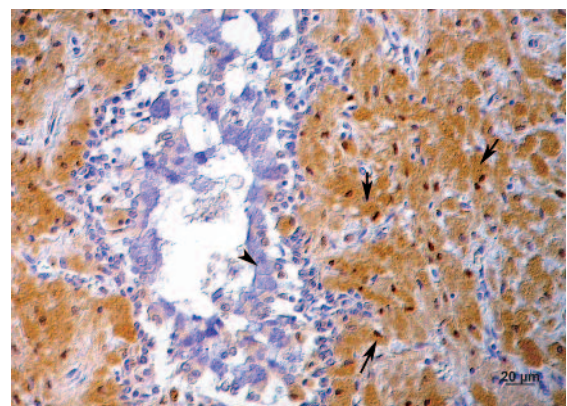


Abb. 8 Immunhistologischer Nachweis von S100-Antigen (goldbraun) in neoplastischen Zellen (Pfeile) mit angrenzenden, nicht markierten Bronchialepithelien (Pfeilspitze); Kaninchen anti-S100-Antigen, PAP, Papanicolaous Hämatoxylin als Gegenfärbung.

Immunohistochemically staining of S100 antigen (golden brown) in neoplastic cells (arrows) with adjacent unmarked bronchial epithelia (arrowhead); Rabbit anti-S100-antigen, PAP, Papanicolaou's hematoxylin counterstain.

gen als gut begrenzte, nicht bekapselte Knoten dar, welche im peribronchialen Gewebe ihren Ursprung nahmen und das umgebende Lungengewebe verdrängten oder sich in das Bronchiallumen vorwölbten (Abb. 3). Die neoplastischen Zellen waren in soliden Nestern angeordnet. Sie stellten sich polygonal dar und wiesen große Mengen eines stark granulierten Zytoplasmas sowie einen runden, exzentrisch gelegenen Kern auf (Abb. 4). Die Mitoserate war gering. In den Lungenlymphknoten fanden sich histologisch neoplastische Zellen in den Sinusoiden (Abb. 5). Die zytoplasmatischen Granula färbten sich mittels der Luxol-Fast-Blue Färbung tief blau (Abb. 6 und 7). Die Periodic-Acid-Schiff Reaktion (PAS-Reaktion) der Granula viel variabel aus. Der immunhistologische Nachweis von S100-Antigen (polyklonal; DakoCytomation; Hamburg) und Vimentin (Maus anti-Vimentin, Klon V9; DakoCytomation; Hamburg) verlief mit positivem Ergebnis, während GFAP (polyklonal; DakoCytomation; Hamburg) nicht nachgewiesen werden konnte. S100-positive Tumorzellen sind in Abbildung 8 dargestellt. Die zum Ausschluss eines Mastzellentumors durchgeführte Toluidin-Färbung und der immunhistologische Nachweis von Synaptophysin zum Ausschluss eines neuroendokrinen Tumors verliefen mit negativem Ergebnis.

Differentialdiagnosen

Als Primärtumore beim Pferd wurden vereinzelt Granularzelltumore (ehemals Granular-Zell-Myoblastoma), bronchiales Myxom, bronchoalveoläre Adenokarzinome, anaplastische bronchogene Karzinome, pulmonale Leiomyosarkome und pulmonale Chondrosarkome beschrieben (Nickels et al. 1980, Sweeney und Gillette 1989, van Rensburg et al. 1989, Anderson et al. 1992, Mair und Brown 1993, Scarratt und Crisman 1998, Davis und Rush 2013).

Diagnose

Die endoskopische Diagnose eines intrabronchial wachsenden Tumors mit röntgenologisch nachgewiesenen, multiplen weiteren Lokalisationen konnte bei der Stute pathologisch-anatomisch bestätigt werden. Dabei war ausschließlich die rechte Lunge betroffen. Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchungen und der Spezialfärbungen wurde ein Granularzelltumor nachgewiesen, der in die regionalen Lymphknoten metastasiert war. Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchungen und der Spezialfärbungen wurde ein Granularzelltumor diagnostiziert, bei dem eine Tumorzellembolie in die regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden konnte.

Diskussion

Primäre Lungentumore sind beim Pferd nur sehr selten zu beobachten. Die Häufigkeit primärer Lungentumoren ist deutlich geringer als die Inzidenz von Lungentumoren, die ihren Ursprung in einem anderen Organsystem haben (z.B. Ovar-tumor, Nierenkarzinom, Lymphosarkom) und sekundär in die Lunge metastasiert sind (Gehlen et al. 2006).

Die Granularzelltumore stellen gelegentlich einen Zufallsbefund dar. Dies beweisen Studien aus den 60iger und 70iger

Jahren, in denen die Lungen von insgesamt 240.000 Schlachtpferden untersucht worden sind. Hierbei wurden sieben Granularzelltumore diagnostiziert (Misdorp und Nauta van Gelder 1968, Parodi et al. 1974). In den meisten Fällen sind die Granularzelltumore benigne; von einer Metastasierung ist dementsprechend nicht auszugehen (Kelley et al. 1995). Granularzelltumore zeigen keine Rasse- oder Geschlechtsprädisposition, obwohl Pusterla und Mitarbeiter (2003) in ihrem Fallbericht von einer Prädisposition bei weiblichen Tieren ausgehen. Der Großteil der Granularzelltumore ist multinodulär und tritt unilateral auf (Parker et al. 1979, Turk und Breeze 1981). Die klinische Symptomatik bei Pferden mit Granularzelltumoren umfasst in vielen Fällen Husten aber nur selten eine Dyspnoe (Goodchild et al. 1997). Die Tumore wachsen in das Bronchiallumen und führen so zu deren Obstruktion. Das Besondere an dieser Tumorform für den Praktiker besteht darin, dass nicht selten einer der intrabronchialen Tumore endoskopisch erkennbar ist. Die definitive Diagnose erfordert eine Biopsie bzw. erfolgt meist post mortem. Um einen Lungentumor abzuklären und insbesondere um zu unterscheiden, ob es sich um eine einzelne Umfangsvermehrung oder multiple Knoten handelt, ist oft das Röntgen des Thorax hilfreich. Ein dem multiplen Granularzelltumor ähnliches röntgenologisches Bild kann die selten diagnostizierte equine multinoduläre Fibrose (EMPF) zeigen. Diese Erkrankung wird ätiologisch u.a. mit der in unserer Pferdepopulation weit verbreiteten EHV 5 Infektion in Verbindung gebracht (Williams et al. 2013, Robinson et al. 2007). Auch eine granulomatöse bzw. abszedierende Pneumonie kann mit einem ähnlichen röntgenologischen Muster einhergehen. Pleuranahe Veränderungen lassen sich auch durch sonographische Untersuchungen nachweisen und sollten bei entsprechender Klinik Anlass zur Biopsie geben.

Die insgesamt sehr seltenen Granularzelltumore treten beim Pferd meist als multiple Neoplasien auf. In den bisher beschriebenen 28 Fällen zeigten 24 multiple Veränderungen und nur vier Pferde einen einzelnen Granularzelltumor. Des Weiteren treten Granularzelltumore eher unilateral als bilateral auf. So zeigten 11/28 Pferden eine Erkrankung der linken Lungenhälfte, 14/28 Pferde eine Erkrankung der rechten Lungenhälfte und 3/28 Pferden ein beidseitiges Vorkommen (Misdorp und Nauta van Gelder 1968, Parker et al. 1979, Nickels et al. 1980, Turk und Breeze 1981, Sweeney und Gillette 1989, Bouchard et al. 1995, Kelley et al. 1995, Sutton und Coleman 1995, Dungworth 1993, Scarratt und Crisman 1998, Facemire et al. 2000, Kakawa et al. 2001, Pusterla et al. 2003).

Im vorliegenden Fall war ausschließlich die rechte Lunge betroffen. Es handelte sich um eine 6-jährige Stute, was einen weiteren Hinweis liefert, dass eventuell eine Prädisposition für weibliche Tiere vorliegt, wie es auch von Pusterla et al. (2003) nahegelegt wird. Das Alter der Tiere in anderen Studien lag im Durchschnitt bei 13 Jahren (zwischen 6–20 Jahren) (Misdorp und Nauta van Gelder 1968, Parker et al. 1979, Nickels et al. 1980, Turk und Breeze 1981, Sweeney und Gillette 1989, Bouchard et al. 1995, Kelley et al. 1995, Sutton und Coleman 1995, Dungworth 1993, Scarratt und Crisman 1998, Facemire et al. 2000, Kakawa et al. 2001, Pusterla et al. 2003).

Die Tumore waren bis zu 40mm groß. Die klinische Symptomatik lässt sich dadurch erklären, dass das Lumen großer

Bronchien verlegt wurde, wie bereits in anderen Fallberichten beschrieben (Nickels et al. 1980, Turk und Breeze 1981, Kelley et al. 1995).

Seinen Namen hat der Granularzelltumor seinem typischen, fein granulierten, eosinophilen Zytoplasma zu verdanken. Die neoplastischen Zellen stellten sich polygonal mit einem runden, exzentrisch gelegenen Kern dar. In anderen Fallberichten wurden die Tumorzellen als rund beschrieben mit nur teilweise randständigen Kernen oder ausschließlich zentral gelegenen Zellkernen (Kelley et al. 1995, Kagawa et al. 2001). Die Mitoserate im eigenen Fall wurde als gering eingestuft, wohingegen von anderen Autoren keine Mitosen gesehen wurden (Kelley et al. 1995, Kagawa et al. 2001). Außergewöhnlich war das Vorkommen neoplastischer Zellen in den Sinusoiden der Lungenlymphknoten – nach Kenntnis der Autoren ist dies beim Pferd hier erstmals beschrieben. Da eine Tumorzellemboli eine Metastasierung zur Folge haben kann und dies ein Malignitätskriterium darstellt, muss angenommen werden, dass auch bei Pferden, wie in der Humanmedizin, maligne und benigne Granularzelltumore vorkommen.

Die Histogenese der Granularzelltumore konnte erst in den letzten Jahren geklärt werden. Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass sich die Tumorzellen aus Histiozyten oder primitiven, mesenchymalen Zellen bzw. quergestreiften Muskelzellen entwickelten (Abenoza und Sibley 1987, Alvarez-Fernandez et al. 1987, Sweeney und Gillette 1989, Rodriguez et al. 1992). Im Folgenden setzte sich die Erkenntnis durch, dass equine Granularzelltumore neuroektodermaler Abstammung sind und vermutlich von den Schwann-Zellen des peribronchialen Gewebes ausgehen (Kelley et al. 1995). Bei der Schwann-Zelle handelt es sich um eine spezielle Form einer Gliazelle mit ektodermalem Ursprung. Schwann-Zellen bilden im peripheren Nervensystem die Myelinscheiden der markhaltigen Nervenfasern und hüllen mit ihrem Zytoplasma die marklosen Nervenfasern ein (Kirschbaum 2008). Neueste Untersuchungen in der Humanmedizin vermuten eine endomesenchymale Herkunft und unterscheiden in benigne und potentiell maligne Granularzelltumore (Gurzu et al. 2015). Ob eine derartige Histogenese auch bei den equinen Granularzelltumoren vorliegen kann, wurde noch nicht abgeklärt.

Die immunhistologische Reaktion mit S100-Antigen und Vimentin war im eigenen Fall positiv, ebenso wie von Kelley et al. (1995) und Kagawa et al. (2001) beschrieben. Die Proteine der Multigen-Familie S-100 sind Calcium-bindende Eiweiße mit einer Vielzahl von zellulären Funktionen (z.B. Phosphorylierungen). S-100 Antigene treten in Zellen mesenchymalen und neuroektodermalen Ursprungs auf. In der histopathologischen Diagnostik werden S-100-Antikörper eingesetzt, um bestimmte Tumorzellen, die typischerweise S-100-positiv sind (z.B. chondroide Tumoren, Gliome, Schwannome, Melanome, Granularzelltumore) immunhistochemisch von S-100-negativen Tumoren abzugrenzen (Schmitt und Bacchi 1989). Der S100-Antigen Nachweis spricht somit für einen neuroektodermalen Ursprung der Tumorzellen (Ordonez 1999). Vimentin ist ein Typ 3-Intermediärfilament aus der Gruppe der Desmine und damit ein Element des Zytoskeletts der Wirbeltiere. Es kommt im Zytoplasma (teilweise auch im Nucleolus) aller Zellen mesenchymaler Herkunft (z.B. Fibroblasten, Endothelzellen, glatte Muskelzellen) vor. In der Pathologie wird Vimentin als genereller Marker für mesenchymale Weichgewebstumoren verwendet (Franke et al. 1978, Filie et al. 1996).

Der hier präsentierte Fall wies, im Gegensatz zu anderen Fallberichten, keine GFAP-Expression der Tumorzellen auf (Kelley et al. 1995, Kagawa et al. 2001). GFAP (saures Glia-Fibrillenprotein) ist ein im Zytoplasma vorkommendes Protein, das zu den Intermediärfilamenten vom Typ III gehört. Man findet es vor allem in den Astrozyten und Ependymzellen des ZNS, aber in geringerer Konzentration auch in zahlreichen anderen Zelltypen außerhalb des Nervensystems. Es wird vermutet, dass es sich bei GFAP-positiven Granularzelltumoren um weniger differenzierte, nicht myelinisierte Schwannzellen handelt (Boutry et al. 1992). Die Variabilität in den immunhistochemischen Reaktionen der Granularzelltumore wird zum einen durch die verwendeten Antikörper und Techniken und zum anderen durch eine Heterogenität der Tumore diskutiert (Meuten 2002).

Zwei chirurgische Verfahren zur Therapie von Granularzelltumoren wurden in der Literatur beim Pferd beschrieben. Zum einen eine transendoskopische Elektrochirurgie (Ohnesorge et al. 2002) und zum anderen eine partielle Lungenresektion, die die Eröffnung des Brustraumes erfordert (Facemire et al. 2000). Im vorliegenden Fall wäre eine transendoskopische Elektrochirurgie nur mit begrenztem Erfolg bzw. palliativ durchführbar gewesen, da mehrere weitere Tumore im kaudalen rechten Lungenfeld auftraten. Eine partielle Lungenresektion kam für die Besitzer nicht in Betracht.

Literatur

- Abenoza P. und Sibley R. K. (1987) Granular cell myoma and Schwannoma: fine structural and immunohistochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 11, 19-28
- Alvarez-Fernandez E. und Cerretero-Albinana L. (1987) Bronchial granular cell tumor: presentation of three cases with tissue culture and ultrastructural study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 111, 1065-1069
- Anderson J. D., Leonard J. M., Zeliff J. A., Garman R. H. (1992) Primary pulmonary neoplasm in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 1399-1401
- Bouchard P. R., Fortna C. H., Rowland P. H., Lewis R. M. (1995) An immunohistochemical study of three equine pulmonary granular cell tumors. *Vet. Pathol.* 32, 730-734
- Boutry J. M., Hauw J. J., Gansmüller A., Di-Bert N., Pouchelet M., Baron-Van Evercooren A. (1992) Establishment and Characterization of a Mouse Schwann Cell Line Which Produces Myelin In Vivo. *J. Neurosci. Res.* 32, 15-26
- Cardwell J. M., Smith K. C., Wood J. L., Newton J. R. (2013) A longitudinal study of respiratory infections in British National Hunt racehorses. *Vet Rec.* 172(24), 637
- Christley R. M., Hodgson D. R., Rose R. J., Wood D. J. L., Reids S. W., Whittier K. G., Hodgson J. L. (2001) A case-control study of respiratory disease in Thoroughbred racehorses in Sydney, Australia. *Equine Vet. J.* 33, 256-264
- Davis E. G., Rush B. R. (2013) Diagnostic challenges: Equine thoracic neoplasia. *Equine Vet. Educ.* 25, 96-107
- Dungworth D. L. (1993) The respiratory system. In: *Pathology of Domestic Animals*, 4th ed (Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, eds). Academic Press, San Diego, CA, 539-699
- Facemire P. R., Chilcoat C. D., Sojka J. E., Adams S. B., Irizarry A. R., Weirich W. E., Morisset S. S., Dutweiler V. A. (2000) Treatment of granular cell tumor via complete right lung resection in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 1522-1525
- Filie A. C., Lage J. M., Azumi N. (1996) Immunoreactivity of S100 protein, alpha-1-antitrypsin, and CD68 in adult and congenital granular cell tumors. *Mod. Pathol.* 9, 888-92
- Franke W. W., Schmid E., Osborn M., Weber K. (1978) Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 75, 5034-5038

- Gehlen H., Beineke A., Venner M., Deegen E., Stadler P., Ohnesorge B. (2006) Diagnostik bei primären Lungentumoren des Pferdes. *Pferdeheilkunde* 22, 115-122
- Goodchild L. M., Dart A. J., Collins M. B., Hodgson D. R. (1997) Granular cell tumour in the bronchus of a horse. *Aust. Vet. J.* 75, 16-18
- Gurzu S., Ciortea D., Tamasi A., Golea M., Bodi A., Sahlean D. I., Kovacs A., Jung I. (2015) The immunohistochemical profile of granular cell (Abrikossoff) tumor suggests an endomesenchymal origin. *Arch. Dermatol. Res.* 307, 151-157
- Kagawa Y., Hirayama K., Tagami M., Tsunodab N., Yoshino T., Matsui T., Furuokac H., Taniyama H. (2001) Immunohistochemical analysis of equine pulmonary granular cell tumours. *J. Comp. Pathol.* 124, 122-127
- Kelley L. C., Hill J. E., Hafner S., Wortham K. J. (1995) Spontaneous equine pulmonary granular cell tumors: morphologic, histochemical and immunohistochemical characterization. *Vet. Path.* 32, 101-106
- Kirschbaum C. (2008) *Biopsychologie von A bis Z*. Springer-Lehrbuch, ISBN 3-540-39603-9, 254
- Mair T. S., Brown P. J. (1993) Clinical and pathological features of thoracic neoplasia in the horse. *Equine Vet. J.* 25, 220-223
- Meuten D. J. (2002) *Tumors in Domestic Animals*. Granular cell tumor (Granular cell myoplastoma). 4. Edition, Iowa State Press, Iowa, 361-362
- Misdorp W., Nauta van Gelder H. L. (1968) Granular-cell myoblastoma in the horse. A report of 4 cases. *Pathol. Vet.* 5, 385-394
- Nickels F. A., Brown C. M., Breeze R. G. (1980) Equine granular cell tumor. *Mod. Vet. Pract.* 61, 593-596
- Ohnesorge B., Gehlen H., Wohlsein P. (2002) Transendoscopic Electrosurgery of an Equine Pulmonary Granular Cell Tumor. *Vet. Surg.* 31, 375-378
- Ordonez N. G. (1999) Granular cell tumor: a review and update. *Adv. Anat. Pathol.* 6, 186-203
- Parker G. A., Novilla M. N., Brown A. C., Flor W. J., Steadham M. A. (1979) Granular cell tumor (myoblastoma) in the lung of a horse. *J. Comp. Pathol.* 9, 421-430
- Parodi A. L., Tassin P., Rigoulet J. (1974) Myoblastome a cellules granuleuses. Trois nouvelles observations a localisation pulmonaire chez le cheval. *Recueil de médecine vétérinaire* 150, 489-494.
- Pusterla N., Norris A. J., Stacy B. A., Smith P., Fielding C. L., Moore P. F., Watson J. L. (2003) Granular cell tumours in the lungs of three horses. *Vet. Rec.* 153, 530-532
- Robinson N. E., Derksen F., Scott M. A., Uhal B. D., Li X., Youssef S. A., Bolin S. R. (2007) Equine multinodular pulmonary fibrosis: a newly recognized herpesvirus-associated fibrotic lung disease. *Vet. Pathol.* 44, 849-862
- Rodriguez A., Pena L., Flores J. M., Gonzalez M., Castano M. (1992) Immunocytochemical study of the diffuse neuroendocrine system cell in equine lungs. *Anat. Histol. Embryo* 21, 136-145
- Scarratt W. K., Crisman M. V. (1998) Neoplasia of the respiratory tract. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 14, 451-473
- Schmitt F. C., Bacchi C. E. (1989) S-100 protein: Is it useful as a tumour marker in diagnostic immunocytochemistry? *Histopathol.* 15, 281-288
- Sutton R. H., Coleman G. T. (1995) A pulmonary granular cell tumour with associated hypertrophic osteopathy in a horse. *New Zeal. Vet. J.* 43, 123
- Sweeney C. R., Gillette D. M. (1989) Thoracic neoplasia in equids: 35 cases (1967-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195, 374-377
- Turk M. A. M., Breeze R. G. (1981) Histochemical and ultrastructural features of an equine pulmonary granular cell tumor (myoblastoma). *J. Comp. Pathol.* 91, 471-481
- van Rensburg I. B., Stadler P., Soley J. (1989) Bronchio-alveolar adenocarcinoma in a horse. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 60, 212-214
- Williams K. J., Robinson E., Lim A., Brandenberger C., Maes R., Behan A., Bolin S. R. (2013) Experimental Induction of Pulmonary Fibrosis in Horses with the Gammaherpesvirus Equine Herpesvirus 5. *Plos one* 8(10) e77754
- Wood D. J. L., Newton J. R., Chanter N., Mumford J. A. (2005) Association between respiratory disease and bacterial and viral infections in British racehorses. *J. Clin. Microbiol.* 43, 120-126