

Tumoren und tumor-like-lesions im Darm von 25 Pferden

Lena Kempker¹, Eva Potocnik², Eva-Christine Schliewert³, Arno W. Hülsey⁴ und Heike Aupperle-Lellbach¹

¹ Laboklin, Bad Kissingen, ² Pferdeklinik Altforweiler, Überherrn-Altforweiler, ³ Tierklinik Lüsche GmbH, Bakum, ⁴ Pferdeklinik Kerken, Wachtendonk

Zusammenfassung: Diese Studie gibt einen Überblick über 25 intra operationem entnommene und histologisch, sowie immunhistologisch aufgearbeitete Umfangsvermehrungen des Pferdedarms. Es wurden Proben von 25 Pferden mit einem Alter von 2–25 Jahren mit anatomischer Assoziation zum Dünn- oder Dickdarm in die Studie einbezogen. Knapp die Hälfte der Tiere waren weiblich. Der Großteil der Patienten waren Warmblüter, weiterhin zwei Ponys, Andalusier, zwei Kaltblüter sowie ein Quarter Horse und ein Gangpferd. Die Proben wurden in Formalin fixiert und gemäß den Standardanweisungen aufgearbeitet. Die histologische Diagnose und immunhistologischen Befunde wurden im klinischen Kontext bewertet. Klinisch und makroskopisch konnte keine Vorhersage hinsichtlich der Art und Dignität der Umfangsvermehrungen getroffen werden. Die klinischen Symptome in Form von Kolik, Anorexie, Durchfall oder Fieber waren unspezifisch. In zwei Fällen handelte es sich um nicht neoplastische Veränderungen (Hämatom und chronisches Granulationsgewebe). Bei den Tumoren machten die Spindelzelltumoren den größten Anteil aus (vier Leiomyome, drei Leiomyosarkome, ein GIST). Die zweitgrößte Gruppe stellten die Lymphome (7/25) dar. Fünf Umfangsvermehrungen wurden als Adenokarzinome klassifiziert, wovon drei eine knöchernde Metaplasie aufwiesen. Weiterhin fanden sich drei noduläre Gefäßproliferate. Eine Rassen- oder Geschlechtsdisposition konnte nicht festgestellt werden. Alle Pferde, zu denen Angaben vorlagen, wurden bereits intra operationem euthanasiert. Da die klinischen Symptome sehr variabel sind, sich aber je nach Zellursprung bzw. Dignität bedeutende Unterschiede hinsichtlich der Prognose ergeben können, ist eine chirurgische Exstirpation und anschließende histopathologische Untersuchung anzuraten. Weiterhin sollte insbesondere bei Abmagerung und rezidivierende Koliken an eine Umfangsvermehrung des Darms als Ursache gedacht werden, die aber nicht immer maligne ist.

Schlüsselwörter: GIST, intestinales Lymphom, Adenokarzinom, Sarkom, knöchernde Metaplasie

Intestinal tumors and tumor-like lesions in horses

Intestinal neoplasia is rare in horses. Lymphoma is the most common form, other intestinal neoplasms include adenocarcinoma, leiomyoma, leiomyosarcoma or gastrointestinal stromal tumors (GIST). Clinical signs are non-specific and include weight loss, colic or diarrhea. The aim of this study was to evaluate tissue samples from 25 horses with intestinal masses. We collected tissue material from 25 horses with masses in the small or large intestine between 2011 and 2017. Included were only samples directly connected to the intestine which were submitted for routine diagnostics. Clinical history was included. Tissue samples were formalin-fixed and embedded using standard methods. Histology and immunohistochemistry (Vimentin, SMA, Desmin, S100, c-Kit, CD20, CD3, FVIII, CD31, cytokeratin) were performed. In 20 cases the clinical history was known. The horses' age ranged from 2-22 years (median 13 years). Patients showed poor body condition, weight loss or cachexia (26%). Six patients were presented with colic. Two had diarrhea or fever. The most common tumors were mesenchymal neoplasias. Four leiomyomas and three leiomyosarcomas were identified. One tumor was characterized as GIST because of c-Kit-positive immunohistochemistry. Lymphoma was found in seven of 25 cases, five of which involved the small intestine, one the large intestine and one both the small and large intestine. Six lymphomas were small-cell type and one intermediate. Five cases were characterized as T-cell lymphomas, two as B-cell lymphomas with immunohistochemistry. In one B-cell lymphoma Congo-red-positive amorphous eosinophilic extracellular material consistent with amyloid was found. Adenocarcinomas were found in 5/25 cases. Two cases involved the small intestine and three cases the large intestine. Three of five cases showed osseous metaplasia. In three horses benign vessel proliferation (two Angiomas, one Lymphangioma) was diagnosed. In two cases chronic inflammation or hematoma in organization was diagnosed. Intestinal neoplasia in horses is rare, there is only one American study and few case reports to our knowledge. A breed predisposition could not be found. No sex disposition was identified. Clinical signs were non-specific, this has also been reported by other authors. A differentiation between benign and malignant changes by history is not possible. Nevertheless, the horses were euthanized before histological examination. Spindle cell tumors were the most common intestinal neoplasm found in this study, in other studies the number of spindle cell tumors was smaller with lymphomas being the most common tumors. In this study more T-cell than B-cell lymphomas were observed. As previously described, small cell type is the most common type of lymphoma. One horse had B-cell lymphoma with amyloid-production which has not yet been described in equine intestinal neoplasia. Rectal biopsies can be helpful in the diagnosis of lymphoma, in most of the cases correlation with immunohistochemistry and clinical signs is necessary for diagnosis. 5/7 adenocarcinomas showed osseous metaplasia which seems to be more frequent in horses than in other species. Vessel invasion was rare (1/5). Intestinal adenocarcinomas metastasize less frequently than in other species. In two animals a reactive process was found. A distinction between tumor and tumor-like lesion was not possible neither clinically nor macroscopically. Histological investigation is necessary to distinguish between reactive lesions and neoplasia and also between benign and malignant tumors. Even in malignant tumors like leiomyosarcomas or adenocarcinoma complete excision can be curative and is associated with longer survival time post surgery.

Keywords: GIST, intestinal lymphoma, adenocarcinoma, sarcoma, osseous metaplasia

Zitation: Kempker L., Potocnik E., Schliewert E.-C., Hülsey A. W., Aupperle-Lellbach H. (2018) Tumoren und tumor-like-lesions im Darm von 25 Pferden. *Pferdeheilkunde* 34, 517-524; DOI 10.21836/PEM20180602

Korrespondenz: Dr. Lena Kempker, LABOKLIN, Steubenstr. 4, 97688 Bad Kissingen; kempker@laboklin.co

Einleitung

Bei Pferden sind intestinale Erkrankungen neben orthopädischen Fragestellungen die häufigsten Gründe für Vorstellungen in der tierärztlichen Praxis. Primäre Tumoren des Darms

sind bei Pferden selten (*Baker und Ellis 1981*), können aber zu ähnlichen klinischen Symptomen führen, wie sie auch bei nicht-neoplastischen Lageveränderungen oder entzündlichen Darmerkrankungen auftreten. In der Literatur finden sich

hauptsächlich Einzelfallbeschreibungen älteren Datums und nur eine Studie mit einer größeren Fallzahl ($n=34$) (Taylor et al. 2006). Am häufigsten handelte es sich um Lymphome, gefolgt von Adenokarzinomen und mesenchymalen Tumoren (Taylor et al. 2006).

Klinisch fallen Pferde mit Darmtumoren durch unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust (56%), Kolik (44%), Anorexie (38%) oder Fieber (26%) auf (Taylor et al. 2006). Daher ist es eine diagnostische Herausforderung zwischen chronischen Enteritiden, raumfordernden entzündlichen Prozessen und intestinalen oder extraintestinalen Neoplasien zu unterscheiden. Für die Einschätzung der Prognose und gegebenenfalls einen Therapieversuch ist die Klärung der Histogenese und Dignität jedoch notwendig. Dabei ist nicht nur die Differenzierung zwischen neoplastischen und nicht-neoplastischen Veränderungen, sondern auch der Zellursprung, die Dignität und gegebenenfalls bereits erfolgte Gefäßeinbrüche und Metastasierung von prognostischer Relevanz.

Ziel dieser Studie war es, eine Übersicht über intra operationem entnommene und histopathologisch bzw. immunhistologisch aufgearbeitete Umfangsvermehrungen des Darmtraktes bei Pferden zu erstellen.

Material und Methoden

In die retrospektive Studie einbezogen wurden 25 Pferde aus den Jahren 2011–2017 aus der Routineeinsendungsdiagnostik der Laboklin GmbH & Co. KG. Ausgeschlossen wurde Probenmaterial, das in keinem direkten anatomischen Zusammenhang zum Dün- oder Dickdarm stand (z. B. Lipoma pendulans). Die klinischen Daten wurden, soweit vorhanden, zu klinischen Leitsymptomen zusammengefasst.

Patientengut

Das Alter der Pferde rangierte von 2 bis 25 Jahren (Median: 13 Jahre), in fünf Fällen war das Alter nicht angegeben. Der Großteil der Pferde waren Warmblüter, ansonsten stammte das Material von vier Ponys, zwei Andalusiern, zwei Kaltblütern sowie jeweils einem Quarter Horse und einem Gangpferd. Bei sieben Fällen war die Rasse nicht bekannt. Es handelte sich um 12 Stuten, acht Wallache und fünf Hengste (Übersicht Tab. 1).

Die Proben wurden routinemäßig in 10% Formalin fixiert und zur histopathologischen Untersuchung eingesandt. Es wurden Größe, Form, Farbe, Konsistenz und Schnittfläche dokumentiert und mehrere, repräsentative Proben aus verschiedenen Lokalisationen entsprechend des Standardprotokolls in Paraffin eingebettet. Bei Proben mit sehr fester Konsistenz wurde zusätzlich eine Entkalkung mit Osteomöll® (Merck, KGaA, Darmstadt) vorgenommen. Gemäß den Standardanweisungen wurden die Präparate mittels Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Falls erforderlich wurden weiterhin Spezialfärbungen entsprechend der Standardanweisungen durchgeführt (Giemsa-Färbung, Kongorot-Färbung). Die Diagnose erfolgte nach der aktuellen veterinärmedizinischen WHO-Klassifikation (Head 2003). Die Differenzierung zwischen B-Zell-(CD79a-positiv) und T-Zell-Lymphomen (CD3-positiv) wurde mittels Immunhi-

stologie vorgenommen. Mesenchymale Tumoren wurden anhand verschiedener immunhistologischer Marker charakterisiert (Tab. 2). Die Diagnose epithelialer Tumoren wurde immunhistologisch bestätigt.

Ergebnisse

Klinik

Insgesamt war bei 20 Fällen die klinische Symptomatik bekannt. In 26% (6/20) zeigten die Pferde chronische Abmagerung bzw. Kachexie. Kolik war bei sechs Patienten vorberichtlich auffällig. Vorstellungsgrund war meist eine akute Kolik, in einigen Fällen zeigte sich auch eine rezidivierende Kolik. Relativ selten fielen die Pferde hingegen mit Fieber (2/20) oder Durchfall (2/20) auf. Der häufigste Vorbericht (13/20) war der Verdacht auf ein tumoröses Geschehen bzw. die Feststellung einer Umfangsvermehrung im Bereich des Dün- oder Dickdarms während der Operation. In sieben Fällen wurden die Pferde während der Operation bzw. kurz nach der Diagnosestellung euthanasiert, bei den restlichen Pferden waren keine Informationen über den weiteren Verlauf erhältlich.

Makroskopische Befunde

In den meisten Fällen wurden die Umfangsvermehrungen komplett für die histologische Untersuchung eingesandt. Die Größe der eingesandten Proben und Teilstücke variierte von $2,0 \times 1,3 \times 0,6$ cm bis zu $13,5 \times 8,5 \times 2,5$ cm. In zwei Fällen wurden lediglich Biopsien (bis 0,5 cm) eingeschickt. Die fixierten Umfangsvermehrungen wiesen zumeist eine feste Konsistenz auf. Die Schnittflächen waren braun bis rötlich gelb, zum Teil mit bis zu 1 cm im Durchmesser großen zystischen Arealen. Nur in zwei Fällen (Nr. 16 und 22) war die Umfangsvermehrung makroskopisch sicher vom gesunden Gewebe abgrenzbar. Insgesamt war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Umfangsvermehrung, ihrer Dignität und der klinischer Symptomatik zu erkennen.

Nicht-neoplastische Umfangsvermehrungen ($n=2$)

Hämatom ($n=1$)

Die neunjährige Warmblutstute (Nr. 25) zeigte klinisch Kolik und Fieber, rektal wurde eine fußballgroße Umfangsvermehrung im Bereich des Beckens ertastet. Während der Operation wurden Teile der Masse entnommen. Histologisch zeigte sich ein Hämatom mit einer dicken, bindegewebigen Kapsel mit Granulationsgewebe im Übergang zur Serosa und zentraler Blutung, Fibrin und Hämosiderose. Ursächlich käme ein Trauma in Frage, vorberichtlich war dazu aber nichts bekannt.

Chronische Entzündung ($n=1$)

Bei der Warmblutstute Nr. 21 wurde vorberichtlich während der Operation ein raumfordernder Prozess am Dünndarm diagnostiziert. Weitere klinische Angaben waren zu diesem Fall nicht erhältlich. Die Masse wurde in Teilen von einer Grö-

Tabelle 1 Histologische Diagnosen und Details | *Histological diagnosis and further details*

Nr.	Diagnose	Größe (cm)	Rasse	Alter (Jahr)	Geschl.	Lokalisation
1	Adenokarzinom	9 x 9 x 5	na	6	W	Dida
2	Adenokarzinom mit knöcherner Metaplasie	6 x 5 x 4,5	na	na	M	Dida
3	Adenokarzinom mit knöcherner Metaplasie	8,5 x 6 x 5,5	P	15	MK	Dida
4	Adenokarzinom mit knöcherner Metaplasie	6 x 5 x 4,5	S	11	W	Düda
5	Anaplastisches Karzinom	7 x 5 x 4,5	WB	9	W	Düda
6	Leiomyom	7 x 4 x 3	P	13	W	Düda
7	Leiomyom	6,7 x 3,2 x 3	WB	20	M	Düda
8	Leiomyom	T	S	25	MK	Düda
9	Leiomyom	3,5 x 3 x 3	P	22	MK	Düda
10	Leiomyosarkom	T	na	5	MK	Düda
11	Leiomyosarkom	10,5 x 1 x 6,5	na	na	W	Dida
12	Leiomyosarkom	10 x 6,5 x 6,5	WB	12	W	Düda
13	GIST	1,9 x 1,4 x 1,5	na	13	W	Dida
14	T-Zell-Lymphom	B	WB	21	MK	Dida
15	B-Zell-Lymphom	T	P	na	MK	Düda
16	T-Zell-Lymphom	B	na	ana	M	Düda
17	T-Zell-Lymphom	T	S	15	MK	Düda, Lkn, Ma
18	T-Zell-Lymphom	4,5 x 4 x 2,4	WB	2	M	Düda
19	T-Zell-Lymphom	T	KB	21	MK	Dida, Düda
20	B-Zell-Lymphom	T	na	17	W	Düda, Mi, Ma
21	Lymphangiom	na	WB	na	W	Düda
22	Angiomatose	13,5 x 8,5 x 2,5	WB	15	W	Dida
23	Angiomatose	7 x 5,5 x 2,5	WB	9	MK	Dida
24	Granulationsgewebe und Fibrin	T	KB	3,5	W	Düda
25	Abgekapseltes Hämatom	T	WB	9	W	Dida

S= Sonstige (Quarter Horse, Gangpferd, Andalusier), P=Pony, WB=Warmblut, KB=Kaltblut, na= nicht angegeben, T=Teileinsendung, B=Biopsien, Lok=Lokalisation, Düda=Dünndarm, Dida=Dickdarm, Mi=Milz, Lkn=Lymphknoten, Ma=Magen, W=Stute, MK=Wallach, M=Hengst, S= other (Quarter Horse, Gangpferd, Andalusier), P=pony, WB=warm blood, KB=cold blood, na= not given, T=only a part, B=biopsy, Lok=site, Düda=small intestine, Dida=large intestine, Mi=spleen, Lkn=lymphnode, Ma=stomach, w=mare, MK=aelder, M=stallion

Tabelle 2 Immunhistologie der mesenchymalen Tumoren | *Immunohistology of mesenchymal tumors*

Fall	Vimentin	SMA	NSE	GFAP	Desmin	c-
6	+	+	-	-	+	-
7	+	+	-	-	+	-
8	+	+	-	-	+	-
9	+	+	-	-	+	-
10	+	+	-	-	-	-
11	-	+	-	-	-	-
12	+	+	-	-	-	-
13	+	-	-	+	-	+

SMA = Smooth muscle actin, NSE=neuronenspezifische Enolase, GFAP = glial fibrillary acidic protein, c-Kit: Tyrosinkinase KIT, + = positiv, - = negativ
 SMA = Smooth muscle actin, NSE = neuronenspezifische Enolase, GFAP = glial fibrillary acidic protein, c-Kit: tyrosine kinase KIT, + = positive, - = negative

ße von bis zu 6,5 x 6 x 1,2cm eingesendet. Histologisch zeigte sich ein chronisches Granulationsgewebe mit Fibrin, einer gemischtzelligen Entzündung und Mineralisierungsherden. Hinweise auf ein malignes, neoplastisches Geschehen konnten nicht gefunden werden.

Neoplastische Umfangsvermehrungen (n=23)

Adenokarzinome (n = 5)

Es wurden fünf maligne epitheliale Darmtumoren diagnostiziert (Nr. 1–5). Das Alter der Tiere lag zwischen 6 und 15 Jahren (Median: 13 Jahre). Klinisch zeigten drei der Pferde Abmagerung bis hin zur Kachexie. Zwei waren mit Kolik aufgefallen, bei einem Pferd lag eine Anämie vor. Bei drei Pferden war das Kolon betroffen, in zwei Fällen der Dünndarm. Makroskopisch zeigten die Tumoren alle eine Größe von 6cm im Durchmesser und eine kugelige Gestalt (Abb. 1). Histologisch dominierte ein infiltratives, von der Schleimhaut ausgehendes Wachstum von gut bis mäßig differenzierten, tubulär wachsenden, epithelialen Tumorzellen. In drei Fällen (Nr. 2, 3, 4) konnte multifokal gut differenzierter Knochen (vgl. Abb. Nr. 3a und b) gesehen werden. Dieser lag eingebettet in das Stroma und wies aktive Auf- und Umbauvorgänge auf. In einer Probe (Nr. 4) fand sich zusätzlich pleomorphe, locker arrangierte, spindelige Zellpopulation, zwischen der ein myxoides Material lag. In allen Fällen waren ausgeprägte Ulzerationen der Darmschleimhaut vorhanden. Gefäßeinbrüche konnten in Fall 5 diagnostiziert werden. Bei einem Pferd (Nr. 3) lag zusätzlich der Lymphknoten zur Untersuchung vor. Hier konnten keine Tumorzellen nachgewiesen werden. Zwei

der Tiere (Nr. 3 und 5) wurden intra operationem euthanasiert, über den weiteren Verlauf der anderen Pferde lagen keine Informationen vor.

Mesenchymale Umfangsvermehrungen (n=11)

Insgesamt wurden elf Tumoren mesenchymalen Ursprungs diagnostiziert (Nr. 6-13, 21-23).

Leiomyome (n=4)

Das Alter der Pferde mit einem Leiomyom (Nr. 6–9) lag bei 5 bis 25 Jahren. Bei den Pferden bestand bereits vor der Operation der Verdacht auf ein tumoröses Geschehen. Ein Pferd zeigte vorberichtlich Kolik (Nr. 8). In allen vier Fällen war der Dünndarm betroffen. Die Tumoren waren alle 3–4 cm groß und zum Teil multinodulär wachsend. Histologisch zeigte sich eine gut differenzierte, spindelige und in Wirteln wachsende Tumorzellpopulation. Die Mitosezahl lag bei 0–1 Mitosen/10 Hauptgesichtsfeldern. Das Wachstum war nicht bekapselt, aber abgrenzbar und nicht oder nur sehr dezent invasiv. Nekrosen waren nicht auffällig. Über den weiteren Verlauf der

meisten Pferde war nichts bekannt, ein Pferd (Nr. 8) wurde noch intra operationem und vor dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung euthanasiert.

Leiomyosarkome (n=3)

Bei drei Pferden (Nr. 9–11) wurde histologisch bzw. immunhistologisch (vgl. Tab. 2) ein Leiomyosarkom diagnostiziert. Eine Abgrenzung von den Leiomyomen wurde hauptsächlich anhand des infiltrativen Wachstumsverhaltens vorgenommen. Auch hier war in allen drei Fällen bereits vorberichtlich Tumorverdacht geäußert worden. In zwei Fällen stammten die Proben aus dem Dünndarm, in einem Fall aus dem Dickdarm (Nr. 11). Makroskopisch konnte eine Größe von etwa 1,9 × 1,4 × 1,5 cm bis 10 × 6,5 × 6,5 cm gemessen werden. Histologisch zeigten sich gering- bis mäßig pleomorphe spindelige, in Wirteln und Zügen angeordnete Tumorzellen mit deutlich infiltrativem Wachstum. Es fanden sich 0–1 Mitosen/10 HPFs. Weiterhin konnten in zwei Fällen (Nr. 10 und 11) ausgedehnte Nekrosen sowie Mineralisierung (Nr. 10), aber keine Verknöcherung festgestellt werden. Gefäßeinbrüche waren in keinem Fall feststellbar. Über den weiteren klinischen Verlauf lagen keine Informationen vor.

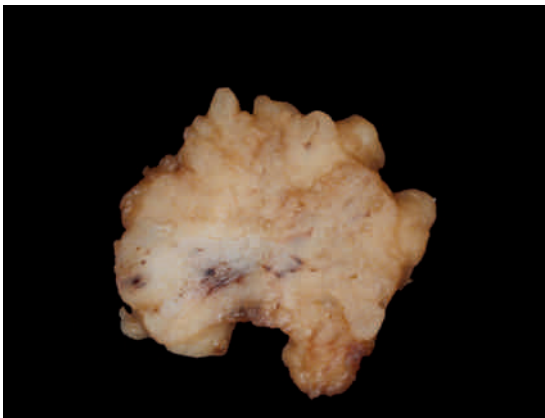


Abb 1 Karzinom Nr. 3: Pferd Nr. 3 (15 Jahre alter Ponywallach) mit einem mandarinengroßen Adenokarzinom mit ossärer Metaplasie im Dickdarm.

Horse No. 3 (15 years old, pony gelding) with a mandarin-sized adenocarcinoma with osseous metaplasia.

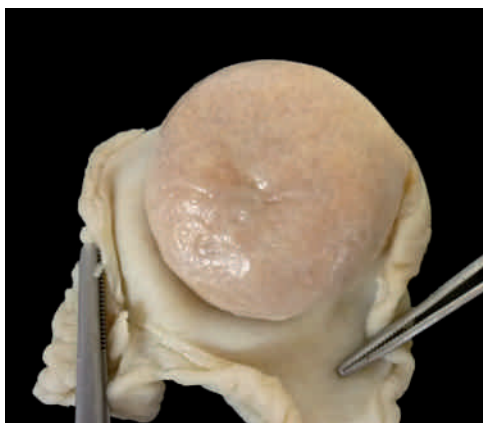


Abb. 2 Lymphom Nr. 18: Pferd Nr. 18 (2 Jahre alter Warmbluthengst) mit T-Zell-Lymphom im Dünndarm.

Horse No. 18 (2 years, Warmblood stallion) with T-cell lymphoma in the small intestine.

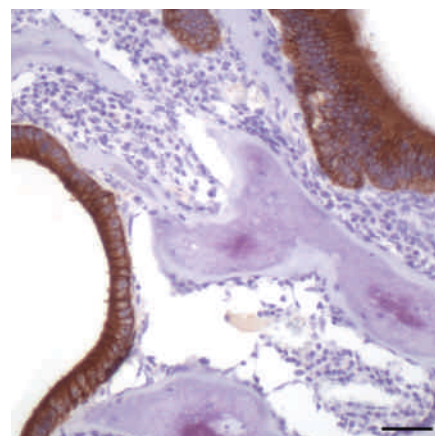
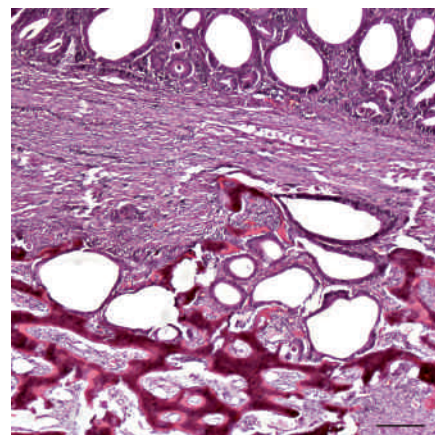


Abb. 3a und b Bilder Histo Nr. 3a und b: Pferd Nr. 3 (15 Jahre alter Ponywallach) mit einem Adenokarzinom im Dickdarm mit gut differenzierten, infiltrativ wachsenden Tubuli, hochgradiger Desmoplasie und knöcherner Metaplasie (Bar=25 µm bzw. 50 µm, HE-Färbung und Zytokeratin-Immunhistologie).

Horse No. 3 (15 years, pony gelding) with adenocarcinoma in the large intestine with infiltratively growing tubulus, marked desmoplasia and osseous metaplasia (bar=25 µm and 50 µm, HE-staining and Zytokeratin immunohistology).

Gastrointestinal stromaler Tumor (GIST) (n=1)

Basierend auf den histologischen und immunhistologischen Befunden wurde in einem Fall (Nr. 13) ein gastrointestinaler stromaler Tumor am Zäkum diagnostiziert. Vorberichtlich war das 13 Jahre alte Pferd durch Kolik auffällig. Der Tumor zeigte eine Größe von 1,5 cm im Durchmesser und eine kugelige Form. In der histologischen Untersuchung dominierte eine gut bis mäßig differenzierte, spindelige und infiltrativ wachsende Tumorzellpopulation. Es fanden sich 1–2 Mitosen/10 HPFs. Zusätzlich zeigte sich eine myxoide, extrazelluläre Matrix (Ab. 4a). Der Großteil des Gewebes war nekrotisch. Die Tumorzellen waren positiv für Vimentin und c-Kit (Abb. 4b). Über den weiteren Verlauf des Pferdes ist nichts bekannt.

Lymphome (n = 7)

Bei sechs Pferden (Nr. 14–20) konnten intestinale Lymphome diagnostiziert werden. Das Alter der Pferde lag zwischen 2 und 21 Jahren (Median: 17 Jahre). Bei vier Einsendungen lag ein klinischer Vorbericht vor. Drei Pferde (Nr. 14, 16, 18) zeigten Abmagerung, bei einem Tier wurde bereits ein Tumorverdacht (Nr. 18) geäußert. Zwei Pferde hatten Durchfall (Nr. 14

und 19). Nur in einem Fall wurde der Tumor komplett, meistens aber nur in Teilen eingesendet. In zwei Fällen wurden lediglich bis 0,5 cm große Biopsien eingesandt. In fast allen Fällen war der Dünndarm betroffen. In einem Fall konnte das Lymphom in Proben vom Dün- und Dickdarm (Nr. 17), sowie in der Milz (Nr. 18) und im Magen (Nr. 15) nachgewiesen werden. Bei einem Fall wurde eine eindeutige Diagnose anhand einer Rektumbiopsie gestellt (Nr. 14), in einer weiteren Biopsie wurde der Verdacht geäußert und mittels Immunhistologie und klinischer Korrelation bestätigt (Nr. 16). In der histologischen Untersuchung zeigte sich in fast allen Fällen eine infiltrativ wachsende, kleinzellige, lymphoide Tumorzellpopulation mit einer Mitosezahl von 1 bis zu 35 Mitosen/HPFs. In allen Fällen konnten mittels Giemsa-Färbung ein Mastzelltumor ausgeschlossen werden. Mittels Immunhistologie wurde in zwei Fällen ein B-Zell-Lymphom und in fünf Fällen ein T-Zell-Lymphom (Abbildung 2) diagnostiziert. Bei Fall Nr. 15 zeigte sich eine locker arrangierte, intermediärzellige Tumorzellpopulation mit hochgradiger Produktion von Kongorot-positivem Amyloid (Abb. 5a und b). Dieses konnte auch im tributären Lymphknoten gefunden werden. Die Abgrenzung zu einem Plasmazelltumor wurde mittels immunhistologischer Untersuchung (negativ für IgG und Lamda light chains) vorgenommen.

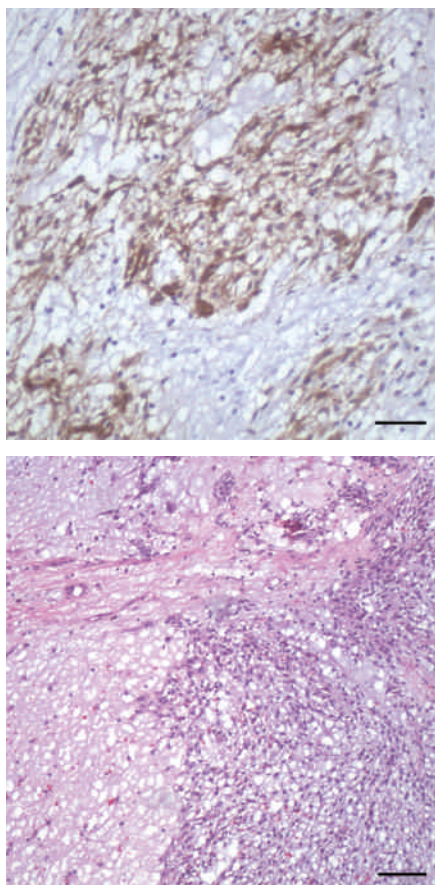


Abb. 4a und b Bilder Histo Nr. 4a und b: Pferd Nr. 13 (13 Jahre alter Wallach) mit einem Gastrointestinalen stromalen Tumor (GIST). Es zeigt sich eine hochgradig irreguläre, c-Kit-positive Spindelzellpopulation mit hochgradiger Nekrose (Bar=100 µm und 50 µm, HE-gefärbt bzw. c-Kit Immunhistologie).

Horse No. 13 (13 years, gelding) with gastrointestinal stromal tumor (GIST). Marked irregular proliferating c-Kit positive spindle cell population with necrosis (bar=100 µm and 50 µm, HE-stained, c-Kit immunohistology).

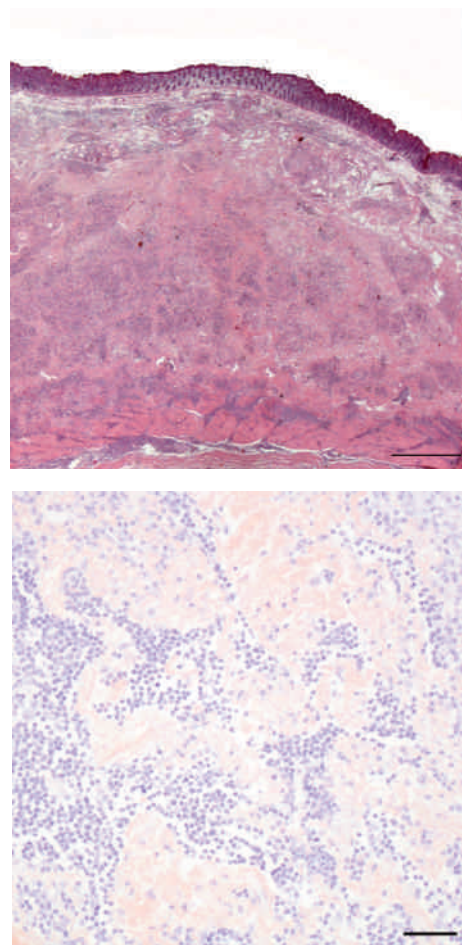


Abb. 5a und b Bilder Histo Nr. 5a und b: Pferd Nr. 15 (Ponywallach) mit einem B-Zell-Lymphom mit intermediärzelligen, lymphoiden Zellen und hochgradig Kongorot-positivem, extrazellulärem Amyloid (Bar=1000 µm und 50 µm, HE- und Kongorot-gefärbt).

Horse No. 15 (pony gelding) with B-cell lymphoma with intermediate lymphoid cell and marked Congo red-positive, extracellular amyloid (bar=1000 µm and 50 µm, HE- and Congo red-stained).

Angiomatose (n = 2)

Bei zwei Pferden (Nr. 22 und 23) bestand klinisch ein Verdacht auf ein tumoröses Geschehen im Dickdarm. Makroskopisch waren beide Umfangsvermehrungen 8 cm groß. Histologisch war die Darmwand (Muskularis und Serosa) durchsetzt mit proliferierten und gut differenzierten Gefäßen. Diese wurden von gut differenzierten Endothelzellen ausgekleidet. Mitosen waren nur vereinzelt nachweisbar. Es wurden mittelgradig multifokale Blutungen und intraluminal Thrombenbildung gesehen. Das multizentrische Auftreten und das invasive Wachstum sprachen gegen ein Hämangiom. Da keine ausgeprägten zellulären Atypien oder vermehrt Mitosen gefunden wurden, wurde ein Hämangiosarkom ausgeschlossen und eine Angiomatose diagnostiziert. Ein Pferd wurde bereits in der Operation eingeschläfert (Nr. 23).

Lymphangiom (n = 1)

Bei Pferd Nr. 21 wurde ein Teil einer vorberichtlich 10 cm großen Umfangsvermehrung vom Dünndarm eingesandt. Über die klinische Symptomatik ist nichts bekannt. In der Muskularis und in der Serosa fand sich eine Proliferation von gut differenzierten Lymphgefäßen. In den mit Endothel ausgekleideten Hohlräumen waren keine Erythrozyten zu sehen. Zusätzlich war eine fokale, eitrig-entzündung von Submukosa und Muskularis zu finden. Es wurde die Diagnose eines Lymphangioms gestellt.

Diskussion

Grundsätzlich sind primäre Neoplasien des Intestinaltrakts bei Pferden selten (*Baker und Ellis* 1981). Es gibt neben mehreren, älteren Einzelfallberichten nur eine größere Studie (n=34), die jedoch keine detaillierten immunhistologischen Untersuchungen durchführte (*Taylor et al.* 2006). *Taylor et al.* (2006) diskutierten in dieser Übersichtsarbeit (n=34) über intestinale Tumoren bei Pferden eine Rassedisposition für Araber, da diese Rasse in ihrer Studie fast die Hälfte der Tiere ausmachten (47%). Dies konnte in der vorliegenden Fall-sammlung nicht bestätigt werden, da keine Probe von Arabern unter den eingesandten Proben war. Vermutlich hängt die deutliche Dominanz der Araber im Fall der amerikanischen Studie mit einer anderen Verteilung der Pferdepopulation zusammen, da auch in anderen Arbeiten Araber nicht überrepräsentiert waren (*Del Piero et al.* 2001). Ähnlich wie in der Studie von *Taylor et al.* (2006) konnte auch in der vorliegenden Studie keine Geschlechtsdisposition nachgewiesen werden.

Das mediane Alter der Pferde mit intestinalen Lymphomen (16 Jahre) in der vorliegenden Studie war nahezu identisch mit den Angaben in der Literatur. Hingegen waren die Tiere mit Karzinomen in der vorliegenden Studie jünger (13 Jahre) als bei *Taylor et al.* (2006) (20 Jahre) und die Tiere mit mesenchymalen Tumoren älter (13 Jahre bzw. 10 Jahren in der Studie von 2006). Hinsichtlich der klinischen Symptomatik entsprechen die vorberichtlichen Angaben denen der in der Literatur beschriebenen. Am häufigsten wurde von einer chronischen Abmagerung bis hin zur Kachexie berichtet. Weiterhin fielen die Pferde gehäuft durch Kolik auf, dies war

aber sowohl bei neoplastischen als auch nicht-neoplastischen Veränderungen unabhängig von der Dignität der Fall und hängt vermutlich mit der Umfangsvermehrung an sich und deren Folgen (Obturationen oder Stenosen) zusammen. Durchfall und Fieber traten hingegen seltener auf. Bei den zwei Fällen mit Fieber handelt es sich um ein Lymphom und um ein nicht-neoplastisches, entzündliches Geschehen. Die klinischen Symptome waren somit unspezifisch, es konnte kein klinisches Bild dominierend zu einem Neoplasie-Typ zugeordnet werden.

Entgegen anderer Studien (*Taylor et al.* 2006) war in der vorliegenden Studie nicht das Lymphom der häufigste Tumor, sondern Spindelzelltumoren (8/25). Betrachtet man jedoch nur die Verteilung der malignen Tumoren, so ist das Lymphom (7/25), gefolgt von den Adenokarzinomen (5/25) und den Sarkomen (4/25), am häufigsten vertreten. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen mesenchymalen Tumoren ist insbesondere das infiltrative Wachstum als wichtigstes diagnostisches Kriterium heran zu ziehen. Die Mitosezahl und Teilungsaktivität unterschied sich nicht wesentlich. Die klassische Lokalisation für mesenchymale Tumoren ist der Dünndarm (*Collier und Trent* 1983, *Livesey et al.* 1986, *Mair et al.* 1990, *Taylor et al.* 2006), was auch in dieser Studie bestätigt werden konnte. Sarkome können histologisch nur schwer voneinander differenziert werden, daher ist für die genauere Klärung eine immunhistologische Untersuchung erforderlich. Neben Vimentin als klassischem mesenchy-malem Marker können Tumoren ausgehend von den glatten Muskelzellen mittels Smooth Muscle Actin differenziert werden. Diese Zellen exprimieren häufig, aber nicht immer, auch Desmin. Neuroendokrine Marker (glial fibrillary acidic protein, neuronenspezifische Enolase) können zur Abgrenzung von neuronalen Neoplasien genutzt werden.

Insgesamt konnten mittels Immunhistologie sieben von acht Spindelzelltumoren den glatten Muskelzellen zugeordnet werden. Vier wurden als benigne, drei als maligne klassifiziert. Dies entspricht ungefähr der bereits in der Literatur berichteten Verteilung (*Taylor et al.* 2006). Da bei Pferden mit Leiomyosarkomen im Bereich des Dünndarms zwar ein lokal invasives Wachstum stattfindet, jedoch zum jetzigen Zeitpunkt in der Literatur keine Metastasierung beschrieben ist (*Mair et al.* 1990, *Taylor et al.* 2006). Es steht es zur Diskussion, ob eine vollständige Entfernung des Tumors mit ausreichendem Abstand zum gesunden Gewebe im Bereich des Dünndarms als kurativ anzusehen ist. Anders verhält es sich anscheinend bei Leiomyosarkomen des Zäkums, bei denen Metastasen in der Leber oder dem Peritoneum nachgewiesen werden konnten und somit als prognostisch schlechter einzuschätzen sind (*Taylor et al.* 2006).

Gastrointestinale stromale Tumoren bei Pferden sind relativ selten und, wie auch in dieser Studie, zumeist im Bereich des Zäkums lokalisiert (*Del Piero et al.* 2001, *Hafner et al.* 2001). Der Begriff des gastrointestinalen stromalen Tumors beschreibt eine spezifische Gruppe mesenchymaler Tumoren des Gastrointestinaltraktes, ausgehend von primitiven mesenchymalen, pluripotenten Zellen. Das histologische Bild ist dem eines Leiomyosarkoms ähnlich, daher ist eine Unterscheidung ohne immunhistologische Differenzierung nicht sicher möglich, wobei das klassische, immunhistologische Expressionsmuster der GISTs des Pferdes und der wichtigste

Marker für die Differenzierung innerhalb der mesenchymalen Tumoren c-kit (synonym: CD117) ist (Hafner et al. 2001, Head 2003). Auffällig ist in diesem Fall die höhere Mitosezahl im Vergleich zu den anderen mesenchymalen Tumoren. Da nicht in allen anderen Studien eine immunhistologische Aufarbeitung der spindelig differenzierten Tumoren vorgenommen wurde, bleibt es fraglich, ob die gastrointestinalen Stromalen Tumoren in der Arbeit von Taylor et al. (2006) korrekt ausklassifiziert wurden. Eine Metastasierung der GISTs ist beim Pferd bisher nicht publiziert, beim Hund sind Metastasen jedoch in Leber und Netz beschrieben (Hanazono et al. 2012).

Als zweitgrößte Gruppe dieser Fallsammlung folgten mit sieben Tumoren die Gruppe der Lymphome. Das Lymphom ist der häufigste Tumor des Pferdes und die intestinale Form ist nach dem multizentrischen und der Hautform mit 11% die dritthäufigste anatomische Manifestation (Durham et al. 2013). Das Alter der Tiere lag zwischen 2 und 21 Jahren, im Median 17 Jahre. Es konnte bestätigt werden, dass die häufigste Lokalisation der intestinalen Form der Dünndarm ist (Matsuda et al. 2013, Pinkerton et al. 2002, Taylor et al. 2006). In drei Fällen war das Auftreten multizentrisch unter Einbeziehung von Lymphknoten bzw. der Milz. Fall Nr. 15 zeigte sich dahingehend interessant, als dass mittels Kongorot-Färbung Amyloid nachgewiesen werden konnte. Mittels Immunhistologie konnte ein extramedulläres Plasmozytom ausgeschlossen werden. Ein intestinales Amyloid-produzierendes B-Zell-Lymphom ist beim Menschen nur sehr selten und bei den Haussäugetieren bisher nicht beschrieben (Goteri et al. 1998).

In zwei Fällen wurde die Diagnose eines Lymphoms an sehr kleinen Biopsien (bis 0,5 cm) gestellt. Magen-Darm-Biopsien zur Lymphomdiagnostik stellen für den Pathologen eine Herausforderung dar, da der vorherrschende Lymphomtyp beim Pferd kleinzellig (Durham et al. 2013) und gut differenziert ist. Daher ist das Lymphom anhand von Biopsien zum Teil nur schwer von reaktiven Lymphozyteninfiltraten zu unterscheiden. Insbesondere das Wachstumsverhalten in die Tiefe ist daher ein hilfreicher Hinweis zur Bewertung der Malignität. Da die tieferen Anteile des Darms in Darmbiopsien jedoch häufig nicht vorhanden sind, muss die Lymphozytenpopulation allein anhand ihrer Morphologie, der Mitosezahl und unter Einbeziehung des klinischen Vorberichts bewertet werden. In einer Studie, die rektale Biopsien von 116 Pferden untersuchte, wurde die Biopsie des Rektums als nützlich eingestuft, um intestinale Erkrankungen und Neoplasien zu diagnostizieren und differenzieren, dennoch wurde nur eins von sieben Lymphomen sicher in der Rektalbiopsie erkannt (Lindberg et al. 1996). Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel kann daher die Immunhistologie darstellen, die eine bessere Charakterisierung der Lymphozyten ermöglicht.

Entgegen anderer Studien machen die Tumoren epithelialen Ursprungs nur einen relativ kleinen Anteil aus (5/25). In allen Fällen zeigte sich ein deutlich invasives Wachstum, somit wurden die Tumoren als maligne Tumoren klassifiziert. Zur Lokalisation von Adenokarzinomen gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben, bei Taylor et al. (2006) waren 82% der Adenokarzinome im Dünndarm lokalisiert, andere Autoren berichten fast ausschließlich von Karzinomen im Dickdarm (East et al. 1998, Kirchoff et al. 1996, Rottman et al. 1991,

Roy et al. 2002, Wright und Edwards 1984). In der vorliegenden Studie ließ sich keine klare Dominanz hinsichtlich der Verteilung erkennen, da in drei Fällen der Dickdarm und in zwei Fällen der Dünndarm betroffen waren.

Intestinale Adenokarzinome werden grundsätzlich prognostisch als eher ungünstig eingeschätzt und neigen neben infiltrativem Wachstum zur Metastasierung (East et al. 1998, Rottman et al. 1991, Taylor et al. 2006). Dennoch gibt es Berichte, nach denen eine chirurgische Entfernung zu einer Überlebenszeit von drei bis fünf Jahren nach Diagnosestellung bis hin zur vollkommenen Heilung ohne Metastasierung und Rezidiven geführt hat (Moran et al. 2008, Roy et al. 2002). Eine frühzeitige, vollständige Resektion kann somit zu einer längeren Überlebenszeit führen, immer unter der Prämisse, dass bis zu dem Zeitpunkt der Resektion noch keine Metastasierung oder Gefäßinfiltration stattgefunden hat. Interessanterweise kommt es beim Pferd bei diesen Tumoren häufig zu einer ossären Metaplasie (East et al. 1998, Kirchoff et al. 1996, Rottman et al. 1991), die bei anderen Tieren wie beispielsweise der Katze (Turk et al. 1981) nur selten und in anderen Tierarten gar nicht beschrieben ist. Ossäre Metaplasien in Tumoren des Intestinaltraktes sind bei der Katze beschrieben und kommen beim Menschen sehr selten, aber sowohl in benignen, als auch malignen Zubildungen vor (Odum et al. 2012). Die Ursache hierfür ist bisher nicht eindeutig geklärt, es werden verschiedene Ursachen wie eine Interaktion von Muzin und Kalziumsalzen (van Patter und Whittick 1955) oder eine Expression von BMP-2 (bone morphogenic proteins), welche gesteigert bei rektalen Adenokarzinomen auftrat, diskutiert (Kypson et al. 2003).

Bei einer sogenannten Angiomatose handelt es sich um das Auftreten multipler Angiome. In der Humanmedizin werden verschiedene angeborene oder erworbene Formen unterschieden (Roche Lexikon der Medizin 2013). Beim Pferd ist sie nur sehr selten beschrieben (Lamm und Njaa 2007, Platt 1987). Histologisch zeigen diese Veränderungen mehrere, mit einem gut differenzierten Endothel ausgekleidete, blutgefüllte Hohlräume. Zelluläre Atypien, wie sie bei einem Hämangiosarkom zu finden sind, fehlen bei dieser Art von Veränderung. Es gibt Einzelfallberichte zum Auftreten im Darm und dort vor allem im Kolon. Klinisch sind rektale Blutungen beschrieben, die in diesem Fall jedoch nicht vorlagen (Platt 1987).

Im weiteren Sinne zu den tumorartigen Gefäßproliferationen gehört auch das Lymphangiom, welches in einem Fall diagnostiziert wurde.

In zwei Fällen konnte bei Patienten mit Tumorverdacht aufgrund einer Umfangsvermehrung ein entzündlicher Prozess ohne Hinweise auf eine Neoplasie gefunden werden. In einem Fall zeigten sich die typischen, histologischen Befunde eines Hämatoms in Organisation. Ursächlich käme beispielsweise ein Trauma oder ein durchwandernder Fremdkörper in Frage, vorberichtlich war dazu nichts bekannt. In dem zweiten Fall wurde das histologische Bild durch ein chronisches Granulationsgewebe und Hinweise auf eine chronisch aktive Entzündung dominiert. Eine partielle, eventuell gedeckte Darmruptur käme am ehesten in Frage, da es sich um einen lokalen Prozess gehandelt hat. Da in diesem Fall jedoch nur ein Teil der Umfangsvermehrung reseziert wurde, bleibt eine

gewisse diagnostische Unsicherheit bestehen, da ein neoplastisches Geschehen in anderen Bereichen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass wie bereits von anderen Autoren postuliert, ein Rückschluss von der klinischen Symptomatik oder der Makroskopie auf die Ätiologie und Dignität nicht möglich ist. Häufig fallen die Pferde klinisch erst auf, wenn die Umfangsvermehrungen eine gewisse Größe erreicht haben und dann, unabhängig von der Dignität, mit der durch die Umfangsvermehrung einhergehenden Obturationen und Passagestörungen zur Kolik führen, wie sie auch bei anderen Lageveränderungen auftreten können. Weiterhin können diese Pferde Abmagerung, Fieber und Durchfall zeigen, was auch bei chronischen Enteritiden auftritt. Letztlich bleibt bis zur endgültigen histopathologischen Diagnosestellung nur eine möglichst vollständige Resektion. Je nach Befund kann diese bereits kurativ sein und eine vollständige Heilung bedeuten. Entsprechend sollte sich in solchen Fällen daran erinnert werden, dass nicht jede Umfangsvermehrung mit einer infausten Prognose einhergeht und eine Resektion sich unter Umständen lohnen und als kurativ angesehen werden kann.

Literatur

- Baker J. R., Ellis C. E. (1981) A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980: (1) cause of death. *Equine Vet. J.* 13, 43-46
- Collier M. A., Trent A. M. (1983) Jejunal intussusception associated with leiomyoma in an aged horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 182, 819-821
- Del Piero F., Summers B. A., Cummings J. F., Mandelli G., Blomme E. A. (2001) Gastrointestinal stromal tumors in equids. *Vet. Pathol.* 38, 689-697; DOI 10.1354/vp.38-6-689
- Durham A. C., Pillitteri C. A., San Myint M., Valli V. E. (2013) Two hundred three cases of equine lymphoma classified according to the World Health Organization (WHO) classification criteria. *Vet. Pathol.* 50, 86-93; DOI 10.1177/0300985812451603
- East L. M., Steyn P. F., Dickinson C. E., Frank A. A. (1998) Occult osseous metastasis of a colonic adenocarcinoma visualized with technetium tc 99m hydroxymethylene diphosphate scintigraphy in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 1167-1170, 1132-1163
- Goteri G., Ranaldi R., Pileri S. A., Bearzi I. (1998) Localized amyloidosis and gastrointestinal lymphoma: a rare association. *Histopathology* 32, 348-355
- Hafner S., Harmon B. G., King T. (2001) Gastrointestinal stromal tumors of the equine cecum. *Vet. Pathol.* 38, 242-246; DOI 10.1354/vp.38-2-242
- Hanazono K., Fukumoto S., Hirayama K., Takashima K., Yamane Y., Natsuhori M., Kadosawa T., Uchida T. (2012) Predicting metastatic potential of gastrointestinal stromal tumors in dog by ultrasonography. *J. Vet. Med. Sci.* 74, 1477-1482
- Head K. W. (2003) Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals. Published by the 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
- Kirchhof N., Steinhauer D., Fey K. (1996) Equine adenocarcinomas of the large intestine with osseous metaplasia. *J. Comp. Pathol.* 114, 451-456
- Kypson A. P., Morpew E., Jones R., Gottfried M. R., Seigler H. F. (2003) Heterotopic ossification in rectal cancer: Rare finding with a novel proposed mechanism. *J. Surg. Oncol.* 82, 132-137; DOI 10.1002/jso.10181
- Lamm C. G., Njaa B. L. (2007) Ovarian and intestinal angiomatosis in a horse. *Vet. Pathol.* 44, 386-388; DOI 10.1354/vp.44-3-386
- Lindberg R., Nygren A., Persson S. G. (1996) Rectal biopsy diagnosis in horses with clinical signs of intestinal disorders: a retrospective study of 116 cases. *Equine Vet. J.* 28, 275-284
- Livesey M. A., Hulland T. J., Yovich J. V. (1986) Colic in two horses associated with smooth muscle intestinal tumours. *Equine Vet. J.* 18, 334-337
- Mair T. S., Taylor F. G., Brown P. J. (1990) Leiomyosarcoma of the duodenum in two horses. *J. Comp. Pathol.* 102, 119-123; DOI 10.1111/j.2042-3306.2011.00380.x
- Matsuda K., Shimada T., Kawamura Y., Sakaguchi K., Tagami M., Taniyama H. (2013) Jejunal intussusception associated with lymphoma in a horse. *J. Vet. Med. Sci.* 75, 1253-1256
- Moran J. A., Lemberger K., Cadore J. L., Lepage O. M. (2008) Small intestine adenocarcinoma in conjunction with multiple adenomas causing acute colic in a horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20, 121-124; DOI 10.1177/104063870802000128
- Odum B. R., Bechtold M. L., Diaz-Arias A. (2012) Osseous Metaplasia in an Inflammatory Polyp of the Rectum: A Case Report and Review of the Literature. *Gastroenterology Res* 5, 74-78; DOI 10.4021/gr417w
- Pinkerton M. E., Bailey K. L., Thomas K. K., Goetz T. E., Valli V. E. (2002) Primary epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in a horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 14, 150-152
- Platt H. (1987) Vascular malformations and angiomatous lesions in horses: a review of 10 cases. *Equine Vet. J.* 19, 500-504; DOI 10.1177/104063870201400209
- Rottman J. B., Roberts M. C., Cullen J. M. (1991) Colonic adenocarcinoma with osseous metaplasia in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198, 657-659
- Roy M. F., Parente E. J., Donaldson M. T., Habecker P., Axon J. (2002) Successful treatment of a colonic adenocarcinoma in a horse. *Equine Vet. J.* 34, 102-104
- Taylor S. D., Pusterla N., Vaughan B., Whitcomb M. B., Wilson W. D. (2006) Intestinal neoplasia in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 1429-1436
- Turk M. A., Gallina A. M., Russell T. S. (1981) Nonhematopoietic gastrointestinal neoplasia in cats: a retrospective study of 44 cases. *Vet. Pathol.* 18, 614-620
- van Patter H. T., Whittick J. W. (1955) Heterotopic ossification in intestinal neoplasms. *Am. J. Pathol.* 31, 73-91
- Roche Lexikon Medizin Sonderausgabe (2013) Elsevier Health Sciences Germany
- Wright J. A., Edwards G. B. (1984) Adenocarcinoma of the intestine in a horse: an unusual occurrence. *Equine Vet. J.* 16, 136-137