

# Equine gastrointestinale stromale Tumore (GIST) des Dünndarms als Ursache für akute Kolik

Anke-Charlotte Müller<sup>1</sup>, Ann-Kathrin Onkels<sup>2</sup>, Kernt Köhler<sup>2</sup> und Michael Röcken<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen

<sup>2</sup> Institut für Veterinär-Pathologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen

**Zusammenfassung:** Gastrointestinale stromale Tumore (GIST) kommen, wie andere nichtlymphatische Tumore des Gastrointestinaltraktes, bei Pferden insgesamt selten vor. Beim klassischen GIST wird die interstitielle Cajal-Zelle (ICC), die als intestinale Schrittmacherzelle und Mediator der Neurotransmission gilt und ein wichtiger Regulator der Darmmotorik ist, als Ursprungszelle angesehen. Oft werden diese Tumore erst post mortem im Rahmen einer Sektion gefunden oder führen im fortgeschrittenen Stadium zu einem dekompensierten, euthanasiepflichtigen Zustand. Es werden zwei Fälle mit equinem GIST beschrieben. Der erste Fall präsentiert einen positiven Ausgang nach Entfernung eines GIST, der im Zuge einer Laparotomie als Kolikursache identifiziert werden konnte. Zwei Jahre nach Resektion des Tumors zeigte sich das Pferd in einem einwandfreien Gesundheitszustand, der eine normale, reiterliche Nutzung erlaubte. Bei dem zweiten Fall handelt es sich um einen Befund im Rahmen einer Sektion eines Ponywallachs, der aufgrund hochgradiger, perakuter Kolik euthanasiert werden musste. Erst mittels pathohistologischer und immunohistochemischer Untersuchung konnten beide Neubildungen als GIST diagnostiziert werden. Für eine finale Diagnose intra vitam sind weiterführende Untersuchungen wie Laparoskopie bzw. Laparotomie mit Resektion des Tumors und pathohistologischer sowie immunohistochemischer Untersuchung angeraten, denn die klinischen Symptome sind unspezifisch und gewähren keine eindeutige Diagnose.

**Schlüsselwörter:** GIST, intestinale Neoplasie, Kolik, Laparotomie, Resektion, Pathohistologie, Immunhistologie

## Equine gastrointestinal stromal tumours (GISTs) of the small intestine as cause of acute colic

Intestinal non-lymphatic neoplasia, which include GIST and GIST-like tumours, are generally rare in horses. GISTs originate from the interstitial cells of Cajal (ICC), which are considered to be enteric pacemaker cells and mediators of neurotransmission. Therefore, they are important regulators of GI motility. Equine GISTs occur predominantly in adult horses from 13 to over 20 years of age, and do not follow breed or sex predisposition. The small intestine is the segment most frequently affected by gastrointestinal tumours. The detection of intestinal tumours merely on the basis of clinical findings is difficult, and they often only can be identified post mortem during necropsy, or intra vitam in the course of a laparotomy or laparoscopy. In advanced stages, such tumours can lead to a decompensated condition requiring euthanasia. The present first case represents a positive outcome after removal of a GIST, which could be identified during laparotomy as cause of colic in a 22-year-old German riding pony mare. In its history, the horse had no problems with colic. Except for pars pituitary intermedia dysfunction (PPID), which was treated with pergolide, the horse showed no other diseases or profoundly abnormal blood parameters. On the basis of rectal and ultrasonographic examinations, the suspicion of small intestinal ileus was raised, and the mare was referred to laparotomy. During exploration of the abdominal cavity, a small intestinal ileus could be confirmed. The cause of strangulation of an approximately 40 cm segment of the jejunum was an intramural proliferation located on the intestinal wall of the mid jejunum around which a part of the small bowel was wrapped. The tumour measured approximately 15 × 15 × 10 cm, was dense to elastic, had a spherical to heart-shaped form with a knobby, smooth and shiny surface and was dark red, partly greyish and multifocal black in colour. On the cut surface, the structure had several blood-filled cavities. The mass was removed together with the corresponding intestinal section including the tumour bed. Rehabilitation of the mare took a good course overall, as she could be discharged from the clinic nine days after surgery. Two years after resection of the tumour, the patient was in a perfect state of health, which allowed normal equestrian use. Pathohistologically, in HE-staining the tumour resembled a classic GIST. The tumour cells had infiltrated all layers of the intestine. In an immunohistochemical examination, the neoplastic cells stained positive for vimentin, S-100, and discovered on GIST Protein 1 (DOG1). Tests for c-kit, desmin, glial fibrillary acid protein (GFAP), actin and smooth muscle antibodies (SMA) were negative. As a result, the proliferation was diagnosed as a myxoid, neurogenic GIST. The second case is a finding as a result of a necropsy of a pony gelding that had to be euthanised due to severe peracute colic. Pre-euthanasia, using a clinical ultrasonography of the abdomen, a dense image of heterogeneous echogenic structure was detected. Necropsy revealed a tumour with its origin on the intestinal wall, strangulating a section of the jejunum. Similar to the tumour described in the case above, this tumour was about 18 × 15 × 5 cm in total, spherical to heart-shaped, of dense structure with a smooth and shiny surface and dark red and partly greyish-beige and multifocal black in colour. Analogous to the aforementioned case, HE-staining showed classical signs for a GIST, and tumour cells had infiltrated all layers of the intestine. Immunohistochemically, tumour cells were positive for vimentin and c-kit. No signal could be detected for S-100, GFAP, SMA and periaxin. Therefore, this tumour was diagnosed as an undifferentiated GIST. GISTs grow locally invasively and may have multiple occurrences, although metastasis is rarely observed. For a final intra vitam diagnosis, further examinations such as laparoscopy or laparotomy with tissue sampling and pathohistological as well as immunohistochemical examination are recommended, because clinical symptoms are often non specific and do not allow for a clear diagnosis. An early diagnosis with total excision of the tumour is crucial for a successful therapy and a good prognosis.

**Keywords:** GIST, intestinal neoplasia, colic, laparotomy, resection, histopathology, immunohistochemistry

**Zitation:** Müller A.-C., Onkels A.-K., Köhler K., Röcken M. (2021) Equine gastrointestinale stromale Tumore (GIST) des Dünndarms als Ursache für akute Kolik. *Pferdeheilkunde* 37, 474–480; DOI 10.21836/PEM20210503

**Korrespondenz:** Anke-Charlotte Müller, Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Frankfurter Str. 108, 35392 Gießen; anke-charlotte.mueller@vetmed.uni-giessen.de

**Eingereicht:** 27. März 2021 | **Angenommen:** 7. Juli 2021

## Einleitung

Equine gastrointestinale stromale Tumore (GIST) sind von der Darmwand ausgehende, benigne Neoplasien. Sie kommen, wie andere nichtlymphatische Tumore des Gastrointestinaltraktes, beim Pferd insgesamt selten vor (Del Piero et al. 2001). Lymphome, Adenokarzinome und Leiomyome bzw. Leiomyosarkome sind als intestinale Neoplasien hingegen bei Pferden verbreiteter. Bei klassischen GIST wird histogenetisch die interstitielle Cajal-Zelle (ICC, interstitial cells of cajal) bzw. deren pluripotente Stammzelle als Ursprungszelle angesehen. ICC gelten als intestinale Schrittmacherzellen und Mediatoren der Neurotransmission. Somit stellen sie wichtige Regulatoren der Darmmotorik dar (Stephan et al. 2012). Sie sind in der Tunica muscularis der Darmwand um den Auerbach-Plexus angeordnet anzutreffen. Den GIST zugrunde liegt eine onkogene Mutation im c-KIT-Protein, die eine ligandunabhängige permanente Rezeptoraktivierung der Tyrosinkinase in den ICC bewirkt. Daraus resultiert eine unkontrollierte Transduktion wachstumsvermittelnder Signale und somit eine gesteigerte Proliferationsbereitschaft der Zellen (Hirota et al. 1998, Agaimy und Schneider-Stock 2010, Lamba et al. 2012, Fendrich und Bartsch 2014, Cameron 2018). Daher stellt der histochemische Nachweis des c-KIT-Rezeptors (CD117) ein Schlüsselkriterium für die Diagnose eines GIST dar. Dennoch zeigen etwa 5% der GIST in der Humanmedizin nur eine sehr schwache oder keine c-KIT-Expression (Bauer et al. 2003). Der Goldstandard für die konventionelle Diagnose setzt sich aus typischer HE-Morphologie ergänzt mit immunhistochemischen Markern (u.a. c-Kit, CD34, S-100, SMA, Desmin, DOG 1) zusammen (Agaimy und Schneider-Stock 2010, Lamba et al. 2012). Über Risikofaktoren der Tumorgenese gibt es beim Pferd keinerlei Daten und auch in der Humanmedizin sind dahingehend keine Kriterien beschrieben.

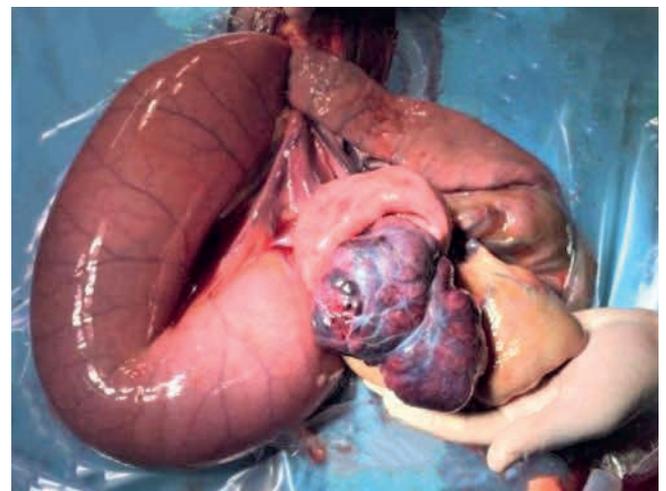
Equine GIST treten vorwiegend bei ausgewachsenen Pferden im Alter von 13 bis über 20 Jahren auf und folgen keiner Rasse oder Geschlechtsprädisposition (Del Piero et al. 2001). Der Dünndarm ist das von gastrointestinalen Tumoren am häufigsten betroffene Darmsegment (Taylor et al. 2006). Die Detektion der intestinalen Umfangsvermehrung anhand klinischer Befunde ist in vielen Fällen schwierig und findet meist erst post mortem in einer Sektion oder intra vitam im Rahmen einer Laparotomie statt (Haga et al. 2008, Stephan et al. 2012, Malberg et al. 2014, Rapp et al. 2014).

## Klinische Fallbeschreibungen

### Fall 1

Eine 22-jährige Deutsche Reitpony-Stute wurde 2017 aufgrund akuter Kolik in der Klinik für Pferde der Justus-Liebig-Universität

Gießen vorgestellt. Die allgemeine klinische Untersuchung sowie die Notfallblutuntersuchung (Hämatokrit, Totalprotein und Blutgasanalyse mit Elektrolyten, Laktat und Werten des Säure-Basen-Haushalts) ergaben keine gravierenden Abweichungen (Tab. 1). Die Befunde der transrektalen Untersuchung und der transkutanen, abdominalen Ultraschalluntersuchung wiesen durch die Detektion dilatierter Dünndarmschlingen auf einen Dünndarmileus hin, jedoch ließ sich keine eindeutige Ursache feststellen. Vorberichtlich war das Pferd seit 19 Jahren im Besitz und zeigte zuvor nie Koliksymptome. Als Nebenerkrankung war eine Dysfunktion der Pars intermedia der Hypophyse (PPID) seit einem Jahr bekannt und wurde mit Pergolid therapiert. Aufgrund des bestehenden Verdachts des Dünndarmileus und der kontinuierlichen, konservativ nicht zu beherrschenden Kolik wurde die Stute einer diagnostischen Laparotomie unterzogen. Hier konnte die Diagnose eines Dünndarmileus bestätigt und als Ursache für die Strangulation von 40 cm Jejunum eine intramurale Umfangsvermehrung, ausgehend von der antimesenterialen Darmwand des mittleren Jejunums, identifiziert werden (Abb. 1). Die Umfangsvermehrung war insgesamt etwa 15 × 15 × 10 cm groß und präsentierte sich als kugel- bis herzförmige, derbe Struktur mit höckeriger, glatt-glänzender Oberfläche sowie dunkelroter, teils gräulich bis multifokal schwarzer Farbe (Abb. 1). Die Umfangsvermehrung mit 10 cm zugehörigem Darmabschnitt wurde reseziert (Abb. 2, 3). Postoperativ entwickelte sich die Stute unter einer intensivmedizinischen Versorgung gut und konnte am 9. Tag nach der Operation in den Heimatbestand entlassen werden. Zu dem Zeitpunkt zeigte sich die Stute von ungestörtem Allgemeinverhalten mit physiologischen Vitalpara-



**Abb. 1** Erster Fall: intramurale Umfangsvermehrung in der Darmwand des mittleren Jejunums, um die sich 40 cm Jejunum geschlungen hat. Zustand nach Vorlagerung des Darms intra operationem. ©A. Müller | First case: intramural mass in the intestinal wall of the middle jejunum, around which approximately 40 cm of jejunum had wrapped. Situation after exteriorisation of the bowel intra operationem. ©A. Müller

metern. Zwei Jahre nach Entlassung berichteten die Besitzer von einer komplikationslosen Entwicklung des Patienten ohne erneute Koliksymptome oder weitere Krankheiten. Die Stute präsentierte sich in einem guten Gesundheitszustand und wurde als Freizeitpferd geritten.

## Fall 2

Ein 23-jähriger Ponywallach wurde 2014 aufgrund akuter Kolik in der Klinik für Pferde der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt. Er war seit 14 Jahren in Besitz und hatte ebenfalls in seiner Vergangenheit keinerlei Kolik. Das Pony zeigte nach stationärer Aufnahme zunächst keine Koliksymptome

**Tab. 1** Ergebnisse der Notfallblutuntersuchung | *Emergency blood results*

Blutparameter (Einheit; laborspezifischer Referenzbereich)	Fall 1	Fall 2
Hämatokrit (%; 32 bis 40)	34	31
Totalprotein (g/l; 55 bis 75)	63	71
pH (7,35 bis 7,45)	7,48	k.A.
Bikarbonat (mmol/l; 25,5 bis 30,3)	26,8	28
Base Excess (mmol/l; -2,5 bis 2,5)	3,2	4
Natrium (mmol/l; 125 bis 150)	139	k.A.
Kalium (mmol/l; 2,8 bis 4,5)	2,99	k.A.
Calcium (mmol/l; 1,50 bis 2,04)	1,35	k.A.
Harnstoff (mmol/l; 3,3 bis 6,7)	4,4	k.A.
Laktat (mmol/l; <1,7)	1,3	1

k.A. keine Angabe



**Abb. 2** Erster Fall: Darmwand nach Entfernung des Tumors, der alle Darmwandschichten infiltrierte. ©A. Müller | *First case: intestinal wall after removal of the tumour which infiltrated all layers of the intestine.* ©A. Müller

mehr. Während eines etwa zweiwöchigen Klinikaufenthalts aufgrund einer zusätzlich diagnostizierten Ulnafraktur, die der Wallach sich zuvor durch einen Sturz zuzog, präsentierte sich der Patient weiterhin unauffällig. Dann jedoch zeigte der Wallach wieder perakut hochgradige Kolik. Dabei fielen eine Tachykardie von 60 Schlägen pro Minute, eine Tachypnoe von 24 Atemzügen pro Minute, vermehrtes Schwitzen sowie eine verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit von 3 Sekunden mit pappiger, blasser Maulschleimhaut auf. Die Notfallblutuntersuchung (Tab. 1) und transrektale Untersuchung sowie die Magensondierung ergaben keine besonderen Befunde. Im Rahmen einer transkutanen Ultraschalluntersuchung des

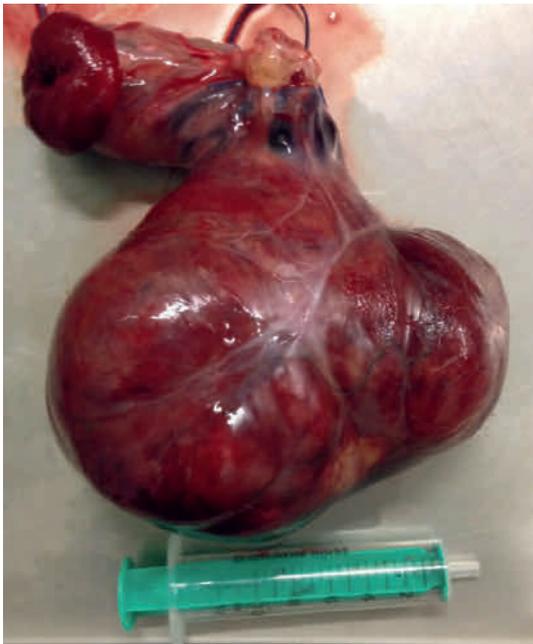


**Abb. 3** Erster Fall: resezierter Darmabschnitt des Jejunums, der das Tumorbett beinhaltet. ©A. Müller | *First case: resected intestinal segment of the jejunum that contained the tumour bed.* ©A. Müller



**Abb. 4** Zweiter Fall: Ultraschallaufnahme des Abdomens von rechts inguinal mit einer etwa 9 x 9 cm großen, heterogenen, echo-genen Struktur. ©Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Gießen | *Second case: ultrasound image of the abdominal cavity in the right inguinal region with an approximately 9 x 9 cm heterogeneous echogenic structure.* ©Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Gießen

Abdomens wurde neben dilatierten Dünndarmschlingen eine Umfangsvermehrung rechts inguinal liegend nachgewiesen. Die ultrasonographisch darstellbare Größe war etwa  $9 \times 9$  cm groß und von heterogen echogener Textur (Abb. 4). Aufgrund der darstellbaren, dilatierten Dünndarmschlingen wurde der Befund eines Dünndarmmyleus erhoben. Nach Rücksprache mit der Besitzerin, die aufgrund der schlechten Prognose durch die Ulnafraktur keine weiteren diagnostischen Maßnahmen wünschte, wurde das Pony aufgrund der kontinuierlichen Kolik euthanasiert. Die Obduktion ergab eine Umfangsvermehrung in der Darmwand des mittleren Jejunums, um die sich das Jejunum geschlungen hatte. Das war auch die Ursache des Dünndarmmyleus (Abb. 5). Ähnlich zu dem oben beschriebenen Tumor war diese Umfangsvermehrung insgesamt etwa  $18 \times 15 \times 5$  cm groß, kugel- bis herzförmig und von derber Konsistenz mit glatter und glänzender Oberfläche sowie dunkelroter, teils grünlich-beiger und multifokal schwarzer Farbe (Abb. 5).



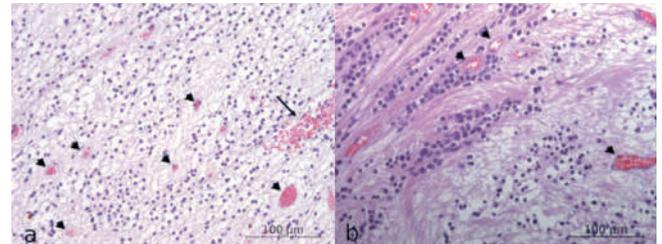
**Abb. 5** Zweiter Fall: Umfangsvermehrung der Darmwand des mittleren Jejunums. ©Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Gießen | Second case: tumour originating from the intestinal wall of the mid jejunum. ©Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie), Gießen

#### Pathologisch-anatomische, histologische und immunhistochemische Untersuchungen und Diagnosen

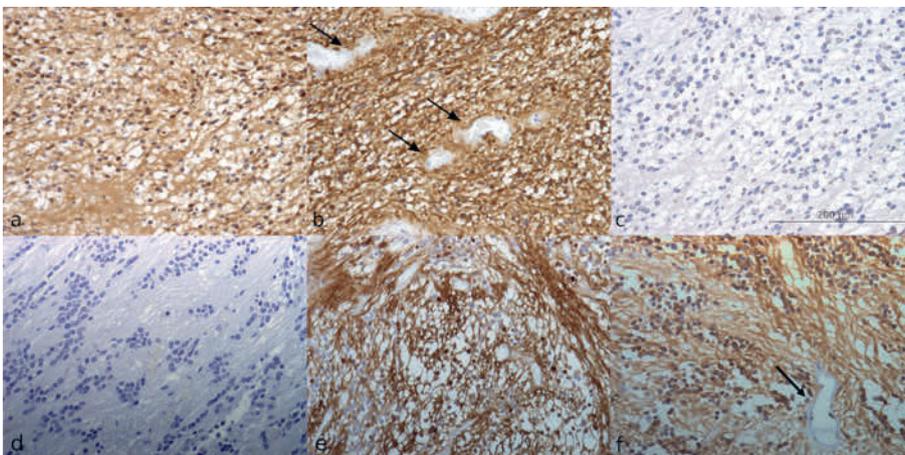
Histopathologisch wiesen die Tumore mehrere gleiche Merkmale, aber auch Abweichungen auf. Die Ergebnisse der pathomorphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen der beiden Fälle sind in Tabelle 2 vergleichend dargestellt. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die histomorphologischen und immunhistochemischen Besonderheiten.

Der Tumor des ersten Falls wies im Anschnitt mehrere blutgefüllte Hohlräume auf. Die Schnittfläche des Tumors aus Fall zwei stellte sich weiß und marmoriert dar. Histopathologisch infiltrierten die Tumore in alle Darmwandschichten und ersetzten diese nahezu vollständig. Physiologische Mukosa war im Anschnitt nicht feststellbar. Die Serosa war vollständig vorhanden und wies keine Infiltration von Tumorzellen auf.

Auf Grund der Ergebnisse (Tab. 2) wurde im ersten Fall ein myxoider, neurogener GIST diagnostiziert. Beim zweiten Fall ergaben die Untersuchungen einen undifferenzierten GIST.



**Abb. 6** Fall 1: Die Tumorzellen weisen ein optisch leeres, wabenartiges bis fibrilläres Zytoplasma auf. Der Zellkern stellt sich klein, oval bis ausgezogen dar (a). Fall 2: Hier weisen die Tumorzellen ein teilweise fibrilläres, teilweise vakuoläres Zytoplasma auf. Die großen, oft in Ketten und Haufen liegenden Zellkerne sind rund bis polygonal (b). Die Tumore sind gut vaskularisiert (Pfeilspitzen) mit vereinzelt Blutungen (Pfeil). Hämatoxylin und Eosin-Färbung, 200-fache Vergrößerung. ©A.-K. Onkels | Case 1: The tumour cells have an optically empty, honeycomb-like to fibrillar cytoplasm. The cell nucleus is small, oval to extended (a). Case 2: Here the tumour cells have a partially fibrillar, partially vacuolar cytoplasm. The large cell nuclei, often lying in chains and clusters, are round to polygonal (b). The tumours are well vascularised (arrowheads) with occasional haemorrhages (arrow). Haematoxylin and eosin stain, 200 × magnification. ©A.-K. Onkels



**Abb. 7** Immunhistologische Untersuchung: Fall 1 (a-c) und Fall 2 (d-f): im ersten Fall positive Reaktion der Tumorzellen für S-100-Protein (a), im zweiten Fall kein Signal (d). In beiden Fällen positives Signal der Tumorzellen für Vimentin (b, e). In Fall 1 zeigen die Tumorzellen kein Signal für c-Kit (c), im Fall 2 sind die Tumorzellen deutlich positiv (f). Mehrere Gefäße in Anschnitten (Pfeile). 3,39-diaminobenzidin-tetra-hydrochloride (DAB)-Färbung, Papanicolaou-Gegenfärbung. ©A.-K. Onkels | Immunohistochemical examination: Case 1 (a-c) and case 2 (d-f): in the first case positive reaction of the tumour cells for S-100 protein (a), in the second case no signal (d). In both cases, positive signal of the tumour cells for vimentin (b, e). In case 1, the tumour cells show no signal for c-Kit (c), in case 2 the tumour cells are clearly positive (f). Several vessels in sections (arrows). 3,39-diaminobenzidine-tetra-hydrochloride (DAB) staining, Papanicolaou counterstaining. ©A.-K. Onkels

## Differentialdiagnosen

Makroskopisch lassen sich gastrointestinale Tumore nicht sicher diagnostizieren und voneinander differenzieren. Verschiedene neoplastische und nichtneoplastische Prozesse kommen differentialdiagnostisch in Betracht. Die Liste der neoplastischen Differentialdiagnosen reicht über Lipome, Fibrome, Leiomyome und verschiedene Sarkome bis hin zu malignen Lymphomen oder Adenokarzinomen.

Pathohistologisch wurden die GIST früher zu den Leiomyomen, Leiomyosarkomen oder Schwannomen gezählt, welche in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) morphologisch ein identisches Bild aufweisen (Del Piero et al. 2001, Head et al. 2003). Immunhistochemisch können diese jedoch differenziert werden (Hirota et al. 1998). Die meisten GIST zeigen eine Expression von c-Kit, welcher auf Cajal-Zellen als Ursprung hindeutet (Head et al. 2003).

## Epikrise

Als Ursprung eines GIST wird eine primitive, mesenchymale Zelle angenommen, welche, wie im vorliegenden Fall, eine neurogene Differenzierung zeigen kann (Head et al. 2003). Aufgrund der positiven c-Kit Expression kann hierfür die Cajal-Zelle nachgewiesen werden (Iino et al. 2009, Iino und Nojyo 2009, Chan et al. 2010). GIST wachsen lokal invasiv und kön-

nen multipel auftreten, eine Metastasierung wird jedoch nur selten beobachtet (Head et al. 2003). Als das am häufigsten vorkommende Wachstumsmuster ist das storiforme Muster mit Wirbeln und Palisaden, faszikulär, mit verschränkten und sich kreuzenden Zellbündeln und epithelioide GIST mit Nestern aus epithel-ähnlichen Zellen beschrieben. Zudem kommt ein myxoides Wachstum, wie in dem hier dargestellten ersten Fall, vor (Head et al. 2003). Je nach immunhistochemischer Untersuchung können die Tumore eine myogene (Vimentin und SMA positiv), neurogene (Fall 1, Vimentin und S-100-Protein positiv), eine myogene und neurogene (Vimentin, S-100-Protein und SMA positiv) und eine undifferenzierte (Fall 2, nur Vimentin positiv) Differenzierung aufweisen (Head et al. 2003).

## Diskussion

Die Zeitspanne, die zwischen den beiden hier präsentierten Fällen lag, verdeutlicht die Seltenheit dieser Neoplasie bei Pferden. Von 333 zwischen 2014 und 2017 an der Klinik für Pferde (Chirurgie, Orthopädie) der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführten Laparotomien aufgrund gastrointestinaler Kolik waren 40% auf Problematiken im Bereich des Dünndarms zurückzuführen. Bei 24% dieser Fälle wurde ein Lipoma pendulans als Ursache für eine Dünndarmstrangulation festgestellt. Dies stimmt mit der Häufigkeit von 22,2% einer kanadischen Studie (Abutarbush et al. 2005) überein. Im Vergleich zu diesem recht hohen Anteil an Lipomen waren

**Tab. 2** Ergebnisse der pathomorphologischen und immunhistochemischen Untersuchungen der GIST von Fall 1 und Fall 2 | Results of the pathomorphological and immunohistochemical examinations of the GIST of case 1 and case 2

Merkmal	Fall 1	Fall 2
Betroffene Darmwandschichten	Alle	Alle
Zellularität	mittlere Zellularität	mittlere Zellularität
Wachstumsform	Stränge und Bündel	Stränge und Wirbel
Stroma	geringe Mengen	mittlere Mengen
Tumorzellen	polygonal, 40µm	polygonal bis spindelförmig, 40µm
Zellgrenzen	undeutlich	undeutlich
Zytoplasma	optisch leer, wabenartig bis fibrillär	fibrillär, teilweise vakuolär
Zellkern	klein, oval bis ausgezogen, basophil, exzentrisch, fein gezeichnetes Chromatin, ein Nucleolus	groß, rund bis polygonal, basophil, relativ zentral, dicht gepacktes Chromatin, ein Nucleolus, oft in Ketten und Haufen liegend
Malignitätskriterien	mittlere Anisozytose und Anisokaryose, Mitoserate: <1 Mitose in 10 HPF, fokal ausgedehnte Nekrose, multifokale Blutungen	mittlere Anisozytose und mittlere bis hohe Anisokaryose, Mitoserate: 3 Mitosen in 10 HPF, keine Nekrosen
Vaskularisation	stark	stark
Immunhistologie		
Vimentin	+	+
S-100-Protein	+	-
SMA	-	-
GFAP	-	-
c-Kit	-	+
DOG-1	+	+

HPF: High-power Field; SMA: Aktin der glatten Muskelzellen (Smooth muscle actin); GFAP: Glial fibrillary acid protein; DOG-1: Discovered on GIST Protein 1 | HPF: high-power field; SMA: smooth muscle actin; GFAP: glial fibrillary acid protein; DOG-1: discovered on GIST Protein 1

die beiden hier beschriebenen Fälle von GIST die Einzigen in unserer Klinik. Diese machen einen Anteil von 0,6% aus. Genaue Zahlen gibt es für die Häufigkeit des Auftretens von GIST beim Pferd in der Literatur nicht, jedoch ist diese Neoplasie als sehr selten beschrieben (Del Piero et al. 2001). Bei Hunden und Menschen treten GIST im Vergleich etwas häufiger auf und zeigen sich mit einem höheren Malignitätsgrad und Metastasierungsrisiko (Bauer et al. 2003, Frost et al. 2003, Agaimy und Schneider-Stock 2010, Fendrich und Bartsch 2014). Neben der chirurgischen Entfernung ist in der Humanmedizin nach näherer Mutationsanalyse des Tumorgewebes die systemische Chemotherapie mit einem Thyrosinkinaseinhibitor, Imatinib oder Sunitinib, eine wichtige Option für Patienten in adjuvanter bzw. palliativer Intention (Lamba et al. 2012). Aus Ermangelung an wissenschaftlichen Daten hat diese Möglichkeit in der Pferdemedizin bis jetzt eine untergeordnete Rolle.

Die beschriebenen Tumore stellten sich, vergleichbar mit anderen Angaben in der Literatur (Hafner et al. 2001, Muravnick et al. 2009, Stephan et al. 2012), als einzelne, solide und gut abgegrenzte Tumore dar (Abb. 2, 6). Wie in den beiden vorliegenden Fällen wachsen GIST häufig subserosal bis intramural (Hafner et al. 2001, Stephan et al. 2012). Es ist jedoch auch eine gestielte Form beschreiben (Del Piero et al. 2001, Muravnick et al. 2009, Stephan et al. 2012, Malberg et al. 2014), wobei diese nicht mit einem gestielten Lipom verwechselt werden darf (Del Piero et al. 2001). Das Erscheinungsbild der Umfangsvermehrungen mit rot-braun bis beige Farbe, teilweise schwarzen Nekroseherden, ovaler bis runder Form, glatter und höckeriger Oberfläche sowie weicher bis derber Konsistenz gleicht denen anderer Beschreibungen eines klassischen GIST (Del Piero et al. 2001, Hafner et al. 2001, Stephan et al. 2012, Malberg et al. 2014, Rapp et al. 2014). Pathohistologisch wiesen die Tumore ebenfalls das klassische Aussehen eines GIST auf, die häufig ein myxoides Wachstumsmuster und nach weiteren immunhistochemischen Untersuchungen eine neurogene Differenzierung zeigen. Die Größe von GIST ist sehr variabel und reicht von wenigen Millimetern als multifokale Herde bis zu einem Ausmaß von 50 × 50 × 30 cm mit einem Gewicht von 37 kg (Del Piero et al. 2001, Hafner et al. 2001, Haga et al. 2008, Stephan et al. 2012, Rapp et al. 2014). Die Lokalisation kann sehr unterschiedlich sein. GIST kommen sowohl am Magen bzw. Pylorus, als auch am Jejunum, Ileum, Colon ascendens und Colon transversum vor (Del Piero et al. 2001, Haga et al. 2008, Muravnick et al. 2009, Malberg et al. 2014). Auch wenn GIST mehrfach im Caecum vorkommend beschrieben wurde (Hafner et al. 2001, Stephan et al. 2012, Rapp et al. 2014), besteht keine Prädisposition für diese Lokalisation. Größe und Lokalisation bedingen die Möglichkeit der Detektion der Umfangsvermehrung in der klinischen Untersuchung. Wie in dem hier dargestellten zweiten Fall (Abb. 4) konnte in einigen Fällen eine intraabdominale Umfangsvermehrung bereits während der rektalen Untersuchung und Ultraschalluntersuchung des Abdomens gefunden, jedoch nicht definitiv als GIST angesprochen werden (Haga et al. 2008, Muravnick et al. 2009, Rapp et al. 2014). Klinische Symptome können als dekompositorisches Resultat der Größe der intraabdominalen Umfangsvermehrung auftreten. Oft stehen Symptome wie starker Gewichtsverlust, Muskelabbau, schlechter Allgemeinzustand und rezidivierende Kolik mit GIST in Verbindung (Haga et al. 2008, Muravnick et al. 2009, Stephan et al.

2012, Malberg et al. 2014, Rapp et al. 2014). In einzelnen Fällen traten eine chronische Anämie (Muravnick et al. 2009), eine Hypoglykämie mit neurologischen Symptomen (Haga et al. 2008), Fieber (Rapp et al. 2014) oder eine Ansammlung von vermehrt freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, die mittels Ultraschalluntersuchung festgestellt wurde (Haga et al. 2008, Muravnick et al. 2009), auf. Konträr dazu präsentierten sich die hier dargestellten Patienten zuvor stets klinisch unauffällig und ohne Koliksymptome in der Vergangenheit. Weder klinische noch labordiagnostische Befunde waren festzustellen, die auf ein primäres tumoröses Geschehen oder Metastasen hinwiesen. Auch bei zuvor beschriebenen Fällen sind keine Metastasen in anderen Organen detektiert worden und die Tumore wurden als benigne eingestuft, weshalb von einer Metastasierung bei GIST insgesamt nicht auszugehen ist (Del Piero et al. 2001, Hafner et al. 2001, Rapp et al. 2014). In den vorliegenden Fällen wurden die Tumore letztendlich im Rahmen einer Laparotomie bzw. Sektion detektiert und nur nach pathohistologischer und immunhistochemischer Untersuchung konnte die finale Diagnose des GIST gestellt werden. Wie bei anderen Neoplasien auch ist für den Therapieerfolg eine vollständige Entfernung des Tumors mit Exzision des angrenzenden Gewebes mit Sicherheitsabstand entscheidend.

## Fazit für die Praxis

Bei akuter, kontinuierlicher Kolik und Anzeichen auf einen Dünndarmileus sollte differenzialdiagnostisch stets als Ursache eine Neoplasie der Darmwandschichten in Erwägung gezogen werden. Dabei bleibt die klinische Diagnose intraabdominaler Umfangsvermehrungen bzw. Tumore für den/die Tierarzt/Tierärztin meistens herausfordernd und kann häufig nicht anhand klinischer Befunde gestellt werden, denn diese zeigen sich neben den Blutuntersuchungen unspezifisch. Umgehende weiterführende Untersuchungen wie diagnostische Laparoskopie bzw. Laparotomie mit Gewebeprobenentnahme und pathohistologischer bzw. immunhistochemischer Untersuchung sind für eine Diagnose *intra vitam* angeraten. Eine frühe Diagnose erlaubt hierbei eine erfolgreiche Therapie mit insgesamt guter Prognose.

## Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## Literatur

- Abutarbush S. M., Carmalt J. L., Shoemaker R. W. (2005) Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). *Can. Vet. J.* 46, 800–805
- Agaimy A., Schneider-Stock R. (2010) Gastrointestinale Stromatumoren. Evolution eines Tumorkonzepts von unklassifizierbaren Neoplasien zur zielgerichteten molekularen Therapie. *Pathologe* 31, 115–122; DOI 10.1007/s00292-009-1247-8
- Bauer S., Corless C., Heinrich M., Dirsch O., Antoch G., Kanja J., Seeber S., Schütte J. (2003) Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 51, 261–265; DOI 10.1007/s00280-002-0564-x
- Cameron S. (2018) Gastrointestinale Stromatumoren. Bedeutung der molekularen Diagnostik für Prognose und Therapie. *Gastroenterologie* 13, 336–348; DOI 10.1007/s11377-018-0276-3

- Chan F., Liu Y., Sun H., Li X., Shang H., Fan D., An J., Zhou D. (2010) Distribution and possible role of PDGF-AA and PDGFR-alpha in the gastrointestinal tract of adult guinea pigs. *Virchows Arch.* 457, 381–388; DOI 10.1007/s00428-010-0946-0
- 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
- Fendrich V., Bartsch D. K. (2014) Gastrointestinale Stromatumoren – Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 85, 545–556; DOI 10.1007/s00104-013-2681-y
- Frost D., Lasota J., Miettinen M. (2003) Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Dog: A Histopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 50 Cases. *Vet. Pathol.* 40, 42–54; DOI 10.1354/vp.40-1-42
- 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
- Haga H. A., Ytrehus B., Rudshaug I. J., Ottesen N. (2008) Gastrointestinal stromal tumour and hypoglycemia in a Fjord pony: case report. *Acta Vet. Scand.* 50, 9; DOI 10.1186/1751-0147-50-9
- Head K., Cullen J. M., Dubielzig R., Else R., Misdorp W., Patnaik A. K., Tateyama S., Gaag I. (2003) Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals. In: Head K. W. (Hrsg.): *Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals*, Washington DC, 103–104
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y. (1998) Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 279, 577–580; DOI 10.1126/science.279.5350.577
- Iino S., Horiguchi K., Horiguchi S., Nojyo Y. (2009) c-Kit-negative fibroblast-like cells express platelet-derived growth factor receptor alpha in the murine gastrointestinal musculature. *Histochem. Cell Biol.* 131, 691–702; DOI 10.1007/s00418-009-0580-6
- Iino S., Nojyo Y. (2009) Immunohistochemical demonstration of c-Kit-negative fibroblast-like cells in murine gastrointestinal musculature. *Arch. Histol. Cytol.* 72, 107–115; DOI 10.1679/aohc.72.107
- Lamba G., Ambrale S., Lee B., Gupta R., Rafiyath S., Liu D. (2012) Recent advances and novel agents for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J. Hematol. Oncol.* 5; DOI 10.1186/1756-8722-5-21
- Malberg J., Webb B., Hackett E. (2014) Colonic gastrointestinal stromal tumor resulting in recurrent colic and heatochezia in a warm-blood gelding. *Can. Vet. J.* 55, 471–474
- Muravnick K. B., Parente E. J., Del Piero F. (2009) An atypical equine gastrointestinal stromal tumor. *J. Vet. Diagn. Invest.* 21, 387–390; DOI 10.1177/104063870902100317
- Rapp M., Schmitz R. R., Meyer A., Mundhenk L., Gehlen H. (2014) Gastrointestinal stromal Tumor im Zäkum bei einem Pony mit Kolik. *Tieraerztl. Prax. G* 42, 305–310; DOI 10.1055/s-0038-1623234
- Stephan S., Hug S., Hilbe M. (2012) Gastrointestinal Stromal Tumor in the Cecum of a Horse. *Case Rep. Vet. Med.* 2012, 1–5; DOI 10.1155/2012/301498
- 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; DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[1429:in-ih]2.0.co;2