

Myelom beim Pferd – Fallbericht eines Patienten mit pathologischen Frakturen bei nicht-sekretorischem Multiplem Myelom und Literaturübersicht

Regina Weigmann¹, Hartmut Gerhards², Klaus Weigand³ und Siegfried Ueberschär⁴

¹ Regina Weigmann, Tierärztliche Fahrpraxis SHK-Süd, Orlamünde

² Prof. Dr. Hartmut Gerhards, München

³ Dr. Klaus Weigand, Pferdepraxis Hamburg

⁴ Prof. Dr. Siegfried Ueberschär, Wedemark

Zusammenfassung: Das Multiple Myelom oder Plasmazellmyelom ist als seltener Tumor bei Menschen, Katzen, Hunden, Ratten, Mäusen, Pferden und einem Kalb beschrieben worden. Es kommt zu einer Proliferation von Plasmazellen oder plasmazytoiden Lymphozyten. Diese Large-B-Lymphozyten entstehen primär im Knochenmark mit diffuser multifokaler Knochenmarksbeteiligung und Knochenzerstörung, können aber auch extramedullären Ursprungs sein. Folge ist eine unkontrollierte Produktion von Immunglobulinen oder Immunglobulinfragmenten in der Regel eines Plasmazellklons. Diese Immunglobuline und deren Fragmente werden auch als Paraproteine oder M-Komponente bezeichnet. Dabei können vollständiges Immunglobulin (Ig), partielles Ig, freie leichte Ketten, leichte Kettenfragmente oder Polymere nachgewiesen werden. Zu den schweren Ketten gehören beispielsweise die Immunglobuline IgG, IgA und IgM und das pferdespezifische IgG (T), zu den leichten Ketten Kappa- (K-) oder Lambda- (λ-) Proteine. Es handelt sich vorrangig um eine monoklonale Gammopathie mit Ig der γ-Region, aber auch um IgA und IgM der β-Region, β-Y-Globulin mit IgGA-Klon. Gelegentlich treten biklonale oder atypische Muster auf. Paraproteine im Urin werden als „Bence-Jones-Proteine“ bezeichnet. Je nach Nachweis der Paraproteine im Serum oder Harn werden das sekretorische und das nicht-sekretorische Multiple Myelom unterschieden. Beim Pferd sind bisher keine Rasse- oder Geschlechterdispositionen bekannt. Die klinischen Symptome sind unspezifisch. Sie korrelieren mit der Hauptlokalisierung und der Ausbreitung der neoplastischen Zellen, dem Grad der Plasmazellproliferation und dem Ausmaß der Paraproteinämie. Die Laborwerte variieren je nach Vorliegen eines sekretorischen oder nicht-sekretorischen Multiplen Myeloms. Der hier vorgestellte Fallbericht einer 20-jährigen Polostute beschreibt einen seltenen Krankheitsverlauf bei nicht-sekretorischem Multiplem Myelom mit pathologischen Frakturen. Die Aufarbeitung und Gegenüberstellung mit bereits veröffentlichten Fallberichten sollen die Diagnostik des seltenen Krankheitsbildes erleichtern.

Stichwörter: Multiple Myelome, Plasmazellmyelom, Myelom, Pferd, monoklonale Gammopathie, pathologische Fraktur, nicht-sekretorisches Multiples Myelom

Myeloma in horses – case report of a patient with pathological fractures in non-secretory multiple myeloma and literature review

Multiple myeloma or plasma cell myeloma has been described as a rare tumour in humans, cats, dogs, rats, mice, horses and a calf. Proliferation of plasma cells or plasmacytoid lymphocytes occurs. These large B lymphocytes originate primarily in the bone marrow with diffuse multifocal bone marrow involvement and bone destruction, but may also be of extramedullary origin. The result is an uncontrolled production of immunoglobulins (Igs) or Ig fragments, usually by a plasma cell clone. These Igs and their fragments are also referred to as paraproteins or M-components. Complete Ig, partial Ig, free light chains, light chain fragments or polymers can be detected. The heavy chains include, for example, the following Igs: IgG, IgA and IgM and the horse-specific IgG (T), while the light chains include kappa or lambda proteins. It is primarily a monoclonal gamma disease with Ig of the γ-region, but also IgA and IgM of the β-region and β-Y-globulin with an IgGA clone. Biclonal or atypical patterns may occur occasionally. Paraproteins in urine are called Bence Jones proteins. Depending on the detection of paraproteins in the serum or urine, a distinction is made between secretory and non-secretory multiple myeloma. In the case of the horse, no race or gender disposition is known. The clinical symptoms are non-specific. They correlate with the main location and spread of the neoplastic cells, the degree of plasma cell proliferation and the extent of paraproteinemia. Laboratory values vary according to the presence of secretory or non-secretory multiple myeloma. The case report of a 20-year-old polo mare presented here describes a rare disease course in non-secretory multiple myeloma with pathological fractures. The analysis and comparison with case reports already published should facilitate the diagnosis of the rare disease.

Keywords: multiple myeloma, plasma cell myeloma, myeloma, equine, monoclonal gammopathy, pathological fracture, non-secretory multiple myeloma

Zitation: Weigmann R, Gerhards H, Weigand K, Ueberschär S (2024) Myelom beim Pferd – Fallbericht eines Patienten mit pathologischen Frakturen bei nicht-sekretorischem Multiplem Myelom und Literaturübersicht. *Pferdehkl Equine Med* 40, 35–48, DOI 10.21836/PEM20240105

Korrespondenz: Regina Weigmann, Burgstraße 14, 07768 Orlamünde; kontakt@tierarzt-shk.de

Eingereicht: 23. Mai 2023 | **Angenommen:** 4. Oktober 2023

Einleitung

Beim Multiplen Myelom des Pferdes handelt es sich um eine seltene Erkrankung, welche bisher bei 26 Pferden in der Fachliteratur beschrieben wurde. Die Definition und Diskussion des Multiplen Myeloms bezieht sich auf pferdespezifische Literatur. Die erste Veröffentlichung über ein Plasmazellmyelom bzw. Multiples Myelom erfolgte 1951 durch Sályi [1] im Rahmen eines Obduktionsberichts. Insgesamt wurden in der Fachliteratur bis 2018 etwa 20 Fallberichte vorgestellt (Tabelle 1) und darin zwei weitere mündlich erwähnt [2, 3]. Jeweils zwei Pferde mit Multiplem Myelom wurden in einer Tumordiagnostikstudie über Auswertung von Abdominalpunktionen erfasst [4] und in Fachbüchern im Rahmen von Therapievorschlägen angesprochen [5, 6].

Das Multiple Myelom wird den Neoplasien des hämatopoetischen Systems und hier den lymphoproliferativen Erkrankungen zugeordnet [7]. Eine Klassifizierung nach aktueller, veterinärmedizinischer WHO-Tumornomenklatur liegt zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung noch nicht vor.

Tab. 1 Fallberichte zum Multiplen Myelomen bei Pferden. (1951–2023) | Case reports about Multiple Myeloms in horses. (1951–2023)

1951	Sályi	Ungar Wallach	21 J.
1959	Cornelius et al.	Vollblut Wallach	16 J.
1974	Schalm et al.	Quarter Horse Stute	11 J.
1974	Drew & Greateorex	Halbblut Wallach	6 J.
1983	Jacobs et al.	Quarte Horse Wallach	6 J.
1986	Markel et al.	Araber Stute	22 J.
1987	MacAllister et al.	Quarter Horse männlich	19 Mon.
1989	Henry et al.	Quarter Horse Hengst	3 Mon.
1990	Kent et al.	Pony Stute tragend	Adult
1990	Kent et al.	Pferd, Geschlecht k. A.	Adult
1992	Drew et al.	Palomino Wallach	12 J.
1993	Edwards et al.	Tennessee Walker Stute tragend	17 J.
1997	Geelen et al.	Holländisches Warmblut Stute	15 J.
2000	McConkey et al.	Clydesdale Stute	10 J.
2004	Pusterla et al.	American Painthorse Stute	25 J.
2004	Pusterla et al.	Quarter Horse Wallach	25 J.
2004	Barton et al.	Morgan Wallach	13 J.
2004	Wlaschitz et al.	Traber Stute	8 J.
2005	Kim et al.	Quarter Horse Wallach	16 J.
2007	Morton et al.	Vollblut Wallach	20 J.
2012	Recknagel et al.	2 Pferde in Studie	k. A.
2018	Eberhardt et al.	Holl. Warmblut Stute Schimmel	27 J.
2023	Pferdepraxis Hamburg	Franz. Polopferd Stute Schimmel	20 J.

Das Multiple Myelom ist durch eine selten auftretende, neoplastische, maligne Proliferation von Plasmazellen oder plasmazytoiden Lymphozyten (Large-B-Lymphozyten) gekennzeichnet [7, 8]. Diese entstehen primär diffus oder multifokal im Knochenmark, wo sie zu Mark- und Knochenschädigungen führen. Sie können jedoch auch extramedullären Ursprungs sein.

Neoplastische Plasmazellen produzieren dabei unkontrolliert Immunglobuline oder Immunglobulinfragmente von meistens einem Plasmazellklon. Deren erhöhte Konzentration in der Gammafraktion des Blutserums wird als monoklonale Gammopathie, die Immunglobuline und deren Fragmente werden auch als Paraproteine bezeichnet. Sie verursachen im Densitogramm der Serumweißelektrophorese innerhalb der Gammafraktion einen pathologischen Peak (M-Gradient, M-Komponente). Nachgewiesen werden sie als schwere Ketten, also vollständiges Immunglobulin (Ig) wie beispielsweise die Immunglobuline IgG, IgA und IgM und pferdespezifisches IgG (T), als partielles Ig, freie leichte Ketten (Leichtketten), leichte Kettenfragmente oder Polymere [7]. Als leichte Ketten werden Kappa- (K-) oder Lambda- (λ-)Proteine bezeichnet [8]. Paraproteine im Urin werden als „Bence-Jones-Proteine“ (BJP) angesprochen [9] bezeichnen Kappa-Leichtketten als BJP).

Nach Savage [9] kann das Multiple Myelom je nach Vorhandensein oder Fehlen von Paraprotein im Serum und Urin unterteilt werden in „sekretorisch“ oder „nicht-sekretorisch“ und nach Lokalisation in „solitär“, „multiple“ oder „Plasmazelleukämie“.

Bei nicht-sekretorischen Myelomen wird angenommen, dass die neoplastischen Zellen kein Immunglobulin produzieren oder sezernieren können. Humanmedizinische Untersuchungen der Pathogenese deuten auf eine Mutation der K-Region der Leichtkette hin, die zur Synthese abnormaler Immunglobuline führt, welche im Anschluss nicht sezerniert werden [11]. Als „Solitäres Plasmozytom“ wird ein lokal begrenzter Tumor bezeichnet. Sobald das Knochenmark beteiligt ist, spricht man von einem Multiplen Myelom [6]. Die Verteilung der Plasmozytose/Markplasmozytose (> 10% Plasmazellen) im Knochenmark kann stark variieren, und ist eher fokal als diffus ausgeprägt. Es kommt zu schwankenden Zellzahlen in verschiedenen Knochenmarkarealen, weshalb mehrere Aspirate unterschiedlicher Lokalisation zur Diagnosestellung notwendig sind [12].

Eine Plasmazell-Leukämie besteht, wenn > 2.000/μl zirkulierende Plasmazellen im Blut und mindestens 20% Plasmazellen anteilig im Differenzialblutbild diagnostiziert werden können. Sie kommt sehr selten vor [8]. Die Entstehung des Multiplen Myeloms ist ungeklärt. Doch beschreiben Edwards et al. [8] prä maligne Erkrankungen, welche die Entstehung eines Multiplen Myeloms begünstigen können. Dazu gehören die „monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz“, bei der ein monoklonales Protein ohne eine abnorme Plasmazellpopulation besteht und das „schwelende Multiple Myelom“ oder „subklinische Myelom“, welches über ein Vorhandensein von monoklonalem Protein in Verbindung mit einer Knochenmarksplasmozytose definiert wird, jedoch ohne Anzeichen einer Anämie, Niereninsuffizienz oder Skelettläsion einhergeht.

Edwards et al. [8] zählen das solitäre Myelom des Knochens und das extramedulläre Plasmozytom zu den lokalisierten Erkrankungen, die im Verlauf zu einem Multiplen Myelom fortschreiten können.

Pusterla et al. [12] veröffentlichten unter anderem einen Fallbericht eines 25-jährigen Klinikpferdes, welches vor Diagnosestellung über drei Jahre regelmäßig Röntgenstrahlungen im Rahmen von Lehrveranstaltungen ausgesetzt wurde. Sie stellten in Anlehnung an humanmedizinische Studien den Bezug zwischen dem Auftreten des Multiplen Myeloms und regelmäßiger Strahlenbelastung kritisch dar und trafen auf unterschiedlichen Aussagen bezüglich der Abhängigkeit der Strahlenbelastung zu deren Malignität.

Geschlechter- oder Rassedispositionen konnten nicht im Zusammenhang mit dem Multiplen Myelom erkannt werden.

Es wurden in den vorliegenden 20 Veröffentlichungen alle Altersklassen beschrieben, vom 3 Monate alten Fohlen bis zum 27 Jahre alten Pferd.

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt in Anlehnung an die Humanmedizin anhand des Vorhandenseins von zwei bis drei Anomalien, wobei Muñoz et al. [7] zwischen Haupt- und Nebenkriterien unterscheiden. Zur Diagnose des Multiplen Myeloms müssen ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien erfüllt sein [14, 7].

Zu den Hauptkriterien zählen die Plasmozytose > 30% im Knochenmark (KM), die mittels KM-Biopsie gestellte Diagnose des Plasmozytoms und der Nachweis von Paraprotein oder M-Komponenten im Serum (Hyperglobulinämie) oder Urin (BJP). Nebenkriterien sind Plasmozytose < 30% im KM (> 10%, (12)), Nachweis in niedrigeren Konzentrationen von M-Komponenten im Serum (> 20%, (12)) oder Urin, osteolytische Knochenläsionen und eine Abnahme der physiologischen Konzentration der Ig-Klassen um 50% oder mehr [7].

Klinik

Unspezifische klinische Symptome des Multiplen Myeloms sind Gewichtsverlust, Anorexie, Fieber, Gliedmaßenödeme, erhöhte Infektanfälligkeit insbesondere der Atemwege, in einem Fall eine Arytenoidchondritis, Epistaxis und andere Blutungen, neurologische Beteiligung der Hintergliedmaßen z. B. durch Radikulopathie, Ataxie, undifferenzierte Lahmheit, Knochenschmerzen, Lymphadenopathie, pathologische Frakturen in Folge von kortikalen Erosionen, Myelophthise und Osteomalazie oder Sklerose [7, 15, 9, 13]. McConkey et al. [16] stellten eine Stute mit Dysphagie und Hypersalivation bei Nachweis von Plasmazellen unter anderem im Nervus trigeminus vor. Nierenamyloidose und das Hyperviskositätssyndrom können klinisch relevant sein.

Die klinischen Symptome variieren mit der Hauptlokalisation und der Ausbreitung der neoplastischen Zellen, dem Grad der Plasmazellproliferation und dem Ausmaß der Paraproteinämie [16, 12].

Metastasen des Multiplen Myeloms finden sich häufig in Milz, Leber, Lymphknoten und Nieren [14].

Laboruntersuchungen

Labordiagnostische Abweichungen von der Norm können sich im roten Blutbild als Anämie und Zytopenien (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie) zeigen [14, 12]. Panzytopenien sind auf Grund der zunehmenden Myelophthise mit fortschreitender Dauer der Erkrankung häufiger nachweisbar [12].

Klinisch-chemische Untersuchungen können Hyperproteinämie, gegebenenfalls Hypoalbuminämie, ein verschobenes Albumin-Globulin-Verhältnis, monoklonale Gammopathie, eine Verminderung der sekundären Ig, Hypocholesterinämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und einen erhöhten Nachweis von Parathormon-verwandtem Peptid (PTHrP) zeigen. Dabei ist die Kombination von erhöhtem PTHrP, Hyperglobulinämie und Hyperkalzämie hochgradig verdächtig für ein Myelom [13, 7, 12]. Azotämie und Isosthenurie können auftreten [17, 18].

Obwohl die assoziierte chemische Pathologie eine sichere Diagnose zulässt, ist sie in den dokumentierten Fällen patientenspezifisch und in den progressiven Krankheitsstadien sehr variabel. Cornelius et al. [17] diskutierten in einer Fall-darstellung einer Plasmazell-Myelomatose die Variabilität des Erkrankungsbildes in Bezug auf das Multiple Myelom des Menschen. Bei Vergleichen der seitdem zusammengetragenen Fallberichte kann die Aussage über die Variabilität der Befunde der Humanmedizin auf das Multiple Myelom des Pferdes übertragen werden.

Eberhardt et al. [10] beschreiben die „Panhyperproteinämie“ mit gleichzeitig erhöhten Hämatokritwerten bei schwerer Dehydratation. Eine Hyperglobulinämie sollte mittels Serumelektrophorese ausdifferenziert werden.

α -Globuline sind erhöht bei akut entzündlichen Erkrankungen, β -Globulin bei aktiven Lebererkrankungen und eine Erhöhung der Gamm-Globulin-Fraktion umfasst Veränderungen der Immunglobuline im Allgemeinen.

Albumin

Albumin gehört zur Gruppe der Plasmaproteine und wird in der Leber synthetisiert. Die Syntheserate ist dabei abhängig von der Kolloidkonzentration des Leberinterstitiums. Ist die Globulinkonzentration infolge von zum Beispiel chronischen Erkrankungen oder Neoplasien erhöht, sinkt die Albuminsyntheserate in der Leber. Es entsteht eine Hypoalbuminämie. Spekulativ könnte von Monozyten freigesetztes Interleukin-1 in der Leber die Albumin-Synthese und die Albumin-Messenger-RNA während Entzündungsprozessen verringern, ohne in die Gesamteiweißsynthese einzugreifen.

Weil der Gesamteiweißgehalt im Serum bei Pferden mit chronischen Erkrankungen oft normal bleibt, ist eine Diagnostik mittels Serumelektrophorese notwendig, um eine Hypoalbuminämie oder Hyperglobulinämie zu diagnostizieren [18].

Durch die monoklonale Gammopathie kommt es beim Multiplen Myelom zu einer Hyperproteinämie. Die hohe Paraproteinkonzentration führt zu einer verminderten Albuminsynthese und einem beschleunigten Katabolismus. Die Albuminkonzentration und der Anteil der polyklonalen Immunglobuline im Blut nehmen ab [17].

Monoklonale Gammopathie

Die monoklonale Gammopathie wurde vorrangig mit dem Ig in der γ -Region (8/20) nachgewiesen. Gelegentlich treten biklonale oder atypische Muster auf [21, 14] (α_2 -Globuline (3/20), β -Globuline (2/20), β_2 -Globuline (2/20), IgG (T) (1/20) und ohne Angabe (4/20)).

Laut Eberhardt et al. [10] und Badial et al. [20] sind Pferde Lambda-Leichtketten-dominierende Spezies. Bei gesunden Pferden würde das Verhältnis 96% zu 4% zu Gunsten der Lambda-Leichtketten liegen. K-Leichtketten konnten durch Eberhardt et al. [9] diskutiert werden.

Barton et al. [21] beschreiben einen anfänglichen breiten Peak der γ -Globulinfraktion, der sich im Verlauf der Erkrankung über 8 Monate zu einem β - γ -Globulin-Anstieg mit schmalerem Peak entwickelte. Der zweiten Kontrolluntersuchung mittels Serumelektrophorese folgte diagnostisch eine radiale Immundiffusion, die neben einigen niedrigen Paraproteinfractionen ein stark erhöhtes IgA-Paraprotein belegte. Sie vermuten aus der Basisbreite des Peaks der Elektrophorese der ersten Untersuchung eine polyklonale Gammopathie, welche sich im Verlauf der Erkrankung zu einer monoklonalen ausdifferenzierte.

In einer Gegenüberstellung von vier Fällen mit monoklonaler Gammopathie, davon ein Fall mit Multiplen Myelom, erarbeiteten Kent et al. [3], dass eine monoklonale Gammopathie nicht zwingend eine Neoplasie als Ursache haben muss. Das betreffende Immunglobulin war das pferdespezifische IgG (T) bei einem Peak im Bereich der α_2 - und β_1 -Globuline, ein IgG (T)-ähnliches Ig im Bereich des α_2 -Globulinpeaks und bei einem Myelom-Patienten IgGc als monoklonales β_2 -Protein. Als mündliche Mitteilung von M. Cork (keine Datumangabe) wurde von Kent et al. [3] als fünfter Fall ein während einer Kolik-OP eingeschläfertes Pferd mit Multiplen Myelom bei monoklonaler Gammopathie des β_1 -Globulins und IgG (T) erwähnt.

Differentialdiagnosen einer monoklonalen Gammopathie sind Multiples Myelom, Lymphosarkom, Lymphom, Makroglobulinämie, bakterielle, virale und parasitäre Infektionen wie beispielsweise Strongyloidose [3] und idiopathische monoklonale Gammopathie [16]. Es muss also zwischen einer malignen und benignen Paraproteinämie unterschieden werden. Um die maligne von der benignen Form zu differenzieren, sollte nach den diagnostischen Maßnahmen mittels Serumelektrophorese und Immunelektrophorese eine möglichst 2-mal jährliche Kontrolle der Paraproteinkonzentration durchgeführt werden. Bei 99% der humanmedizinischen Patienten mit unbehandelten malignen und nur 1% der benignen Erkrankungen steigen laut Kent et al. [3] die Paraproteinkonzentrationen im Verlauf der Zeit an. Als prognostisch günstig würden sich normale Konzentrationen und Verteilungsmuster der nicht betroffenen

Ig auswirken, da diese die Funktion des Immunsystems aufrechterhalten [3]. Eine heterogene Population von Plasmazellen spricht für einen benignen Prozess. Physiologisch produziert eine Subpopulation der Plasmazellen spezifische schwere Ketten und leichte Ketten mit einem Kappa:Lambda-Verhältnis von 2:1 [8].

Hypocholesterinämie

Eine Hypocholesterinämie kann durch Inappetenz, Abmagerung und Leberbeteiligung entstehen [8, 18].

Hyperkalzämie

Differentialdiagnosen der Hyperkalzämie des Pferdes sind akutes und chronisches Nierenversagen, primärer Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Toxikose und Malignität.

Kalzium kann je nach Grunderkrankung direkt durch PTHrP-Erhöhung oder sekundär durch direkte Knochenzerstörung infolge von Tumorinvasion vermehrt freigesetzt werden. Weitere Kalzium-mobilisierende Faktoren können Folge hormoneller oder zytokiner Aktivitäten sein wie des „transformierenden Wachstumsfaktors α “ (transforming growth factor- α), Lymphotoxin, Tumornekrosefaktor (TNF- β), Interleukin-1 α und 1,25 Dihydroxyvitamin-D [19]. Osteoklastenaktivierung durch tumorproduzierte Zytokine (Lymphokin, Interleukin 6, IL-1 β), lytische Knochenmetastasen und tumorproduzierte Prostaglandine (PGE₁, PGE₂) können ebenfalls einen erhöhten Kalziumspiegel bedingen [2, 22, 18]. Kalzium kann aber auch in Folge einer Hyperproteinämie in Form von proteingebundenem Kalzium in höheren Konzentrationen im Blut gemessen werden [8, 11, 18].

Pferdespezifisch kann es im Verlauf von chronischer Niereninsuffizienz zu einer paradoxen Hyperkalzämie kommen, indem sie Einfluss auf die Kalziumhämöostase nimmt [18].

Barton et al. [21] beschreiben einen Fall von Multiplen Myelom mit hohem PTHrP-Wert im Serum bei anhaltender Hyperkalzämie. Dabei konnten die PTHrP-produzierenden neoplastischen Zellen (Plasmazellen) mittels Immunhistochemie nachgewiesen werden.

Cornelius et al. gaben schon 1959 [17] den sekundären Hyperparathyreoidismus renalen Ursprungs als häufigen Befund bei progressiver Myelomatose an, der sich in erhöhten Werten von Nicht-Eiweiß-Stickstoff, Harnsäure und Serumphosphor manifestiere. Dabei könne der Kalziumspiegel im Blut durch Bindung mit Serum-Myelom-Proteinen oder durch eine Überfunktion der Nebenschilddrüse erhöht sein. Sekundärer (adaptiver) Hyperparathyreoidismus kann aber auch bei normalem und niedrigem Kalziumspiegel Auswirkungen auf das Skelettsystem zeigen [23].

Das Parathormon-verwandte Peptid (PTHr-P) kann physiologisch von jeder Zelle des Körpers gebildet werden. Es ist funktionell beteiligt an der Stimulation der Knochenresorption, der Gefäßrelaxation und Zellproliferation. PTHr-P reguliert anteilig den Plazenta-Kalzium-Transport, die Organogenese, die

Geburt, die Laktation, die Proliferation der glatten Muskulatur und die Entwicklung des Skeletts. Die physiologische Serumkonzentration ist sehr gering ($< 1 \text{ pmol/l}$)^[21].

Die Tumor-Hyperkalzämie oder der Pseudo-Hyperparathyreoidismus wird durch erhöhte Konzentrationen von PTHrP im Blut ausgelöst. PTHrP ist im Bereich des N-Terminus dem PTH sehr ähnlich (Barton et al.^[21]: zu 70% homolog), bindet an den PTH/PTHrP-Rezeptor und hat somit laut Erben^[21] die gleiche Wirkung wie PTH. Wie durch Barton et al.^[21] aufgezeigt können die neoplastischen Plasmazellen des Multiplen Myeloms hohe Mengen an PTHrP produzieren, wodurch PTHrP zu einem endokrinen Faktor wird, der in den Kalziumhaushalt eingreifen und eine Osteolyse zusätzlich begünstigen kann.

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie bei Multiplen Myelomen erklären Edwards et al.^[8] mit einer Verdrängung von Natriumionen durch kationische Paraproteine und verringertes Plasmawasser aus dem Blut als Folge der ungewöhnlichen Hydratationseigenschaften der Paraproteine. Bei auffällig abweichenden Elektrolytwerten in der Serumprobe sollte insbesondere bei vorliegender monoklonaler Gammopathie in der Serumelektrophorese an die Bestimmung des Gesamteiweißes (GEW) mittels Refraktometer und eine Überprüfung der Probe auf Hyperviskosität gedacht werden.

Hyperviskositätssyndrom

Das Hyperviskositätssyndrom wurde als erstes von Jacobs et al.^[24] beschrieben. Als Ursache vermuten die Autoren eine erhöhte Aggregationsfähigkeit von Immunglobulinen, in ihrem Fall auf eine Kreuzreaktion mit Anti-Immunglobulin-G Antiserum.

Jacobs et al.^[24] weisen auf unterschiedliche Messergebnisse bei der Bestimmung von GEW und falsch niedrigen Elektrolytwerte im Blut hin. Die Bestimmung des GEW erfolgte refraktometrisch (12,8 g/dl) und mittels Biuret-Methode (5,5 g/dl). Bei der Biuret-Methode wurde die Serumprobe mit destilliertem Wasser verdünnt. Den Unterschied des GEW in den Messmethoden erklären Jacobs et al.^[24] durch die Eigenschaft des monoklonalen Immunglobulins, in destilliertem Wasser auszufallen und somit durch die Biuret-Technik nicht erfasst zu werden. Die erhöhte Serumviskosität bedingte außerdem einen Messfehler bei der Bestimmung der Elektrolytkonzentration durch maschinell fehlerhaft angesaugte Probevolumina. Nach Verdünnung der Serumprobe zeigten sich die Elektrolyte bis auf die diagnostizierte Hyponatriämie im Normbereich.

Die Hyperviskosität des Blutes führt zu klinischen Symptomen wie Blutungen, Retinopathie mit prominenten Netzhautgefäßen und verminderter Sehfähigkeit, Ödemen, Kolikneigung durch Behinderung der Darmdurchblutung, tragem kapillärem Blutfluss, neurologische Dysfunktionen und kongestiver Herzinsuffizienz^[8, 18]. Eine vorhandene Anämie kann sich bei Vorliegen einer Hyperviskosität positiv auswirken, da eine geringere Zelldichte die Viskosität im Vollblut senkt. Labordiag-

nostisch ist die Hyperviskosität des Blutes in deutschen Standardlaboren (IDEXX, LABOKLIN, Synlab) nicht als definierter Parameter erfassbar.

Ödembildung

Ödembildung an der distalen Gliedmaße und ventrale Ödeme wurden beschrieben^[11, 12, 17, 18, 24, 25, 26, 27, 29]. Die Entstehung von Ödemen soll durch paraproteininduzierte Hypervolämie, Hyperviskosität des Blutes, Hypoalbuminämie und gesteigerte Vasopermeabilität begünstigt werden^[7, 8, 18].

Recknagel et al.^[4] weisen bei der Auswertung des Punktes der Abdominozentese von zwei Patienten mit Multiplen Myelomen Transsudate nach. Zytologisch werden neben ruhenden auch reaktive Mesothelzellen angesprochen. In einem Fall erfüllen sie die Malignitätskriterien nach Hirschberger. Im zweiten Fall werden sie als dringend verdächtig eingestuft. Die Mitoserate war bei beiden Bauchpunktionen niedrig.

Nierenläsionen

Obwohl beim Pferd häufig primäre Nierenläsionen mit primärer Glomerulopathie auf Grund von renalen Ablagerungen des Paraproteins berichtet wurden, wurde eine Niereninsuffizienz mit Auftreten einer Azotämie nur zwei Mal beschrieben^[17, 18]. Ein Versterben eines Pferdes mit Multiplen Myelom auf Grund von Nierenversagen wurde im Gegensatz zum Menschen noch nicht dokumentiert. Die Art der Nierenerkrankung könnte von der Größe und dem isoelektrischen Punkt der Paraproteine abhängen. Eine Rückresorption von vollständigen Ig oder schwerer Ketten aus dem Primärharn ist nicht möglich. Resorbierte freie leichte Ketten binden an Mukoproteine und fallen aus. Sekundär kommt es ablagerungsbedingt zu Tubulusrupturen, die zu Entzündungen des Nierenparenchyms führen. Es werden primäre glomeruläre Erkrankungen (z. B. Glomerulonephritis), Gipsnephropathie^[10] und Schäden durch direkte Tumordinfiltration beschrieben. Eberhardt et al.^[10] wiesen eine Isosthenurie nach. Sie tritt bei einem Funktionsverlust von mindestens zwei Drittel der Niere auf und ist ein Definitionskriterium für eine Niereninsuffizienz auch bei fehlender Azotämie. Der Harn des Pferdes als Pflanzenfresser ist alkalisch. Der höhere pH-Wert des Urins kann durch Reduktion der Kopräzipitation von Proteinen und Paraproteinen die Bildung von tubulären Proteinzylindern verhindern. Diese Theorie ist ein Therapieansatz der Myelom-Nephropathie in der Humanmedizin^[12].

Die Gipsnephropathie/Myelomgussnephropathie/Myelom-Nierenerkrankung/Leichtkettenstammnephropathie ist eine typische Erkrankung der Niere durch Ablagerung von BJP, welche beim Menschen zu akuten und chronischem Nierenversagen führen. Histologisch zeigen sich tubuläre Gussbildung und Schädigungen ohne Anzeichen einer glomerulären Erkrankung^[10].

Eosinophiles Material wurde in den distalen Tubuli intraluminal und in den Epithelzellen der proximalen Tubuli^[8], Kongorot negativ (Albuminnachweis) nachgewiesen, ohne dass eine Azotämie vorlag.

Proteinurie

Eine Proteinurie beim Pferd kann nicht durch herkömmliche Teststreifen diagnostiziert werden, da das Testmedium nicht zuverlässig auf den alkalischen Harn des Pferdes reagiert. Es werden falsch positive Werte für den Proteingehalt angezeigt und die BJP nicht erkannt^[8]. Zum Nachweis der Paraproteine kann die Hitzefällung angewendet werden, bei der die BJP bei 50 °C ausfallen, sichtbar werden und sich bei Erkalten des Harns wieder auflösen. Allerdings lassen sich nicht alle monoklonalen Leichtketten trotz nachgewiesener Globulinurie mit Hilfe dieser Analysemethoden darstellen, da einige hitzestabil sind. Als sicherere Analysemethoden sind eine Urinelektrophorese mit anschließender Immunelektrophorese, -diffusion oder Immunfixation anzusehen.

Kim et al.^[26] beschrieben im Fallbericht einen 16-jährigen Quarter Horse-Wallach mit einer diffusen, schweren systemischen AL-Amyloidose bei Vorliegen eines Multiplen Myeloms. Die Niere des Pferdes wies mikroskopisch keine Amyloidablagerungen auf. Sie unterschieden zwei Formen der systemischen Amyloidose: Die eine Form, die reaktive, sekundäre Amyloidose, entsteht durch chronisch entzündliche Erkrankungen mit abgelagerten Amyloidproteinen des AA-Typs, welche dem Serum-Amyloid-A (SAA) entstammen. Die andere Form ist die Leichtketten- (AL)-Amyloidose, die beim Menschen häufig in Begleitung des Multiplen Myeloms beschrieben wird. Mit dem Bericht von Kim et al.^[26] wurde sie beim Haustier, auch unabhängig von Multiplem Myelom, nur 4-mal (1 Rind, 1 Katze, 2 Pferde) dokumentiert.

Der Nachweis von primären (AL)-Amyloid erfolgte durch Kongorot-Färbung. Immunhistochemisch konnten Kim et al.^[26] Immunglobulin-Lambda-Leichtketten nachweisen, was ebenfalls AL-Amyloid diagnostizierte.

Prognose

Als negative prognostische Indikatoren bezeichnen Muñoz et al.^[7] die Bence-Jones-Proteinurie, die Plasmazell-Leukämie, die Panzytopenie, eine renale Azotämie und das Vorliegen einer Hyperkalzämie. Der durch Immunfluoreszenzmarkierung mögliche Nachweis einer monoklonalen Plasmazellpopulation aus Knochenmarkspiraten ist prognostisch und diagnostisch sehr gut einsetzbar, wenn in der histologischen Untersuchung die Anzahl der Aspirate und deren Morphologie nicht aussagekräftig erscheint. Als ein weiterer prognostischer Wert kann die Hypoalbuminämie genutzt werden. Sie kommt bei den meisten Myelompatienten vor. Das Ausmaß der Hypoalbuminämie korreliert dabei mit der Ausprägung des Tumors^[8].

Die durchschnittliche Lebenserwartung wird bei Pferden mit Multiplem Myelom von Pusterla et al.^[11] mit weniger als 2 Jahre angegeben. Die meisten Pferde wurden auf Grund ihres schlechten Allgemeinzustandes oder der schlechten Prognose nach Diagnosestellung zeitnah euthanasiert. Zwei Pferde verstarben zum einen im Rahmen von Diagnostik durch eine Herztamponade als Komplikation der Knochenmarkbiopsie^[22] und zum anderen bei einem Therapieversuch durch Transfusionschock^[16]. Die Überlebenszeit der zum Zeitpunkt der jeweiligen Veröffentlichung noch vitalen Patienten kann nicht nachvollzogen werden.

Therapie

Therapieversuche des Multiplen Myeloms wurden vorgeschlagen, waren jedoch entweder wegen des meist schlechten Allgemeinzustandes oder aus Kostengründen kaum relevant.

MacAllister et al.^[27] erwähnen die Therapie mit einer Kombination von Bestrahlung, Prednisolon, Melphalan, Cyclophosphamid, Carmustin und Vincristin beim Menschen und ähnlichen Versuchen bei Hunden. Mit der Anwendung von Melphalan (7 mg/m²/24 h p.os, 1 × tgl. über 5 Tage, dann alle 3 Wochen) konnte für ein Jahr nach Diagnosestellung der Status der Erkrankung bei einer 20-jährigen Stute stabil gehalten werden^[5].

Eberhardt et al.^[10] sprechen eine Therapie mit einmaliger Cyclophosphamid-Gabe und anschließender Melphalan-Behandlung ohne Dosierungsangaben an. Eine hochtragende, 18-jährige Quarter Horse-Stute wurde in der letzten Trächtigkeitswoche mit Multiplem Myelom diagnostiziert und ab dem 4. Tag nach Abfohlen mit Melphalan, Prednisolon und Cyclophosphamid in nicht bekannten Dosen und mit Plasmapherese behandelt. Sie wurde 7 Monate nach Diagnosestellung auf Grund von chronischer Hufrehe euthanasiert^[6].

Fallbericht

Die 19-jährige Schimmelstute, Polopferd, war seit Übernahme im Alter von 12 Jahren (2011) mit Durchführung der Ankaufuntersuchung in Betreuung der Praxis. Impfungen, Zahnbehandlungen und Entwurmungen fanden regelmäßig statt. Die Stute war durchgehend in sportlicher Kondition und wurde bis auf Perioden der Lahmheit regelmäßig im Training Stick & Ball und auf kleinen Hausturnieren für ein Chukka geritten. Im Alter von 13 und 14 Jahren (2012/2013) fiel die Stute jeweils kurzfristig mit Hinterhandschwächen auf, die durch chiropraktische Behandlungen behoben werden konnten. Die Überprüfung der Muskelenzyme ergaben Normwerte bei CK 203 U/l (0 < 260), LDH 274 U/l (0 < 400) und AST 339 U/l (75–600).

Im Juli 2016, im Alter von 17 Jahren wurde die Stute erstmals mit akuter, hochgradiger Lahmheit der rechten Hintergliedmaße vorgestellt. Palpatorisch zeigte sich eine hochgradige Berührungsempfindlichkeit besonders der Innenseite der Tibia. Dort fanden sich eine harte Schwellung mit Verdacht auf eine knochenassoziierte Umfangsvermehrung, Hervortreten der Venen und einer geringgradig gefüllten Fesselbeugesehnen-scheide. Die gesamte Gliedmaße war warm bei einer Körpertemperatur von 38,2 °C. Zum Frakturausschluss wurden zwei Röntgenbilder angefertigt (Abb. 1, Abb. 2). Das Pferd wurde mit Phenylbutazon 2 × tgl. 1 g über fünf Tage, 1 × tgl. 1 Injektor Trimethosel-P (333,3 mg/ml (Sulfadimethoxin) + 66,7 mg/ml (Trimethoprim)) über drei Tage, lokal kühlender Therapie mittels Diathyl[®]-Tonerde und Boxenruhe bis zur deutlichen Besserung behandelt.

Im Sommer 2017 (05.-07.2017) wurde das 18-jährige Pferd über einen Zeitraum von sechs Wochen wegen eines komplizierten Hufgeschwüres der linken Hintergliedmaße behandelt.

Röntgenbilder wurden beim dritten Besuch zur Diagnoseabsicherung angefertigt. Während dieser Zeit (06.2017) trat einmalig Nasenbluten aus der rechten Nüster auf. Eine in Erwägung gezogene Endoskopie der oberen Atemwege wurde wegen des einmaligen Auftretens nicht durchgeführt. 20 Tage nach Abschluss der Hufgeschwürbehandlung (07.2017) wurde die Stute erneut auf Grund mittelgradiger Lahmheiten beider Hintergliedmaßen besonders in der Wendung vorgestellt. Die Pulsation der Zehenseitenarterien war nicht verstärkt; bei der Hufzangenuntersuchung konnten keine schmerzhaften Reaktionen festgestellt werden. Die Übersichtsbeugeproben waren beidseits deutlich positiv (+++). Der Rücken erschien sehr fest und schwang nicht in der Bewegung; das Gangbild war insgesamt sehr steif. Das Pferd wurde mit Inflacam® 330 mg ad us.vet 1 × tgl. 1 Beutel (Meloxicam) über 10 Tage, Weideruhe und dem Rat zur Chiropraktik behandelt. Bei der Nachkontrolle 15 Tage später (08.2017) war die Stute lahmfrei.

Tab. 2 Übersicht Behandlungen Polostute von 2011 bis 2018 | *Examinations and treatments of the Polo mare from 2011–2018.*

2011	28. 10. Ankaufuntersuchung
2012	Mai - Vacc & Z
	Juni - Vacc
	Sept. - HH: red. Lastaufnahme
	Nov. - Vacc & Kot
2013	Mai - Vacc & Z
	Juni - HH bds. eingesackt, LU obB ; steht schlecht mit HH beim Schmied, Labor
	Aug. - Beschlag obB
2014	April - Vacc & Z-Ko
	Dez. - Z: 109 ältere Teilfraktur
2015	April - Vacc
2016	April - Vacc
	Juli - hgr. akute LH HR: US-Innenseite derbe Schwellung, LH 4/5 $\frac{2}{2}$, 38,2°C, Rö-Tibia re obB
2017	April - Vacc
	Mai bis Juli - HL kompliziertes HG med. Ballen, Rö 05.06. beim 3. Besuch
	Juni - einseitig Nasenbluten re
	Juli - Z ; HH bds 2/5 & 3/5, eitriger Nasenausfluss
	Aug. - lahmfrei ; Z 109, Rö ; HL 1/5 -> Sono HL: FTA med. Desmopathie, med Reizung knöch. Ansatz
Aug. bis Okt. - Z 109-Extraktion 6 Termine	
2018	März - HR 3/5 V. a. Arthrose, NSAID ; HR 1/5, BP ++, NSAID ; HR 2/5, Rat zu Rö-Ko ; Rö-Ko HR: distale Tibia & Tarsus Knochenatrophie, Osteolyse ; Labor ; Osphos & Bone-Kare
	April - NSAID ; VL 3/5 sst. Sauerkraut (Besitzerwunsch) -> V. a. HG ;
	21.04. - Notbesuch bei Schockzustand nach Z -> SZ-Therapie NSAID, NB HG 2): Belastung +, HG trocken, sst Sauerkraut
	22.04. - Festliegen mit offener Fraktur HR, Euthanasie

Aug. = August, bds. = beidseits, BP = Beugeproben, Dez. = Dezember, FTA = Fesselträgeransatz, HG = Hufgeschwür, hgr. = hochgradig, HH = Hinterhand, HL = hinten links, HR = hinten rechts, knöch. = knöcherner, LH = Lahmheit, LU = Lahmheitsuntersuchung, med. = medial, NB = Nachbehandlung, Nov. = November, obB = ohne besonderen Befund, Okt. = Oktober, re = rechts, red. = reduziert, Rö = Röntgen, Rö-Ko = Röntgenkontrolle, Sept. = September, Sono = Sonographie, sst. = selbständig, SZ = Schmerzen, Tab. = Tabelle, US = Unterschenkel, V. a. = Verdacht auf, Vacc = Impfung, VL = vorne links, Z = Zahnbehandlung, Z-Ko = Zahnkontrolle

Mitte August 2017, 13 Tage nach Antrainieren, wurde das Polopferd mit einer undeutlich geringgradigen Lahmheit der linken Hintergliedmaße vorgestellt. Die Palpation des Fesselträgeransatzes war schmerzhaft. Mittels Ultraschalls wurde ein Schaden des medialen Schenkels des M. interosseus medius mit Knochenreizung am inserierenden Sesambein diagnostiziert und zu mindestens 8-wöchiger Weideruhe geraten.

Während der empfohlenen Rekonvaleszenz (08./09.2017) wurde eine Zahnbehandlung mit Extraktion des 109 auf Grund einer Zahnfraktur durchgeführt.



Abb. 1 Tibia rechts latero-medial (07.2016). | *Right tibia latero-medial (07. 2016).*



Abb. 2 Tibia rechts cranio-kaudal (07.2016). | *Right tibia cranio-caudal (07. 2016).*

Anfang März 2018, wurde die Stute auf Grund einer mittelgradigen Lahmheit der rechten Hintergliedmaße untersucht. Bei ausbleibender Besserung, trotz Gabe von Melosus® 15 mg/ml Suspension 1 × tgl. für 500 kg/KG (Meloxicam), wurden Ende März Röntgenbilder des Fesselgelenkes (Abb. 6) und des Tarsus angefertigt (Abb. 3, 4, 5). Es fielen multiple, diffus verteilte Bereiche mit verringerter Röntgendichte an Tibia, Tarsus, Metatarsus und Ossa sesamoidales auf. Auf



Abb. 3 Tarsus rechts dorsoplantar (03.2018). | Tarsus right dorsoplantar (03. 2018)



Abb. 4 Tarsusrechtsdorsolateral-plantaromedialoblique(03.2018). | Tarsus right dorsolateral-plantaromedial oblique (03. 2018).

Grund der Diagnose der diffusen Osteolyse/Knochenatrophie wurden labordiagnostische Untersuchungen eingeleitet (Tab. 3, Abb. 7). Initial erfolgte ein Therapieversuch mit Osphos® (Clodronsäure, Bisphosphonat) 51 mg/ml Injektionslösung, 15 ml intramuskulär und unterstützend BoneKare™ 100 g/Tag per oral durchgeführt. Melosus® 15 mg/ml Suspension 1 × tgl. für 500 kg/KG (Meloxicam) wurde weiterhin verabreicht.

Das rote Blutbild, Differentialblutbild, Klinische Chemie und Serumelektrophorese zeigten geringe Abweichungen von der Norm (Tab. 3, Abb. 7).

Abweichungen des weißen Blutbildes lagen in Form einer sehr milden Monozytose und Lymphozytopenie vor. Die Kli-



Abb. 5 Tarsus rechts dorsomedial-plantarolateral oblique (03. 2018). | Tarsus right dorsomedial-plantarolateral oblique (03. 2018).



Abb. 6 Fesselgelenk Hintergliedmaße rechts lateromedial (03.2018). | Ankle joint hind limb dimensions right lateromedial (03. 2018).

nische Chemie zeigte eine leichte Hyperkaliämie 4,8 mmol/l (2,8–4,5 mmol/l). Geringe Abweichungen des Glucosewertes sind vernachlässigbar (116 mg/dl (63–101 mg/dl)). In der Serumelektrophorese (Agarose-Gel) lag eine Hypogammaglobulinämie vor (8,7% (10,7–19,2%) und absolut 0,49 g/dl (0,59–1,44 g/dl)). Als zusätzlicher Parameter wurde 25-Hydroxy-Vitamin D3 angefordert. Es lag mit < 3,5 nmol/l (5,2–18,2 nmol/l) unterhalb der Nachweisgrenze des Labors. Alle weiteren Werte des Routinelabors lagen im Normbereich.

Ein Abbruch des Therapieversuchs oder weitere diagnostische Maßnahmen kamen für die Besitzer zu diesem Zeitpunkt nicht in Frage. Mitte April 2018, 22 Tage nach der röntgenologischen Un-

Tab. 3 Laborwerte (März 2018 auszugsweise). | *Laboratory results (March 2018 in extracts).*

Parameter	Wert	Normbereich	Wert SI-Einheit
Erythrozyten	T/l 8,7	6,0–12,0	
Hämoglobin	g/dl 14,1	11–17	
Hämatokrit	% 38	30–50	0,38 [l/l]
MCHC	g/dl 37	+	31–36
Leukozyten	G/l 5,1	5–10	
Lymphozyten	% 25	20–45	0,25 [l/l]
Monozyten	% 8	+	0–5
Lymphozyten (abs.)	/ul 1240	–	1500–4000
Monozyten (abs.)	/ul 390	40–400	
Kalium	mmol/l 4,8	+	2,8–4,5
Glucose	mmol/l 116	+	63–101
Cholesterin	mg/dl 111	70–180	
Calcium	mmol/l 3,0	2,3–3,4	
SAA	mg/l 0,0	0 < 1,7	
Gesamteiweiß	g/dl 5,7	5,5–7,5	
Albumin	% 56,3	48,1–62,3	0,56 [l/l]
Alpha-1 Globulin	% 3,9	3,2–5,0	0,039 [l/l]
Alpha-2 Globulin	% 13,4	9,5–12,5	0,13 [l/l]
Beta-1 Globulin	% 9,9	4,9–10,7	0,099 [l/l]
Beta-2 Globulin	% 7,8	4,0–9,2	0,078 [l/l]
Gamma Globulin	% 8,7	–	10,7–19,2
Albumin (abs.)	g/dl 3,2	2,6–4,7	
Alpha-1 Globulin (abs.)	g/dl 0,22	0,18–0,38	
Alpha-2 Globulin (abs.)	g/dl 0,76	0,52–1,01	
Beta-1 Globulin (abs.)	g/dl 0,56	0,27–0,80	
Beta-2 Globulin (abs.)	g/dl 0,44	0,22–0,69	
Gamma Globulin (abs.)	g/dl 0,49	–	0,59–1,44
25-Hydroxy-Vitamin D3	nmol/l < 3,5	5,2–18,2	

tersuchung, wurde die Stute mit einer mittelgradigen (3/5) Lahmheit der linken Vordergliedmaße seit 2 Tagen vorgestellt. Der Besitzer hatte selbständig am Vortag einen Sauerkrautverband um den Huf angebracht.

Pulsation +/+++ war vorhanden, die Hufzangenuntersuchung negativ und die laterale Strahlfurche geringgradig eitrig. Mit Verdacht auf ein Hufabszess in Anbildung wurde ein Angussverband angelegt.

Zwei Tage später wurde das Pferd zum Ausschluss einer Kolik im Notdienst vorgestellt. Am Tag hatte eine zahnärztliche Behandlung stattgefunden. Es wurden im Rahmen einer Schmerztherapie 25 ml Buscopan compositum® und 18 ml Finadyne® RPS 83 mg/ml (Flunixin-Meglumin) intravenös verabreicht. Die Hufsohle war trocken, die Hufzangenuntersuchung negativ und die Gliedmaße wurde voll belastet.

Am folgenden Morgen lag die Schimmelstute in der Box fest. Es wurden eine offene Tibiafraktur der rechten Hintergliedmaße sowie geschlossene Frakturen der Tibia links und des Radius der linken Vordergliedmaße diagnostiziert. Das Pferd wurde euthanasiert. Da der Besitzer für weiterführende Diagnostik keinen Einsatz aufwenden wollte, wurden Untersuchungen post mortem durch Eigenengagement geleistet. Röntgenbilder wurden aus Tierschutzgründen post mortem angefertigt. Auf Grund der situationsbedingten Begleitumstände im Stall konnten nur Teilaufnahmen der Gliedmaßen angefertigt werden. Die rechte Hintergliedmaße wurde im Bereich der Splitterfraktur leicht unterhalb der Mitte der Tibia abgetrennt und unmittelbar zur weiteren Diagnostik in eine Praxis für Tierpathologie überstellt. Eine vollständige pathologische Untersuchung des Pferdes wurde von dem Besitzer abgelehnt.

Röntgenologisch zeigten sich Trümmerfrakturen mit multiplen, dislozierten Bruchstücken der Tibia der rechten Hintergliedmaße (Abb. 8), der Tibia der linken Hintergliedmaße und des Radius der linken Vordergliedmaße (Abb. 9). Die diffusen, mottenfraßartigen Aufhellungen der Spongiosa und die teilweise verdünnt und weniger röntgendicht erscheinende Kortikalis wiesen auf die fortgeschrittene diffuse Osteolyse hin.

LZ20343029032018

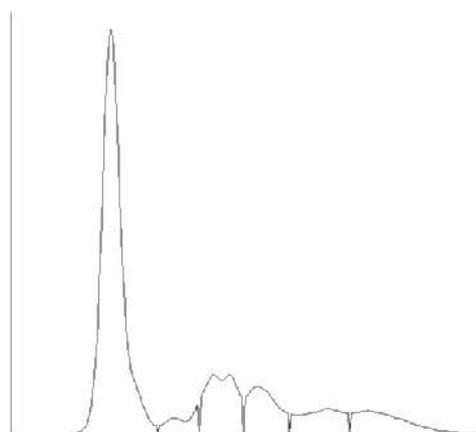


Abb. 7 Elektrophorese IDEXX Auszug Labor 03.2018. | *TElectrophoresis IDEXX Excerpt Laboratory 03. 2018.*

Auf der latero-medialen Aufnahme der distalen Gliedmaße (Abb. 10) sind vereinzelt Bereiche verminderter Röntgendichte an Metatarsus, Fesselbein und Sesambein zu erkennen.

Die pathologische Untersuchung wurde in der „Praxis für Tierpathologie“, Wedemark (Prof. Dr. S. Ueberschär) durchgeführt. Für die pathologische Untersuchung wurde die zwi-

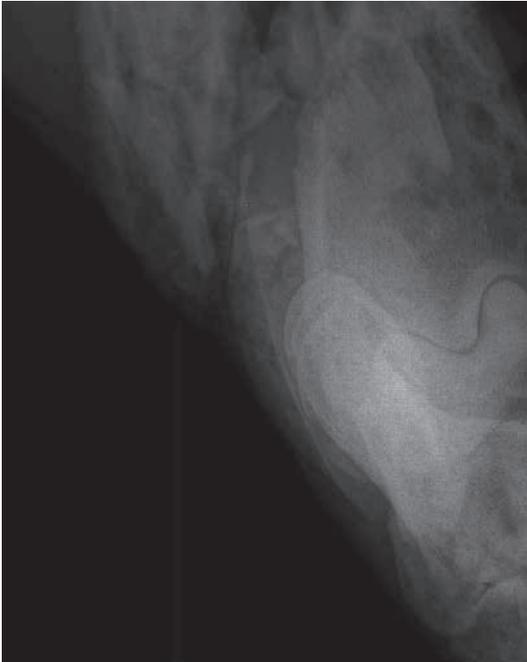


Abb. 8 Teilaufnahme Tibia rechts post mortem (04.2018). | Ankle joint hind limb dimensions right lateromedial (03. 2018).



Abb. 9 Übersicht Radius links post mortem (04.2018). | Overview left radius post mortem (04. 2018).

schonzeitlich eingefrorene Gliedmaße bei 4°C über eine Woche aufgetaut. In der pathologischen makroskopischen Untersuchung der Gliedmaße wiesen die Splitter der Tibia an der Innen- und Außenseite der Kortikalis hochgradige Blutungen auf. Es waren zahlreiche herdförmige oder auch flächige, rötliche Verfärbungen und Erweichungen der Knochen- substanz zu finden. Diese Einschmelzungen und Verfärbungen der gelblichen, spongiösen Knochen- substanz konnten in den Markraum und an die periostale Außenseite des Knochen- gewebes nachverfolgt werden. Distal der Fraktur befanden sich an mehreren Stellen leicht rötliche, flache Vorwölbungen der Knochenoberfläche. Im Anschnitt zeigten diese maximal 1 Cent-Stück große, rundliche, rötliche Verfärbungen mit teil- weise erkennbarer Osteolyse des sonst gelblichen Knochen- gewebes. Diese Osteolyse war im Zentrum aus einem rötlich gefärbten Weichgewebe aufgebaut. An der Innenwand der Kortikalis waren die rötlichen Verfärbungen mit bloßem Auge erkennbaren, lamellären Aufsplitterungen zu beobachten. Bei der Untersuchung des Metatarsus, des Fesselbeins und des Kronbeins waren an den Schnittflächen maximal erbsengro- ße, rötlich gefärbte Bereiche der Spongiosa zu finden. Die Kortikalis war nicht betroffen.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden die angefertigten scheibenförmigen Teilstücke der Tibia und Teilstücke der veränderten Spongiosa der distalen Gliedmaße in 10%iger Formalinlösung fixiert.

Histopathologische Untersuchung

Material und Methoden

Es wurden Stufenschnitte ohne vorhergehende Entkalkung von dem erweichten Spongiosagewebe der Tibia angefertigt und Hämatoxylin-Eosin- (HE-), Giemsa- und Bindegewebsfärbungen durchgeführt. Von den Bereichen mit fleckig-rötlichen Ver-



Abb. 10 Zehe HR lateromedial post mortem (04.2018). | Toe HR lateromedial post mortem (04. 2018).

färbungen der Spongiosa und Kortikalis ausgewählte Proben wurden mittels Säurebehandlung über 5 bis 7 Tage entkalkt und einer HE- und Giemsa-Färbung unterzogen. Paraffinblöcke veränderten Gewebes wurden zum Weiterversand angefertigt.

Pathohistologische Befunde

In allen veränderten Geweben, besonders aber im Markraum der Tibia wurden herdförmig, tumorartig wachsende, das spongiöse und kortikale Knochengewebe zerstörende Rundzellen nachgewiesen. An zwei Stellen konnten von außen beginnende Einschmelzungen der Kompakta durch flächig infiltrierende Rundzellen im periostalen Bereich festgestellt werden. In den Ausstrichen dominierten ausschließlich mäßig unreife, rundlich geformte Zellen mit leicht exzentrischer Lage der Zellkerne. Das Zytoplasma und der Zellkern waren stark basophil. Es wurde auf Grund der Zellmorphologie von einer mäßig unreifen lymphozytären Zellwucherung mit überwiegender Differenzierung zu Plasmazellen ausgegangen.

Bei der immunhistologischen Untersuchung durch das Labor „LABOKLIN“ konnten in der veränderten Spongiosa ca. 90% der Zellen als CD20 positiv, d.h. als B-Lymphozyten angesprochen werden. CD3-positive Zellen (T-Lymphozyten) waren locker verstreut und vereinzelt im Gewebe vorhanden. IgG und λ -Leichtketten waren bei fast allen Zellen der Probe hochgradig positiv. In den veränderten Kortikalisproben befanden sich ca. 80% CD20-positive und multifokal wenig CD3-positive Zellen. λ -Leichtketten wurde in einem Block inklusive des Serums der Probengefäße deutlich positiv gemessen. IgG konnte nicht nachgewiesen werden, was jedoch unter Umständen an der Säurebehandlung zur Entkalkung bei der Probenvorbereitung liegen könnte.

Im humanmedizinischen Labor „DAKKS“ (Deutsche Akkreditierungsstelle) konnte das Vorhandensein von λ -Leichtketten bestätigt werden. Der Vorgang des Einfrierens und Auftauens der Gliedmaße und die vorbereitende Säurebehandlung erschwerte die Arbeit des Labors. Für einige Tests waren die hergestellten Gewebeproben auf Grund der zerstörten Zelloberfläche unbrauchbar.

Die histopathologische Diagnose definiert sich als multipel im Knochenmark und im subperiostalen Gewebe der Tibia ausgebreiteter Maligner Rundzelltumor der B-Lymphozyten mit Ausreifung zu Plasmazellen. Die Einstufung als Multiples Myelom ist mit hoher Sicherheit möglich.

Diskussion

Im Verlauf der siebenjährigen Krankengeschichte fiel die Polostute 8-mal mit Lahmheiten auf. Diese betrafen überwiegend die Hintergliedmaßen beidseits oder wechselseitig einseitig. Der Lahmheitsgrad der fünf Lahmheiten unklarer Genese lag anfangs (2012/2013) im geringgradigen, dann im hochgradigen (2016) und letztendlich überwiegend im mittelgradigen Bereich (2017/2018). Das 2016 angefertigte lateromediale Röntgenbild der rechten Tibia zeigt eine lokal begrenzte Zone leicht verminderter Röntgendichte im Bereich des Sulcus tuberositas tibiae, welcher zu dieser Zeit keine weitere Be-

deutung beigemessen wurde. Die nächsten Röntgenbilder auf Grund einer unklaren Lahmheit hinten rechts (HR) wurden 20 Monate später 2018 vom Tarsus angefertigt. Es fielen diffus verteilte, scharf abgegrenzte Bereiche verminderter Röntgendichte auf, die auf eine fortgeschrittene Osteolyse hinwiesen. Eine Knochenmarkbiopsie wurde nicht durchgeführt. 25 Tage nach Feststellen der massiven Knochenveränderungen kam es zu multiplen pathologischen Frakturen. Die osteolytischen Veränderungen entwickelten sich im Verlauf von 21 Monaten hochgradig aggressiv.

Ein unspezifisches, klinisches Symptom des Multiplen Myeloms sind Knochenschmerzen durch osteolytische Umbauprozesse. Sie können sich beim Pferd in Lahmheiten unterschiedlichen Schweregrades von Bewegungsunlust bis hin zu hochgradigen Lahmheiten manifestieren [7, 8, 9, 11, 13, 15]. Osteolyse unterschiedlicher Stadien wurde in verschiedenen Fallbeschreibungen erwähnt [11, 12, 17, 25, 27, 28]. Zu pathologischen Frakturen ante mortem kam es jedoch nicht [17]. Henry et al. [30] erklärten die Osteolyse und Hyperkalzämie als Folge eines von den Myelomzellen sezernierten, osteoklastenaktivierenden Faktors. Dieser erhöhe die Anzahl und Aktivität der Osteoklasten und hemme gleichzeitig die Osteoblasten mit der Folge von Knochenresorption und Kalziumfreisetzung. Ein Röntgenbild der Fallbeschreibung von Drew und Greatorex [28] zeigt eine komplexe Osteolyse im ventralen Bereich des Dornfortsatzes des dritten Brustwirbelkörpers mit Beteiligung des Cortex. Dorsal der Tumormasse stellen sich der Cortex und die Spongiosa normal dar. Die bei der Polostute diffus verteilten, wie ausgestanzt erscheinenden Veränderungen sind nicht zu erkennen. Das von MacAllister et al. [27] veröffentlichte Röntgenbild des linken Metatarsus zeigt punktuell kortikale Lyse, die dem hier beschriebenen Fall ähneln. Leider gibt es keine Röntgenbilder der großen Röhrenknochen, die ebenfalls bereits makroskopische Veränderungen zeigen. MacAllister et al. [27] wiesen eine klassische Hyperproteinämie mit Identifizierung einer monoklonalen Gammopathie in der β_2 -Region und Bence-Jones-Proteine im Urin nach. Es handelte sich somit um ein sekretorisches Multiples Myelom.

Morton et al. [11] beschrieben einen 20-jährigen Vollblutwallach mit hochgradiger Lahmheit aller vier Gliedmaßen bis zum Verharren in Seiten- und Brustlage über Stunden trotz Analgesie. Da sich die Lahmheit hoch komplex darstellte, wurden eine Knochenszintigraphie und im Anschluss eine Röntgendiagnostik der angereicherten Zonen durchgeführt. Das ausgewählte veröffentlichte Röntgenbild der Lateralaufnahme des distalen linken Femurs zeigt eine Region verminderter Knochendichte und Periostzubildungen. Es sind keine scharf ausgestanzten Läsionen zu erkennen, sondern eher ein flächiger Substanzdefekt. Das Multiple Myelom wurde von den Autoren als „nicht sekretorisch“ eingeordnet. In unserem Fall wiesen die großen Röhrenknochen deutlich stärker ausgeprägte Lysezeichen auf als der Metatarsus, Metacarpus und die Zehe. Ferner lag der Kalziumspiegel im Normbereich.

Labor

Im großen Blutbild und in der Serumelektrophorese zeigten sich keine typischen richtungsweisenden Abweichungen. Das Gesamteiweiß lag mit 5,7 g/dl in der Norm (5,5–7,5 g/dl) und

das Gamma-Globulin in den prozentualen (8,7%) und absoluten (0,49 g/dl) Werten unter den Normwerten (10,7–19,2% und 0,59–1,44 g/dl).

Hypogammaglobulinämie ist beim adulten Tier ein Hinweis auf Immunsuppression, Immundefizienz oder Immunmangelkrankheiten [31]. Bei Pferden mit chronischen Erkrankungen liegt der Gesamteiweißgehalt oft im Normbereich. Zur Diagnostik ist die Serumelektrophorese notwendig [5]. Die bei vielen Fällen des Multiplen Myeloms beobachtete Hyperglobulinämie und Hypoalbuminämie konnte bei der Polostute nicht festgestellt werden. Nach Drew und Greateorex [28] ist das Fehlen einer Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie ein Beweis für einen begrenzten neoplastischen Prozess in dem durch ihn vorgestellten Fall eines Plasmazell-Myeloms. Da sich die Untersuchungen des Skelettsystems jedoch auf den 3. BWK (Brustwirbelkörper) begrenzte, kann diese Hypothese auch in Hinblick auf den vorliegenden Fall mit massiver multipler Osteolyse mehrerer Röhrenknochen bei unauffälligen Serumeiweißwerten kritisch hinterfragt werden. Das Fehlen von Abweichungen des Gesamteiweißes oder einer monoklonalen Gammopathie ist kein Hinweis auf das Ausmaß der Erkrankung des Myeloms. Eher lässt sich daraus die Definition eines nicht-sekretorischen Multiplen Myeloms ableiten, welches auch in dem von Drew und Greateorex [28] vorgestellten Fall vorgelegen haben könnte. Die von Badial et al. [19] angewendeten molekularen Techniken zur Typisierung von Blutzellen einer Blutprobe ist ein gutes diagnostisches Instrument zur Identifikation von nicht-sekretorischen B-Zell-Leukämien im Anschluss an eine unauffällige Serumelektrophorese. Die Quantifikation einer Gammopathie erfolgt üblicherweise durch Immunelektrophorese oder Immundiffusion [5].

Die Gesamtleukozytenzahl lag mit 5,1 G/l im Normbereich (5–10 G/l). Die milde Lymphozytopenie (abs. 1240/ μ l (1500–4000/ μ l) & 25% (20–45%)) und Monozytose (abs. 390/ μ l (40–400/ μ l) & 8% (0–5%)) können unter anderem auf akute Stresssituationen, akute Infektionskrankheiten aber auch Immunopathien hinweisen [31]. Diese eher moderat erscheinenden Veränderungen können im Zusammenhang mit der vorliegenden Hypogammaglobulinämie und den Läsionen der Knochensubstanz eine Erkrankung des Immunsystems vermuten lassen. Eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte und chronische Erkrankungen erklären Henry et al. [30] als Folge der fortschreitenden Knochenmarkssuppression. Die monoklonale Gammopathie führt zu einem Mangel an immunaktiven Immunglobulinen, einem beschleunigten Abbau von normalen Immunglobulinen, erschöpften Knochenmarksreserven und einer Beeinträchtigung der Funktion der Neutrophilen Granulozyten bei der Opsonierung und Phagozytose. Das übermäßig gebildete Paraprotein ist nicht immunaktiv.

Die Polostute zeigte mit einem Serumamyloid A-Wert (SAA) von 0,0 mg/l (0 < 1,7 mg/l) und einer Leukozytenzahl von 5,1 G/l (5–10 G/l) keine Anzeichen einer erhöhten Infektanfälligkeit.

In der immunhistologischen Untersuchung konnten bei der Stute je nach Paraffinschnittblock plasmazellgebunden 80–90% IgG und Lambda-Leichtketten nachgewiesen werden. Zwei von sechs Schnittblöcken zeigten keine Reaktionen. Es wurde aber durch die beteiligten Labore auf den beeinträchtigten Erhaltungszustand des Probenmaterials durch den Pro-

zess des Einfrierens und Auftauens aber auch des Entkalkens hingewiesen. Auch können die multifokal vorliegenden Veränderungen des Knochenmarks bei Multiplen Myelomen reaktionslose Probenschnitte erklären.

IgG ist eine sehr häufig in der Serumelektrophorese nachgewiesene Unterklasse der Paraproteine bei den bisher beschriebenen Fallberichten von sekretorischen Multiplen Myelomen.

Der Serumkalziumspiegel war trotz massiver Osteolyse im Normbereich (3,0 mmol/l (2,3–3,4 mmol/l)). Eine weitere Labordiagnostik zur Bestimmung von Parathormon (PTH) und Parathormon-verwandtes Peptid (PTHrP) wurde nicht durchgeführt. Die Bestimmung des PTH und PTHr-P [21] wären interessant gewesen, um einen begleitenden sekundären (adaptiven) Hyperparathyreoidismus aufzudecken. Hier können zu niedrige, aber auch normale Blutkalziumspiegel vorhanden sein. Als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus können Knochendeformationen und Frakturen auftreten [23].

25-Hydroxy-Vitamin D₃ wird zur Einschätzung des Vitamin D-Haushaltes bestimmt. Es ist ein hormonell inaktiver Metabolit der Vit. D-Synthese und wird hauptsächlich in der Niere zur aktiven Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ synthetisiert. 25-Hydroxy-Vitamin D₃ ist die vorherrschende im Blut zirkulierende und im Muskel- und Fettgewebe des Körpers gespeicherte Form des Vitamin D. Die Halbwertszeit von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ im Blut beträgt Wochen, die aktive Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ nur wenige Stunden. Die Serumkonzentration liegt bei ca. 1/1000 zu Gunsten des 25-Hydroxy-Vitamin D₃. Pferde haben neben Kaninchen und Schweinen im Vergleich zu anderen Haussäugetieren physiologisch eher hohe Serumkalziumspiegel bei niedrigen Vitamin D-Metabolitkonzentrationen. Dabei können je nach durchgeführter Studie die 25 (OH)D- und die 1,25 (OH)₂D-Konzentrationen bei gesunden Pferden und Ponys im Plasma sehr niedrig oder sogar im nicht messbaren Bereich liegen. Eine von Toribio [29] zitierte Studie zeigte niedrigere Vitamin D-Metabolitkonzentrationen bei hospitalisierten Fohlen auf und stellte einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Letalität her. Die Ergebnisse verschiedener Studien würden laut Toribio [29] potenziell eine Rolle des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ als regulierender Faktor des Immunsystems, von Entzündungsreaktionen und Stoffwechselfunktionen zulassen. Unter Haltung mit reduzierter UV-Expression und limitierter Vit. D-Fütterung kann es bei Jungtieren zu verlangsamtem Wachstum, Lahmheiten und verringerter Knochendichte kommen. Allerdings seien beim Pferd keine Fälle von Rachitis oder Osteomalazie trotz niedriger Vit. D-Konzentrationen dokumentiert.

Im vorliegenden Fall war 25-Hydroxy-Vitamin D₃ mit einem Wert von < 3,5 nmol/l (5,2–18,2 nmol/l) unterhalb der Nachweisgrenze des Labors. Das adulte Pferd wurde auf einem Pologestüt artgerecht gefüttert und mit Weide- und Paddockservice gehalten. Ein negativ beeinflussender Managementfehler ist ausschließbar. Ob die vorliegende Hypovitaminose D einen Einfluss auf die Osteolyse hatte, kann abschließend nicht festgestellt werden.

Eine vermehrte Blutungsneigung bei Multiplem Myelom kann ein weiteres Resultat der übermäßig vorhandenen Paraproteine sein. Das Paraprotein heftet an der Oberfläche der Throm-

bozyten und dem Gefäßendothel an und behindert somit die Thrombozytenadhäsion und-aggregation. Zusätzlich kann eine verminderte Megakaryozytenproduktion, eine immunvermittelte Thrombozytopenie und die Beeinträchtigung der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII und Fibrinogen zu Blutungen führen [30]. Eine Verlängerung der Thrombinzeit beim Menschen entsteht durch eine Paraprotein-Fibrin-Bindung, welche die Fibrinpolymerisation stört [8] und somit die Bildung des „weißen Thrombus“ behindert. Die Thrombozytenzahl im vorliegenden Fall war mit 113 G/l im Normbereich (90–300). Es gab trotz der massiven Knochenmark-Veränderungen keinen Hinweis auf eine gestörte Hämostase. Die Thrombin- und Prothrombinzeiten wurde im vorliegenden Fall auf Grund der guten Blutwerte und fehlenden Indikation nicht bestimmt.

Eine für Pferde mit Multiplen Myelom typische Anämie war bei der Polostute nicht vorhanden. Die starken Knochenmark-Veränderungen hatten keinen Einfluss auf die Erythropoese: Erythrozyten 8,7 T/l (6,0–12,0 T/l), Hkt 0,38 l/l (0,30–0,50 l/l), HB 14,1 g/dl (11–17 g/dl). Die MCHC war geringgradig erhöht mit 37 g/dl (31–36 g/dl). Die Anämie bei Multiplen Myelom wird nach Edwards et al. [8] durch Blutverlust bei Blutungen, verminderte Erythropoese infolge von Myelophathie, Infektionen sowie durch Plasmaexpansion als Folge einer osmotischen Wirkung des monoklonalen Paraproteins erklärt. Ein Folsäuremangel bei gesteigertem Verbrauch durch Tumorgewebe wird ebenfalls als Anämieursache diskutiert [8, 18]. Geelen et al. [2] wiesen bei ihrem Patienten neben einer Hämatombildung, einer verringerten Prothrombinzeit und partiellen Thromboplastinzeit das Paraprotein IgG (T) auf der Erythrozytenoberfläche und einen vermehrten Gehalt an Eisen in der Milz nach. Sie stellen die Hypothese eines vermehrten Abbaus der so gemarkerten Erythrozyten auf.

Ob ein nicht-sekretorisches Multiples Myelom ohne eine Anämie einher geht, kann aus der Beurteilung nur dieses Falles

nicht geschlossen werden. Morton et al. [11] veröffentlichten einen Fallbericht über einen 20-jährigen Vollblutwallach mit Multiplem Myelom, bei dem ebenfalls keine Anämie dokumentiert ist. Allerdings wurde in der Serumelektrophorese eine α_2 -Hyperglobulinämie bei niedriger α_1 - und β -Globulinämie festgestellt, auf welche keine Differenzierung des Paraproteins folgte. Deshalb kann das betroffene Pferd nicht sicher diagnostiziert den nicht-sekretorischen Multiplen Myelomen zugeordnet werden.

Hinweise auf das Hyperviskositätssyndrom, eine Niereninsuffizienz oder Azotämie lagen bei der Polostute nicht vor. Harnanalysen wurden nicht durchgeführt.

Fazit

Nach Muñoz et al. [7] erfüllt die Polostute ein Hauptkriterium der Definition des Multiplen Myeloms, das KM-Plasmozytom mit IgG- & λ -Leichtketten-Nachweis und ein Nebenkriterium, die Osteolyse. Da keine Paraproteine in der Serumelektrophorese nachgewiesen werden konnten, kann die Einteilung zum nicht-sekretorischem Multiplen Myelom erfolgen. Die klinischen Symptome beschränkten sich auf undifferenzierte Lahmheiten. Der auffällige radiologische Befund war vorerst auf Grund der eher unauffälligen Laboranalyse schwer einzuordnen. Wegen der teils wirtschaftlichen, teils emotionalen Beschränkung der diagnostischen Möglichkeiten durch die Patientenbesitzer, ist das an sich schon sehr vielfältige Krankheitsbild des Multiplen Myeloms nur in wenigen Fallberichten ausdiagnostiziert. Auch im Fall der Polostute war eine umfassende Diagnostik ante mortem sowie eine pathologische Untersuchung in toto post mortem nicht erwünscht. Zusätzlich ist zu bedenken, dass viele Untersuchungen post mortem nur am frischen Präparat aussagekräftig sind. Ohne explizite Verdachtsdiagnose des Einsenders kann es durch eigenes Konser-

Labor	Blut	Klinisch-Chemische und hämatologische Laborparameter, Serumelektrophorese, Immunelektrophorese, (radiale) Immundiffusion (veraltetes Verfahren, aktuell ELISA oder RIA), Immundefixationselektrophorese, wenn Ig bei Immunelektrophorese oder Immundiffusion in Normbereichen oder niedrig sind, dann auf K- und λ -Leichtketten, Parathormon-verwandtes Peptid (PTHrP)
	Harn	Hitzefällung: „Bence-Jones-Proteine“ (BJP), Elektrophorese, Immundiffusion
Punktionen	Lymphknoten, Knochenmark	Zytologie, Histologie, Immunofluoreszenzmarkierung
	Abdominozentese	Zytologie
Bildgebung	Röntgen	Große Röhrenknochen, Wirbelsäule
	Knochenszintigraphie	bei Lahmheiten unklarer Lokalisation, im Wirbelsäulenbereich oder röntgenologisch unzugänglichen Bereichen
Diagnostik in der Humanmedizin	MRT als Goldstandard	Radiographie unter Verwendung von Technetium 99m-Methylendiphosphonat (99mTc-MPD): Im Vergleich höhere Aussagekraft mit Ausnahme Brustkorb und LWS
		Technetium-99m-2 Methoxy-Isobutyl-Isonitril (99mTc-MIBI oder sestaMIBI) ist der Röntgendiagnostik überlegen in Diagnose, Prognose und Therapiebeurteilung
	Immunszintigraphie	mit Technetium-99m-Anti-Granulozyten-Antikörpern ist sensitiver als Röntgendiagnostik [12]

vieren von Proben oder auf Grund von Kapazitätsgrenzen der korrespondierenden Institute und Labore unter Umständen zu irreparablen Schäden des Präparates kommen, welche eine spezifische Diagnostik behindert. Somit steht der behandelnde Tierarzt eines Pferdes mit der Verdachtsdiagnose Multiples Myelom vor besonderen diagnostischen Herausforderungen.

Die bisher verwendeten und veröffentlichten diagnostischen Maßnahmen sind in der Tabelle 4 kurz zusammengefasst.

Literatur

- Sályi J (1951) Plasmazellengeschwulst beim Pferd. *Acta Vet Hung* 1, 383–393
- Geelen SN, Bernadina WE, Grinwis GC, Kalsbeek HC (1997) Monoclonal gammopathy in a Dutch warmblood mare. *Vet Q* 19:1, 29–32, DOI 10.1080/01652176.9694734
- Kent JE, Roberts CA (1990) Serum Protein changes in four horses with monoclonal gammopathy. *Equine Vet J* 22, 373–376, DOI 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04295.x
- Recknagel S, Nicke M und Schusser GF (2012) Diagnostische Aussagekraft der Zytologie von Bauchpunktionen bei abdominalen Tumoren des Pferdes. *Tierärztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 40, 85–93
- Morris DM, Barton MH (1999) Plasma Cell Myeloma, *Equine Medicine and Surgery*, Colahan PT, Merritt AM, Moore JN, Mayhew IG (J), Mosby, St. Louis, 5th Edition, 2012
- Schneider DA (2003) Plasma Cell Myeloma, *Current Therapy in Equine Medicine*, Robinson NE, Wilson MR, Saunders Company, St. Louis, 5th Edition, 361–362
- Muñoz A, Riber C, Trigo P, Castjón F (2009) Hematopoietic Neoplasias in Horses: Myeloproliferative and Lymphoproliferative Disorders. *J Equine Sci* 20, 64–67, DOI 10.1294/jes.20.59
- Edwards DF, Parker JW, Wilkinson JE, Helman RG (1993) Plasma cell myeloma in a horse: A case report and literature review. *J Vet Intern Med* 7, 169–176, DOI 10.1111/j.1939-1676.1993.tb03182.x
- Savage CJ (1998) Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, Neoplasia, Turner AS, Savage CJ, ELSEVIER, New York, Vol. 14, Issue 3, 568–569, DOI 10.1016/s0749-0739(17)30187-6
- Eberhardt C, Malbon A, Riond B, Schoster A (2018) K Light-chain monoclonal gammopathy and cast nephropathy in a horse with multiple myeloma. *J Am Vet Med Ass* 253, 1177–1183, DOI 10.2460/javma.253.9.1177
- Morton AJ, Davis JL, Redding WR, Jones SL (2007) Nonsecretory multiple myeloma in a horse. *Equine Vet Educ* 19, 564–568, DOI 10.2746/095777307X217852
- Pusterla N, Stacy BA, Vernau W, De Cock HEV, Magdesian KG (2004) Immunglobulin A monoclonal gammopathy in two horses with multiple myeloma. *Vet Rec* 155, 19–23, DOI 10.1136/vr.155.1.19
- Fey K (2017) Leukozyten – Reaktionen und Erkrankungen, *Plasmazell-Neoplasie (Myelom)*, Handbuch Pferdepraxis, Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, Enke Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, 314
- Fry MM, McGavin MD, Searcy GP (2009) Knochenmark, Blutzellen und lymphatisches Gewebe. *Andere Formen hämatopoetischer Neoplasien, Neoplasien der Plasmazellen, Multiples Myelom, Pathologie der Haustiere*, McGavin MD, Zachary JF, Elsevier GmbH München, 1. Auflage, 738–739
- Dunkel B (2018) Disorders of the Hematopoietic System, *Disorders of Hematopoiesis, Multiple Myeloma, Equine Internal Medicine*, Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, Elsevier St. Louis, Missouri, 4th Edition, 1019
- McConkey S, López A, Pringle J (2000) Extramedullary plasmacytoma in a horse with ptyalism and dysphagia. *J Vet Diagn Invest* 12, 282–284, DOI 10.1177/104063870001200318
- Cornelius CE, Goodbary RF, Kennedy PC (1959) Plasma cell myelomatosis in a horse. *Cornell Vet* 49, 478–493, PMID 13812006
- Waschitz S (2004) Plasmazellmyelom bei einer Traberstute. *Tierärztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 32, 101–105, DOI 10.1055/s-0038-162381
- Clark Edes S (1999) Diseases affecting plasma proteins, *Hyperproteinemia, Equine Medicine and Surgery*, Colahan PT, Merritt AM, Moore JN, Mayhew IG (J), Mosby, St. Louis, 5th Edition, 2041–2042
- Badial PR, Tallmadge RL, Müller S, Stokol T, Richards K, Borges AS, Felipe MJB (2015) Applied Protein and Molecular Techniques for Characterization of B Cell Neoplasms in Horses. *Clini Vaccine Immunol* 22, 1133–1145, DOI 10.1128/CVI.00374-15
- Barton MH, Sharma P, LeRoy BE, Howerth EW (2004) Hypercalcemia and high serum parathyroid hormone-related protein concentration in a horse with multiple myeloma. *J Am Vet Med Ass* 225, 409–413, DOI 10.2460/javma.2004.225.409
- Markel MD, Dorr TE (1986) Multiple myeloma in a horse. *J Am Vet Med Ass* 188, 621–623, PMID 3957772
- Erben RG (2005) Knochen und Calciumhomöostase, *Hyperparathyreoidismus, Physiologie der Haustiere*, Engelhardt W von, Breves G, Enke Stuttgart, 2. Auflage, 586–587
- Jacobs RM, Kociba GJ, Ruoff WW (1983) Monoclonal gammopathy in a horse with defective hemostasis. *Vet Pathol* 20, 643–647, DOI 10.1177/030098588302000520
- Drew T, Kannegieter NJ, Robson T (1992) Epistaxis due to plasma cell myeloma in a Palomino gelding. *Aust Equine Vet* 10, 139–140
- Kim DY, Taylor HW, Eades SC, Cho D-Y (2005) Systemic AL Amyloidosis Associated with Multiple Myeloma in a Horse. *Vet Pathol* 42, 81–84, DOI 10.1354/vp.42-1-81
- MacAllister C, Qualls C, Tyler R, Root CR (1987) Multiple myeloma in a horse. *J Am Vet Med Ass* 191, 337–339, PMID 3654300
- Drew RA, Greatorex JC (1974) Vertebral plasma cell myeloma causing posterior paralysis in a horse. *Equine vet J* 6, 131–134., DOI 10.1111/j.2042-3306.1974.tb03946.x
- Schalm OW, Knight HD, Osburn BI (1974) Idiopathic gammopathy and plasmacytosis in a horse. *Calif Vet*, 13–20
- Henry M, Prase K, White S (1989) Hemorrhagic diathesis caused by multiple myeloma in a three-month-old foal. *J Am Vet Med Ass* 194, 392–394, PMID 2917910
- Kraft W, Dürr UM, Füll M, Bostedt H, Heinritz K (2005) Hämatologie, Leukozyten, Differentialblutbild, *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Kraft W, Dürr UM, Schattauer GmbH, Stuttgart, 6. Auflage, 85, 287
- Toribio RE (2018) Disorders of the Endocrine System, *Vitamin D Metabolism in the Horse, Equine Internal Medicine*, Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, Elsevier St. Louis, Missouri, 4th Edition, 1039–1040