

# „Triton-Tumor“ bei einem Haflinger – Fallbericht, Histologie und Therapie

Antje Dressel<sup>1</sup>, Hagen Simon<sup>1</sup>, Marcel Suchowski<sup>2</sup> und Kristin Müller<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tierarztpraxis Hagen Simon, Frankenberg

<sup>2</sup> Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig

**Zusammenfassung:** Ein 20-jährigen Haflinger Wallach wurde mit jeweils einer kindskopfgroßen Neubildung kraniomedial an beiden Oberschenkeln vorgestellt. Anhand der Morphologie und Prädisloktionsstellen bestand zunächst klinisch der Verdacht auf equine Sarkoide. Die Behandlung erfolgte im dargestellten Fall aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums durch chirurgische Exzision der Umfangsvermehrungen unter Allgemeinanästhesie. Bei der anschließenden histologischen Untersuchung nach routinemäßiger Aufarbeitung repräsentativer Lokalisationen konnten lichtmikroskopisch am H.-E.-gefärbten Schnittpräparat mehrere verschiedene Neoplasien als Anteile der klinisch sichtbaren Umfangsvermehrungen differenziert werden. Bei diesem Patienten wurde medial im Bereich des rechten Oberschenkels unter anderem eine Neubildung diagnostiziert, deren Histomorphologie analog zu malignen Triton-Tumoren beim Menschen erschien. Dabei handelt es sich um sehr schnell wachsende, maligne Nervenscheidentumoren peripherer Nerven mit rhabdomyoblastischer Differenzierung. Zum Ausschluss anderer mesenchymaler Neoplasien (u. a. Rhabdomyosarkom oder ulzeriertes equines Sarkoid) erfolgte eine immunhistologische Charakterisierung der neoplastischen Zellen hinsichtlich der Expression von S-100-Protein, saurem Gliafaserprotein (Glial Fibrillary Acidic Protein, kurz GFAP) und Desmin. Sowohl die spindeligen als auch die rhabdomyoblastischen Tumorzellen zeigten eine mittel- bis hochgradige diffus intrazytoplasmatische Expression von S-100-Protein, jedoch keine Expression von Desmin und GFAP. Die immunhistologischen Ergebnisse bestätigten somit die Verdachtsdiagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors mit rhabdomyoblastischer Differenzierung. Nach Recherche der Literatur handelt es sich hierbei um die Erstbeschreibung eines derartigen Triton-Tumors beim Pferd. Bezüglich einer spezifischen Therapie und Prognose sind für diese Tierart bisher keine Daten bekannt. Im Anschluss an die chirurgische Exzision erfolgte eine adjuvante Behandlung mit Autovakzinen, wonach in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren kein Rezidiv auftrat.

**Schlüsselwörter:** Pferd, Hauttumor, maligner Triton-Tumor, maligner peripherer Nervenscheidentumor, mPNST, Neurofibrosarkom, Fibropapillom, Onkologie

## „Triton tumor“ in a Haflinger – case report, histology, therapy

A 20-year-old Haflinger gelding was submitted with a history of neoplasms as big as a child's head located craniomedial at both thighs. Due to the morphology and predilection sites, initially there was the clinical suspicion of equine sarcoids. Because of advanced tumor growth the treatment consisted in surgical excision under general anesthesia. In the present case representative sites of neoplasia were embedded in paraffin and then assessed by light microscope at the H.-E.-stained cut. In the course of histological examination after routine processing multiple neoplasms composing the clinical visible proliferation medial on the right thigh could be identified. In this patient, among other things, a tissue formation was diagnosed, whose histomorphology appeared similar to malignant Triton tumors in humans. These kind of neoplasia are very fast-growing, malignant nerve sheath tumors of peripheral nerves with rhabdomyoblastic differentiation. An immunohistological characterization was done to exclude other mesenchymal tumors (e.g. rhabdomyosarcoma or ulcerated equine sarcoid). The neoplastic cells were checked on a possible expression of S-100-protein, glial fibrillary acidic protein, (GFAP) and desmin. Both, the spindle and the rhabdomyoblastic tumor cells, showed an moderate to high-grade intracytoplasmic expression of S-100-protein. However, an expression of Desmin and GFAP could not be evidenced. The immunohistological result confirmed the suspected diagnosis of a malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. To the authors knowledge this is the first description of such a Triton tumor in the horse. So far, there is no data regarding the specific therapy and prognosis in this species. The treatment included surgical excision and subsequent adjuvant therapy with autogenous vaccines. In a period of two years no recurrence in the case has been observed.

**Keywords:** horse, skin tumor, malignant Triton tumor, malignant peripheral nerve sheath tumor, mPNST, neurofibrosarcoma, fibropapilloma, oncology

**Zitation:** Dressel A., Simon H., Suchowski M., Müller K. (2017) „Triton-Tumor“ bei einem Haflinger – Fallbericht, Histologie, Therapie. Pferdeheilkunde 33, 242-248; DOI 10.21836/PEM20170304

**Korrespondenz:** Antje Dressel, Tierarztpraxis Hagen Simon, Mühlbacher Str. 8, 09669 Frankenberg; E-Mail: anschd@t-online.de

## Einleitung

Hauttumore treten beim Pferd häufig in Form von equinen Sarkoiden auf. Einige Autoren geben an, dass diese ca. 90% aller Hauttumoren beim Pferd darstellen (Marti et al. 1993) und ihre Prävalenz innerhalb der Population bis 1% beträgt (Gerber 1989). Equine Sarkoide werden aufgrund ihrer Vielgestaltigkeit morphologisch in verschiedene Typen unterteilt (Hamann und Grabner 2005). Wegen des häufigen Auftretens dieser Tumore sowie infolge des Vorkommens an bekannten Prädisloktionsstellen neigen Praktiker möglicherweise zu einer vorschnellen makroskopischen Diagnose.

Der vorliegende Fall eines malignen peripheren Nervenscheidentumors mit rhabdomyoblastischer Differenzierung zeigt jedoch, dass nur mittels histopathologischer Untersuchung eine sichere Tumorklassifikation erfolgen kann.

Maligne periphere Nervenscheidentumore (mPNST) machen in der Humanmedizin etwa fünf bis zehn Prozent aller Weichteilsarkome aus (Weiss und Goldblum 2008). Der Anteil maligner Triton-Tumore beträgt dabei etwa fünf Prozent aller mPNST (Brooks 1999). Diese sehr seltenen, aggressiven Tumore sind sowohl durch die Anwesenheit maligner

Schwanzzellen, als auch maligner Rhabdomyoblasten gekennzeichnet und werden als maligne periphere Nervenscheidentumore mit rhabdomyosarkomatöser Differenzierung klassifiziert (Stasik und Tawfik 2006). Beim Menschen gibt es seit der Erstbeschreibung durch Masson und Martin 1937 weltweit nur 150 Fallberichte (Diem et al. 2011). In der Veterinärmedizin wird die „rhabdomyoblastische“ Differenzierung bei mPNST als gelegentlich auftretend beschrieben (Koestner et al. 1999), eine Fallbeschreibung beim Pferd gibt es jedoch nach Wissen der Autoren nicht.

## Fallbericht

### Anamnese

Ende Juli 2014 wurde der 20 Jahre alte Haflinger-Wallach „Felix“ vorgestellt. Vorberichtlich hatte er seit mehreren Jahren multiple Umfangsvermehrungen unterschiedlicher Ausprägung am Präputium und kranio-medial am linken Oberschenkel. Die beschriebenen Veränderungen waren teilweise gestielt, teilweise flächig ausgebildet. In einigen Arealen stellte sich eine blumenkohlartig aufgeworfene Oberfläche mit Ulzerationen und serozellulären Krusten dar. Die Größe der Neubildungen variierte von walnuss- bis kindskopf groß.

Anhand der Morphologie bestand klinisch der Verdacht auf Equine Sarkoide. Wir empfahlen aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums die chirurgische Exzision und histopathologische Untersuchung der Umfangsvermehrungen, zu welcher sich die Besitzer jedoch zunächst nicht entschließen konnten. Der Haflinger „Felix“ wies zu diesem Zeitpunkt einen guten Allgemeinzustand auf und zeigte keine offensichtlichen Beeinträchtigungen durch die Hautveränderungen. Der Ernährungszustand war mit einem Body Condition Score (BCS) 5 von 9 nach Henneke et al. (1983) als optimal einzustufen.

### Klinische Untersuchung

Die erneute Vorstellung von „Felix“ erfolgte im März 2015. Inzwischen hatte sich die Größe der gestielten Umfangsvermehrung kranio-medial am linken Oberschenkel nahezu verdoppelt. Des Weiteren war kontralateral am rechten Oberschenkel eine ebenfalls etwa kindskopf große, blumenkohlartige und oberflächlich ulzerierte Neubildung entstanden (Abb. 1). Diese Umfangsvermehrung hatte eine großflächige Basis und zeigte eine mittelgradige serös-blutige Sekretion. Im Bereich des Präputiums befanden sich weitere knotige Hautveränderungen, deren Umfang von haselnuss- bis hühnereigröß variierte.

Zusätzlich wies der Haflinger-Wallach eine perforierende Hornhautverletzung des linken Auges mit eitrigem Augenausfluss auf, die mit einem Hypopyon vergesellschaftet war. Bei genauer Betrachtung stellten sich zwei stecknadelkopf große Neoplasien auf der Konjunktiva des Oberlides im nasalen Augenwinkel dar. Es lag die Vermutung nahe, dass sich „Felix“ die Hornhautläsion infolge von Juckreiz durch Automutilation aufgrund der Umfangsvermehrungen zugezogen hatte.

Der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten hatte sich deutlich verschlechtert. „Felix“ wies einen Body Condition

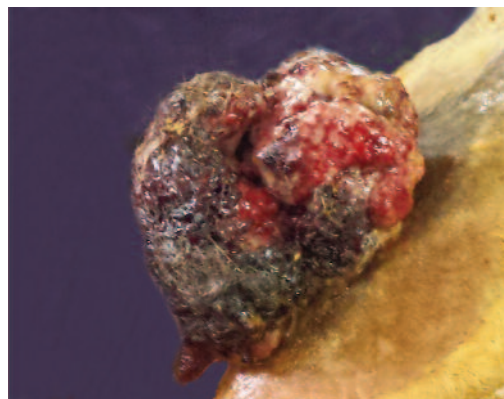
Score (BCS) 3 von 9 auf. Die hämatologische Untersuchung ergab eine geringgradige Anämie. Des Weiteren fanden sich Hinweise auf ein chronisches Entzündungsgeschehen mit geringgradiger Leukozytose, Monozytose und Neutrophilie.

### Chirurgische Behandlung

Mangels sinnvoller alternativer Therapie-Optionen willigten die Besitzer von Felix in die chirurgische Exzision unter Allgemeinanästhesie als Ultima Ratio ein.

Der Haflinger erhielt als Prämedikation i.v. 15 mg/kg KG Sulfadoxin-Trimethoprim-Kombination und 6 mg/kg KG Phenylbutazon. Nachfolgend wurde er mit 0,08 mg/kg KG Romifidinhydrochlorid i.v. sediert. Zur Narkoseeinleitung wurden 3 mg/kg KG Ketaminhydrochlorid und 0,06 mg/kg KG Diazepam i.v. appliziert. Nach Intubation erfolgte die Aufrechterhaltung mittels Isofluran-Inhalationsnarkose. Perioperativ erhielt „Felix“ eine Infusion mit 3 Liter 0,9%iger NaCl-Lösung. Die Operation erfolgte in Rückenlage und dauerte 70 min. Die Aufwachphase in einer vollgummierten Narkosebox verlief ohne Besonderheiten.

Die Neubildungen wurden, soweit klinisch beurteilbar, in toto chirurgisch entfernt und einzelne Gefäße mit resorbierbarem Nahtmaterial (PGA 2 metric) ligiert. Die gestielte Umfangsvermehrung kranio-medial am linken Oberschenkel wog 1,0 kg und hatte einen Durchmesser von 17 cm. Sie konnte vollständig reseziert und die Operationswunde mittels Hautnaht durch nicht-resorbierbares Nahtmaterial (Polyester 3,5 metric) adaptiert werden. Die ulzerierte Neubildung am rechten Oberschenkel wies ein Gewicht von 1,2 kg und einen Durchmesser von 19 cm auf. Sie konnte makroskopisch nicht eindeutig vom gesunden Gewebe abgegrenzt und daher nur unvollständig entfernt werden. Ein derber Strang des veränderten Gewebes setzte sich in der Unterhaut in Richtung Präputium und rechten Schenkelspalt fort. Die Hautnaht mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial (Polyester 5 metric) erfolgte unter starker Zugbelastung. Somit bestand die hohe Gefahr



**Abb. 1** Haflinger Wallach „Felix“, Operations-Situs: etwa kindskopf große, blumenkohlartige, oberflächlich ulzerierte Neubildung medial am rechten Oberschenkel mit großflächiger Basis und mittelgradiger serös-blutiger Sekretion; die Neubildung kontralateral am linken Oberschenkel wurde bereits chirurgisch entfernt.

*Haflinger gelding "Felix", surgical site: operation-situs: superficially ulcerated, cauliflower-like formation as big as a child's head medially on the right thigh with a wide base and moderate serous-bloody secretion; the neoplasm contralaterally to the left thigh has already been surgically removed.*

einer Nahtdehiszenz. Auf eine Verschiebeplastik wurde in Anbetracht der Hautveränderungen des angrenzenden Gewebes verzichtet. Des Weiteren erfolgte die Ligatur einer annähernd hühnereigroßen, derben, gestielten Umfangsvermehrung mit intakter Hautoberfläche am Präputium durch einen Elastratorring. Die übrigen kleineren knotigen Hautveränderungen wurden vorerst belassen. Im Bereich der veränderten Konjunktiva des Oberlides am linken Auge erfolgte die Entfernung der Umfangsvermehrungen durch stumpfe Präparation.

Nach eingehender makroskopischer Beurteilung der Resektate wurden repräsentative Teile der Neubildungen des linken und rechten Oberschenkels, sowie des linken lateralen Augenwinkels in 10%-igem Formalin fixiert und zur histopathologischen Untersuchung an das Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig eingesandt. Da der Verdacht auf equine Sarkoide nahelag, erfolgte zeitgleich eine Weiterleitung von Gewebeproben in 0,9%-iger NaCl-Lösung an das Labor Dr. Felgenträger & Co. in Dessau-Roßlau zur Herstellung einer Autovakzine.

### *Histologische Untersuchung und Diagnose*

Die histopathologische Untersuchung des Gewebes erfolgte im Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Zur Einsendung gelangten formalinfixierte Gewebestücke der Umfangsvermehrungen des linken und rechten medialen Oberschenkels, sowie zwei Gewebestücke der Neubildungen des linken nasalen Augenwinkels. Im Hinblick auf eine Fokussierung der Fallbeschreibung werden hier ausdrücklich nur histologische Befunde wiedergegeben, die im Bezug auf den Triton-Tumor relevant erscheinen. Dabei handelt es sich um die Untersuchung von drei unterschiedlich großen, teilweise mit behaarter äußerer Haut bedeckten Gewebestücken aus der Umfangsvermehrung des rechten medialen Oberschenkels.

Das größte Gewebestück hatte Ausmaße von etwa  $6,2 \times 3,4 \times 2,4$  cm, war beigefarben-rotbraun marmoriert und festelastisch bis derb. Beim Lamellieren (Schichtdicke von etwa 0,3 mm) stellte sich der Anschnitt beigefarben und faserig dar, ein Rand ließ eine dünne Kapsel erkennen und stellte mit hoher Wahrscheinlichkeit einen der chirurgischen Exzisionsränder aus der Tiefe der klinisch dokumentierten Umfangsvermehrung dar. Exzentrisch im Gewebestück befand sich ein ca. 2,5 cm im Durchmesser großes, weichelastisches bis sulziges beigefarbenes Areal. Es wurden je ein Anschnitt aus dem faserigen und festelastischen sowie dem sulzigen und weichelastischen Bereich für die histologische Untersuchung ausgewählt. Die beiden anderen Gewebestücke waren jeweils teilweise bedeckt mit äußerer Haut und Haaren und  $5,9 \times 3,4 \times 1,6$  cm bzw.  $4,2 \times 2,1 \times 1,8$  cm groß. Das größere Gewebestück war oberflächlich ulzeriert, beigefarben-gelblich marmoriert und festelastisch bis derb. Nach Lamellieren (Schichtdicke etwa 0,3 cm) zeigte sich durchgängig eine beigefarbene und faserige Schnittfläche. Ein Querschnitt aus der Mitte des Gewebestückes wurde für die histologische Untersuchung aufgearbeitet.

Das kleinere Gewebestück wies ebenfalls eine festelastische bis derbe Konsistenz auf und war von hellbrauner bis beiger Farbe. Die Schnittflächen der etwa 0,3 cm dicken Gewebe-

scheiben nach Lamellieren waren homogen beigefarben. Ein Querschnitt durch das Zentrum des Gewebestückes wurde der histologischen Untersuchung zugeführt.

Die oben genannten makroskopisch different erscheinenden Lokalisationen aus den eingesandten Teilgewebestücken des Tumors am rechten Oberschenkel wurden in Paraplast eingebettet und anschließend lichtmikroskopisch am H.-E.-gefärbten Schnittpräparat beurteilt. Dabei zeigten sich verschiedene Neoplasien.

Im größten Gewebestück aus der Umfangsvermehrung des rechten Oberschenkels bestand die Neoplasie zum einen aus feinen, unterschiedlich dicht liegenden, spindeligen Tumorzellen, welche teils strangartig oder wirbelig (fingerabdruckähnlich) angeordnet waren, zum anderen zeigten sich dazwischen relativ große polygonale neoplastische Zellen mit zumeist deutlich eosinophilem, gelegentlich fibrillärem Zytoplasma und teils exzentrisch liegenden runden bis längsovalen, teilweise auch polygonalen Zellkernen, die sich teils euchromatisch und teils heterochromatinreich darstellten. Sie wiesen einen oder mehrere, teils deutliche runde Nukleoli auf. Zwischen diesen Zellen befand sich eine eosinophile faserige Grundsubstanz. Es zeigten sich wenige, überwiegend atypische Mitosefiguren (1-2 pro HPF, d.h. bei 400-facher Vergrößerung). Diese polygonalen Zellen wurden aufgrund ihres an Rhabdomyoblasten erinnernden Erscheinungsbildes als „rhabdomyoblastisch“ bezeichnet (Abb. 2). Aufgrund aller erhobenen histomorphologischen Befunde wurde in dieser Lokalisation die Verdachtsdiagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors (mPNST) mit so genannter „rhabdomyoblastischer“ Differenzierung gestellt.

Um andere mesenchymale Neoplasien (z.B. Rhabdomyosarkom, Fibrosarkom oder ulzeriertes equines Sarkoid) in diesem Areal auszuschließen, erfolgte eine immunhistologische Untersuchung mittels PAP-Methode, wobei die neoplastischen Zellen auf eine mögliche Expression von S-100-Protein, saurem Gliafaserprotein (Glial Fibrillary Acidic Protein, kurz GFAP) und Desmin überprüft wurden. Dabei fanden polyklonale Antikörper zum spezifischen Nachweis von GFAP (Kaninchen-anti-Rind GFAP, Z 0334, Dako, Verdünnung 1:250, keine Vorbehandlung) und S-100-Protein (Kaninchen-anti-Rind S-100, Z 311, Dako, Verdünnung 1:800, keine Vorbehandlung) sowie ein monoklonaler Antikörper zum spezifischen Nachweis von Desmin (Maus-anti-Mensch Desmin, M 0760, Dako, Verdünnung 1:400, keine Vorbehandlung) Verwendung. Für die Negativkontrollen wurde anstelle des Primärantikörpers ein entsprechendes Kontrollserum zur Inkubation bei 4°C über Nacht verwendet. Zum Sichtbarmachen der Immunreaktion wurden im Fall von GFAP und S-100-Protein ein Kaninchen-spezifischer Peroxidase-anti-Peroxidase (PAP)-Sekundärantikörper und für Desmin N-Histofine® (Fa. Nichirei Biosciences) für jeweils 30 min bei Raumtemperatur verwendet. Als Chromogen diente 3,3-Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB). Als eine positive Reaktion galt dabei ein Nachweis von in der Schnittebene liegenden feingranulären Reaktionsprodukten, welche in der Negativkontrolle nicht nachweisbar waren.

S-100-Proteine sind kalziumbindende Eiweiße und stellen etablierte immunhistologische Marker für Nervenscheidentumoren dar. Das saure Gliafaserprotein (GFAP) als Intermedi-

Ärffilament von Gliazellen im zentralen Nervensystem wird normalerweise auch von den Schwann-Zellen peripherer Nerven exprimiert. Die Expression von GFAP kann daher auch in einigen Nervenscheidentumoren nachgewiesen werden. Bei Desmin handelt es sich dagegen um ein Intermediärfilament der glatten und quergestreiften Muskulatur. Im vorliegenden Fall diente es einerseits der Charakterisierung der Zellen mit rhabdomyoblastischem Erscheinungsbild und andererseits des Ausschlusses eines Rhabdomyosarkoms.

Sowohl die spindeligen als auch die rhabdomyoblastischen Tumorzellen zeigten eine mittel- bis hochgradige diffus intrazytoplasmatische Expression von S-100-Protein (Abb. 2). Dagegen konnte eine Expression von Desmin und GFAP nicht nachgewiesen werden. Die immunhistologischen Ergebnisse bestätigten somit die histomorphologische Verdachtsdiagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors mit rhabdomyoblastischer Differenzierung.

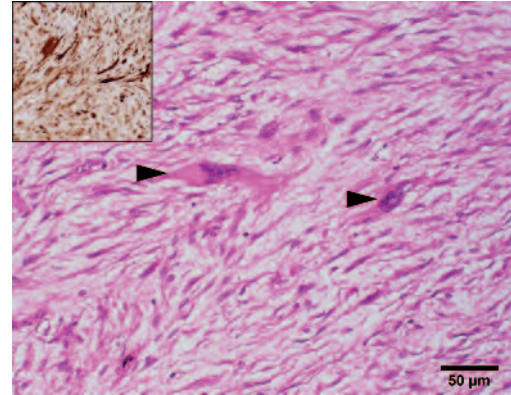
In den zwei weiteren Gewebestücken aus der Umfangsvermehrung des rechten Oberschenkels zeigte sich jeweils ein vollständiges Fehlen adnexaler Strukturen und das Vorhandensein großer Mengen an vergleichsweise ungeordneten kollagenen Fasern (Abb. 3). In der einen Lokalisation war das Gewebe durch besonders dicht liegende kollagene Fasern gekennzeichnet, wobei sich weder in der Tiefe noch zur Seite eine Grenze zum umliegenden Gewebe erkennen ließ (vorberichtlich Tumorteile), sodass aufgrund der vollständigen Ulzeration der Oberfläche und damit dem Fehlen einer epithelialen Komponente in der untersuchten Lokalisation die Diagnose eines Fibroms gestellt wurde. Dagegen fand sich in der anderen Lokalisation ein kutanes Fibropapillom, gekennzeichnet durch eine zusätzliche epitheliale Proliferation mit hochgradiger hydropischer Degeneration und dem Nachweis von relativ großen eosinophilen intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen (Abb. 4), die in der Azan-Färbung ein blaues Färbverhalten zeigen, wodurch das differentialdiagnostische Vorliegen von Keratohyalin granula ausgeschlossen wird.

Aus dem Bereich der Neoplasie des linken medialen Oberschenkels wurden ebenfalls repräsentative Lokalisationen routinemäßig aufgearbeitet und histologisch untersucht. Diese Umfangsvermehrung konnte lichtmikroskopisch in der H.-E.-Färbung als Fibrom diagnostiziert werden.

Die Neubildung der Konjunktiva des linken Auges wurde aufgrund der charakteristischen histomorphologischen Kriterien sowie der prädisponierten Lokalisation bereits am H.-E.-Schnitt als maligner peripherer Nervenscheidentumor angesprochen, jedoch ohne rhabdomyoblastische Differenzierung der Tumorzellen.

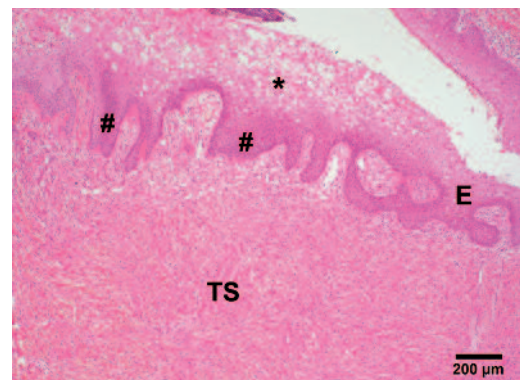
#### Adjuvante Therapie

Nach der weitestgehenden chirurgischen Entfernung der Neoplasien verbesserte sich in den folgenden Tagen der Allgemeinzustand von Felix deutlich und auch der Ernährungszustand entwickelte sich positiv. Die Wundheilung verlief medial am linken Oberschenkel komplikationslos. Im Operationsbereich am rechten Oberschenkel entstand zunächst ein Serom mit nachfolgend partieller Nahtdehiszenz im proximalen Wundwinkel. Dieser Bereich wurde zweimal täglich lokal



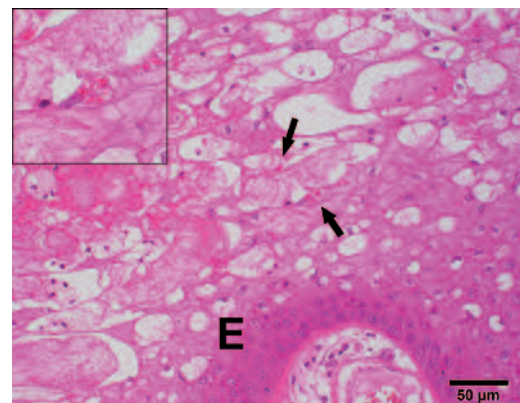
**Abb. 2** Pferd, maligner peripherer Nervenscheidentumor, H.-E.-Färbung: einzelne Tumorzellen mit rhabdomyoblastischer Differenzierung (Pfeilspitzen); Inset: Immunhistologie, S-100-Protein: die Tumorzellen zeigen eine hochgradige diffus intrazytoplasmatische Expression.

*Horse, malignant peripheral nerve sheath tumor, H.-E.-stain: single tumor cells with rhabdomyoblastic differentiation (arrowheads); Inset: immunohistology, S-100.protein: the tumor cells show a high-grade diffuse intracytoplasmic expression.*



**Abb. 3** Pferd, Fibropapillom, H.-E.-Färbung: epitheliale Komponente (E) mit irregulärer epidermaler Hyperplasie unter Ausbildung von Reteleisten (#) und multifokal hochgradiger hydropischer Degeneration (\*) der Epithelzellen, darunterliegendes Tumorstroma (TS) bestehend aus ungeordneten kollagenen Fasern.

*Horse, fibropapilloma, H.-E.-stain: epithelial component (E) with irregular epidermal hyperplasia (#) and multifocal severe hydropic degeneration (\*) of the epithelial cells, the underlying tumor stroma (TS) consists of haphazardly arranged collagenous fibers.*



**Abb. 4** Pferd, Fibropapillom, H.-E.-Färbung: multifokal einzelne intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen (Pfeile, Inset) in den Epithelzellen der Epidermis (E).

*Horse, fibropapilloma, H.-E.-stain: multifocal single intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies (arrows, inset) in the epithelial cells of the epidermis (E).*

mit Povidon-Jod und Aluminiumspray behandelt. Etwa einen Monat postoperativ hatte sich die Wundfläche vollständig durch Granulationsgewebe ausgefüllt und war bereits partiell reepithelisiert.

Die ligierte Umfangsvermehrung am Präputium trocknete aus und fiel nach 2 Wochen spontan ab. Eine histologische Untersuchung dieses Gewebes konnte demzufolge nicht durchgeführt werden.

Im Bereich der Konjunktiva des linken Auges verheilte die Wundfläche komplikationslos. Die Hornhautverletzung wurde alle vier Stunden mit antibiotischer Augensalbe (Oxytetracyclinhydrochlorid 10mg/g) und zweimal täglich mit Atropin-Augentropfen (Atropin-POS 0,5%) behandelt. Sie zeigte bei der Nachuntersuchung 2 Wochen später eine deutliche Heilungstendenz mit noch geringgradiger flächiger ödematöser Eintrübung der Kornea sowie mittelgradiger Gefäßeinsprossung. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Therapie mit zweimaliger täglicher Applikation von Oxytetracyclin-Augensalbe für weitere zwei Wochen fortgesetzt.

Da zur Prognose und Therapie von mPNST mit rhabdomyoblastischer Differenzierung beim Pferd keine Daten verfügbar waren, erhofften wir durch den chirurgischen Eingriff die vollständige Entfernung des Tumors. Im Falle des vorliegenden Fibropapilloms mit eosinophilen Einschlusskörperchen, die auf eine infektiöse Genese hindeuten, suchten wir eine Methode die geeignet erschien, um die immunologische Abwehr der Haut zu stimulieren. Wir entschlossen uns zur adjuvanten Therapie mit Autovakzine, wie sie zum Beispiel beim Equinen Sarkoid des Pferdes, aber auch bei therapieresistenten, bakteriell bedingten Infektionen in unserer Praxis mit gutem Erfolg zum Einsatz kommt. Die Grundimmunisierung erfolgte laut Gebrauchsinformation des Herstellers (Dr.



**Abb. 5** Haflinger Wallach „Felix“, Zustand acht Wochen post operationem: Verdacht auf Rezidiv bzw. überschießende Granulationsgewebszubildung medial am rechten Oberschenkel mit blutiger, ulzerierter Oberfläche; eine Dosis der Autovakzine wurde als Boosterung lokal in die Basis der rezidivverdächtigen Region appliziert und die Umfangsvermehrung zeitgleich mit einem Elastatorring ligiert.  
*Haflinger gelding "Felix", condition eight weeks after surgery: suspected recurrence or excessive granulation tissue formation medially on the right thigh with a bloody, ulcerated surface; a dose of the autogenous vaccine was applied locally to the base of the recurrence-suspicious region as boosting and the reproduction of tissue ligated with an elastomer ring at the same time.*

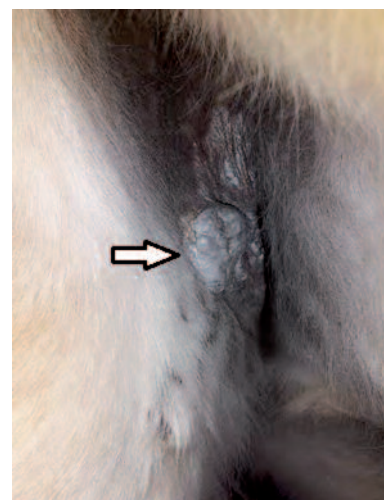
Felgenträger & Co.) mit 2×5ml s.c. im Abstand von 3 Wochen. Bis auf eine einmalige vorübergehende lokale Reaktion mit geringgradiger Schwellung und Juckreiz an der Applikationsstelle traten keine weiteren Nebenwirkungen auf. Jedoch kam es auch nicht zur gewünschten Spontanremission der Hautveränderungen.

Im Bereich der oben beschriebenen Nahtdehiszens entwickelte sich 6 Wochen post operationem erneut eine Umfangsvermehrung mit serös-blutiger Oberfläche, wobei makroskopisch nicht eindeutig zwischen überschießendem Granulationsgewebe und einem Tumorrezidiv unterschieden werden konnte. Der bereits während der Operation vorliegende derbe subkutan verlaufende Strang Richtung Schenkelspalt konnte nach wie vor palpirt werden.

Zum nächsten Untersuchungszeitpunkt 8 Wochen post operationem war die oben beschriebene Neubildung medial am rechten Oberschenkel auf Hühnereigröße angewachsen und erschien zweiteilig mit blutiger, ulzerierter Oberfläche. Daraufhin wurde eine weitere Dosis der Autovakzine als Boosterung lokal in die Basis der rezidivverdächtigen Region appliziert. Zeitgleich wurde die Ligation der Umfangsvermehrung mit einem Elastatorring durchgeführt (Abb. 5). Nach weiteren 2 Wochen trocknete diese aus und fiel spontan ab. Von diesem Gewebe konnte aufgrund dessen Erhaltungszustandes keine histologische Untersuchung durchgeführt werden.

#### Verlauf

Zum jetzigen Zeitpunkt, ca. zwei Jahre post operationem, ist der Allgemeinzustand des Patienten ungestört und der Ernährungszustand gut (BCS 7 von 9). Bisher kam es zu keinem erneuten Tumorwachstum, lediglich medial am rechten Oberschenkel besteht eine walnussgroße reaktionslose Umfangsvermehrung der Haut und Unterhaut, die in ihrer Ausdehnung unverändert ist (Abb. 6). Eine Aussage darüber, ob es sich um



**Abb. 6** Haflinger Wallach „Felix“, Zustand ein Jahr post operationem: medial am rechten Oberschenkel besteht eine walnussgroße reaktionslose Umfangsvermehrung der Haut und Unterhaut, die in ihrer Ausdehnung seit zwei Jahren unverändert ist (Pfeil).  
*Haflinger gelding "Felix", condition one year after surgery: medial on the right thigh is a walnut-sized reactionless growth of the skin and subcutaneous tissue, which has been unchanged in its extension for two years (arrow).*

Granulationsgewebe oder ein Rezidiv handelt, ist derzeit klinisch nicht möglich. Der derbe Strang im Bereich der Unterhaut mit Verlauf Richtung Schenkelspalt ist ebenfalls in gleichem Ausmaß wie zum Operationszeitpunkt palpierbar. Die Hornhaut des linken Auges weist im nasalen Augenwinkel noch eine dezente Trübung auf. Pupillenlichtreaktion und Visus sind nicht beeinträchtigt. Es kam auch im Bereich des Auges bisher zu keiner erneuten Gewebsproliferation.

## Diskussion

Obwohl das Equine Sarkoid der häufigste Hauttumor beim Pferd ist (Hamann und Grabner 2005), sollten verdächtige Gewebsveränderungen soweit möglich, chirurgisch entfernt und zur abschließenden Diagnosestellung einer histopathologischen Untersuchung zugeführt werden. Nur so sind eine Beurteilung der Dignität von Tumoren sowie eine Aussage hinsichtlich der Prognose möglich. Im Rahmen der ausführlichen makroskopischen Untersuchung der eingesandten Gewebeproben wurden repräsentative, d.h. adspektorisch und palpatorisch differente, Lokalisationen der histopathologischen Untersuchung zugeführt, um möglichst viele Anteile der klinisch dokumentierten Umfangsvermehrung zu erfassen. Daher ist nach Auffassung der Autoren im vorliegenden Fall eine Repräsentativität nach dem allgemeinen Verständnis der Tumorphathologie gegeben.

Bei „Felix“ konnten durch diese Vorgehensweise mehrere verschiedene Tumoren als Anteile der klinisch sichtbaren Umfangsvermehrung medial am rechten Oberschenkel diagnostiziert werden -unter anderem eine Neubildung, deren Histomorphologie analog zu malignen Triton-Tumoren beim Menschen erschien.

Im Falle des malignen peripheren Nervenscheidentumors war die Histomorphologie (Hendrick 1998, Koestner et al. 1999, Stasik und Tawfik 2006, Dahme et al. 2007, Guo et al. 2012) bereits hinweisend auf das Vorliegen eines solchen, wobei die polygonalen Zellen als eher atypisch anzusehen sind. In der Humanmedizin bezeichnet man eine entsprechend auftretende Histomorphologie der Tumorzellpopulation als heterologe Differenzierung. In Anlehnung an das Gewebe, dem die Zellen histomorphologisch entsprechen, werden unter anderem eine knorpelige, knöcherner, liposarkomatöse oder rhabdomyoblastische Komponente unterschieden, wobei Letztere am häufigsten anzutreffen ist (Stasik und Tawfik 2006). Obwohl periphere Nervenscheidentumoren keine Seltenheit bei Pferden darstellen (Kirchhof et al. 1996, Quinn et al. 2005, Schöniger et al. 2011, Nikolaou et al. 2015), ist unseres Wissens nach bislang noch keine direkte Beschreibung einer rhabdomyoblastischen Differenzierung eines solchen Tumors beim Pferd erfolgt. Beim Menschen werden derartige Nervenscheidentumoren als sogenannte „maligne Triton-Tumore“ bezeichnet (Woodruff et al. 1973). In der Humanmedizin ist diese Neoplasie durch ein aggressives Wachstumsverhalten gekennzeichnet, wobei 62% der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung versterben. Weltweit gibt es seit 1937 beim Menschen nur 150 Fallberichte (Brooks et al. 1985, Diem et al. 2011). Der Name „Triton-Tumor“ beruht dabei auf einem Versuch an Triton-Salamandern, bei denen nach Transplantation des N. ischiadicus zusätzliche Gliedmaßen an der Transplantations-

stelle wuchsen (Woodruff 1993). Bereits 1938 wurde von Masson und Martin (1937) angenommen, dass die neuralen Elemente innerhalb des Tumors in ähnlicher Weise eine heterologe Differenzierung induzieren, wie die normalen Nerven die Skelettmuskelregeneration bei eben diesen Triton-Salamandern (Schröder 1999). Eine knorpelige oder knöcherner Differenzierung ist zumindest bei malignen peripheren Nervenscheidentumoren des Hundes beschrieben (Koestner und Higgins 2002), jedoch bisher nicht beim Pferd. Die „rhabdomyoblastische“ Differenzierung wird in der internationalen histologischen WHO-Klassifizierung von Tumoren der Haustiere als gelegentlich auftretend bei mPNST beschrieben (Koestner et al. 1999), eine Fallbeschreibung beim Pferd gibt es jedoch nach Wissen der Autoren nicht.

Die Ergebnisse der durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen bestätigten die Verdachtsdiagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors mit rhabdomyoblastischer Differenzierung. Zwar findet sich eine S-100-Expression neben Nervengewebe auch in einigen anderen mesenchymalen Geweben, unter Berücksichtigung der Gesamtheit histomorphologischer sowie immunhistologischer Befunde konnte die genannte Diagnose abschließend jedoch mit Sicherheit gestellt werden. Auch andere Autoren beschreiben den inhomogenen immunhistologischen Phänotyp von (malignen) peripheren Nervenscheidentumoren: Eine GFAP-Expression zum Beispiel kann, muss aber nicht in jedem Fall vorliegen (Kirchhof et al. 1996, Quinn et al. 2005). Insbesondere aufgrund des teilweise ähnlichen histomorphologischen Bildes eines malignen peripheren Nervenscheidentumors und der mesenchymalen Komponente eines Equinen Sarkoids, sollte bei Fehlen einer epithelialen Komponente wie im vorliegenden Fall ein Equines Sarkoid differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Durch eine ausgeprägte S-100-Expression, welche in der Regel nicht bei Equinen Sarkoiden beobachtet werden kann (Bogaert et al. 2011), sowie unter Berücksichtigung der Histomorphologie, kann ein solches jedoch nahezu ausgeschlossen werden. Darüber hinaus konnte im vorgestellten Fall ein Rhabdomyosarkom differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, da die neoplastischen Zellen keine Desmin-Expression aufwiesen.

Eine spezifische Ätiologie peripherer Nervenscheidentumoren, wie beispielsweise eine infektiöse (virale) Genese beschrieben für equine Sarkoide, ist nicht bekannt. Beim Menschen besteht die Standardtherapie zur Behandlung von (malignen) peripheren Nervenscheidentumoren in einer operativen Entfernung mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 5 cm in Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie (Stark et al. 2002). Da zur Prognose und Therapie von mPNST mit rhabdomyoblastischer Differenzierung beim Pferd keine Daten verfügbar waren, erhofften die Autoren durch den chirurgischen Eingriff die vollständige Entfernung des Tumors.

Im Gegensatz dazu stellen Papillome bei vielen Tierarten häufig Tumoren dar, bei denen eine unterstützende Behandlung mit Autovakzinen positive therapeutische Effekte erzielt (Nicholls und Stanley 2000). Als Fibropapillome werden in der Veterinärmedizin benigne fibroblastische Proliferationen mit darüberliegender epithelialer Akanthose, Hyperkeratose und der Bildung von Reteleisten bezeichnet (Hamada et al. 1990, Schulman et al. 2001). Die auch im vorliegenden Fall dabei nachgewiesenen eosinophilen intrazytoplasmatischen

Einschlüsse sind für gewöhnlich hinweisend auf eine infektiöse Genese der Papillome/Fibropapillome und werden häufig durch Infektionen mit wirtsspezifischen Papillomaviren (Goldschmidt et al. 1998) aus der Familie der Papillomaviridae verursacht. Sie kommen bei allen Haussäugetieren, aber vor allem bei Pferden und Rindern in der Haut und in den kutanen Schleimhäuten vor (Goldschmidt und Hendrick 2002). Eine Rezidivierung nach operativer Entfernung, wie im vorliegenden Fall auch vermutet, ist dabei nicht selten. Gerade bei infektiösen Papillomen/Fibropapillomen kann eine autogene Vakzine aus unfixiertem Tumorgewebe zum einen eine Rezidivierung verhindern und zum anderen zu einer Regression noch vorhandener Tumorzellen führen (Vanselow et al. 1988, Nicholls und Stanley 2000). Ein Rezidiv des Fibropapilloms bzw. eine erneute Infektion konnte im hier dargestellten Fall bisher möglicherweise durch den Einsatz der Autovakzine verhindert werden.

## Literatur

- Bogaert L., van Heerden M., Cock, H. E. V. De, Martens A., Chiers K. (2011) Molecular and immunohistochemical distinction of equine sarcoid from schwannoma. *Vet. Pathol.* 48, 737-741
- Brandt B., Ohnesorge B., Döpfer D., Deegen E. (1996) Equine Sarkoide – Vorkommen und Behandlung. *Pferdeheilkunde* 12, 739-748
- Brooks J. S. (1999) Disorders of soft tissue. In: Sternberg S. S. (Hrsg.), *Diagnostic Surgical Pathology*. ed 3. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 131-221
- Brooks J. S., Freeman M., Enterlein H. T. (1985) Malignant triton tumors: Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review. *Cancer* 55, 2543-2549
- Carstanjen B., Lepage O. M. (1998) Equines Sarkoid (Teil 2): Therapiemöglichkeiten und Prognosen. *Prakt. Tierarzt* 79, 730-742
- Dahme E., Schmahl W., Matiasek K. (2007) Tumoren des Nervensystems und seiner Hüllen. In: Dahme E. und Weiss E. (Hrsg.), *Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. 6. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, 314-318
- Diem E., Pauls R., Tepel J. (2011) Falldemo-1.23 Triton Tumor – maligne, selten, kurabel?. Abstracts Wintertagung, Tagungen der Vereinigung nordwestdeutscher Chirurgen e.V.
- Gerber H. (1989) The genetic basics of some equine diseases, *Equine Vet. J.* 21, 244-248
- Goldschmidt M. H., Dunstan R. W., Stannard A. A., Tschärner C. von, Walder E. J., Yager J. A. (1998) *Histological Classification of Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin of Domestic Animals*. Armed Forces Institute of Pathology in Cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, D.C.
- Goldschmidt M. H., Hendrick M. J. (2002) Tumors of the Skin and Soft Tissues. Mesenchymal Tumors. In: Meuten D. J. (Hrsg.): *Tumors in domestic animals*, 4. Aufl. Iowa State Press, Ames, Iowa, 95-96
- Guo A., Liu A., Wei L., Song X. (2012) Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features - a mini-review and our new findings. *Cancer* 3, 303-309
- Hamada M., Oyamada T., Yoshikawa H., Yoshikawa T., Itakura C. (1990) Histopathological development of equine cutaneous papillomas. *J. Comp. Pathol.* 102, 393-403
- Hamann J. (2004) Equines Sarkoid – eine therapeutische Herausforderung. *Prakt. Tierarzt* 85, 495-498
- Hamann J., Grabner A. (2005) Das Equine Sarkoid – der häufigste Hauttumor beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 21, 173-279
- Hendrick M. J. (1998) *Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals*. Armed Forces Inst. of Pathology, Washington, DC
- Kirchhof N., Scheidemann W., Baumgärtner W. (1996) Multiple peripheral nerve sheath tumors in the small intestine of a horse. *Vet. Pathol.* 33, 727-730
- Klein B. U., Heusinger A., Müller E. (1999) Therapieerfolg durch Anwendung von Autovakzinen bei verschiedenen Krankheitsbildern von Hunden, Katzen und Pferden – Erfahrungen aus der Praxis. *Kleintiermed.* 5, 192-196
- Knottenbelt D. C., Edwards S., Daniel E. (1995) Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. In *Pract.* 17, 123-129
- Koestner A., Bilzer T., Fatzer R., Schulman F.Y., Summers B. A., van Winkle T. J. (1999) *Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animals*, 2. Aufl. Armed Forces Institute of Pathology in Cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington, D.C.
- Koestner A., Higgins R. J. (2002) *Tumors of the Nervous System. Primary Tumors of the peripheral Nervous Systems*. In: Meuten D. J. (Hrsg.): *Tumors in domestic animals*, 4. Aufl. Iowa State Press, Ames, Iowa, 731-735
- Lepage M.-F., Carstanjen B., von Tschärner C. (1998) Equines Sarkoid (Teil1): Ursache, Diagnose, Differentialdiagnose, *Prakt. Tierarzt* 79, 627-636
- Marti E., Lazary S., Antczak D. F., Gerber H. (1993) Report of the first international workshop on equine sarkoid. *Equine Vet. J.* 25, 397-407
- Mueller R. S. (2017) Virale Infektionskrankheiten der Haut. In: Brehm W., Gehlen H., Ohnesorge B., Wehrend A. (Hrsg.): *Handbuch Pferdepraxis*, 4. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 210-215
- Nicholls P. K., Stanley M. A. (2000) The immunology of animal papillomaviruses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 73, 101-127
- Nikolaou G., Bont M. P. de, Herden C., Hetzel U. (2015) Paravertebral malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) in a horse. *Equine Vet. Educ.* 27, e25-e29
- Nolte O., Weiss H.-E., Sonntag H.-G., Hartmann S. (2004) Homologe Autovakzination in der Behandlung von Infektionskrankheiten der Pferde – Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung. *Tierärztl. Umsch.* 59, 315-320
- Quinn G. C., Fews D., Scase T. J., Pearson G. R. (2005) Malignant peripheral nerve sheath tumour of the heart in a horse. *Vet. Rec.* 157, 847-849
- Schöniger S., Valentine B. A., Fernandez C. J., Summers B. A. (2011) Cutaneous schwannomas in 22 horses. *Vet. pathol.* 48, 433-442
- Schröder J. M. (1999) *Pathologie peripherer Nerven*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio
- Schulman F. Y., Krafft A. E., Janczewski T. (2001) Feline Cutaneous Fibropapillomas. *Clinicopathologic Findings and Association with Papillomavirus Infection*. *Vet. pathol.* 38, 291-296
- Siffrin E. (2007) Immunologische Untersuchungen zur Gewinnung und Charakterisierung dendritischer Zellen (DC) vom Pferd im Hinblick auf eine DC-Therapie des equinen Sarkoids. *Diss. Med. Vet. Hannover*
- Stark A. M., Hugo H.-H., Buhl R., Mehdorn H. M. (2002) Tumoren peripherer Nerven. *Dtsch. Aertztbl.* 99, A-928-933
- Stasik C. J., Tawfik O. (2006) Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch. Pathol. Laborat. Med.* 130, 1878-1881
- Vanselow B. A., Abetz I., Jackson A. R. (1988) BCG emulsion immunotherapy of equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 20, 444-447
- Weber A. (2006) Infektionskrankheiten der Haut und des Lymphapparates. *Virale Infektionskrankheiten*. In: Dietz O. und Huskamp B. (Hrsg.) *Handbuch Pferdepraxis*. 3. Aufl. Verlag Enke, Stuttgart, 229-230
- Weiss E., Teifke J. P. (2007) Haut. Tumoren. In: Dahme E. und Weiss E. (Hrsg.), *Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. 6. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, 396-405
- Weiss H.-E., Nolte O., Bracknies S., Pfefferle T., Hartmann S. (2007) Autovakzine (autogene Vakzination) in der Behandlung von Pferdekrankeheiten. *Tierärztl. Umsch.* 62, 659-666
- Weiss S. W., Goldblum J. R. (2008) Malignant tumors of peripheral nerves. In: Weiss S. W., Goldblum J. R. (Hrsg.), *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. ed 5. China, Mosby Elsevier, 903-944
- Woodruff J. M. (1993) Origin of Triton tumor. *Am. J. Dermatopathol.* 15, 411-412
- Woodruff J. M., Chernik N. L., Smith M. C., Millett W. B., Foote F. W. (1973) Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer* 32, 426-439