

Das equine maligne Lymphom – zwei Fälle mit unterschiedlicher klinischer Präsentation

Jessika-M. V. Müller, Ingo Spitzbarth, Maximilian Iseringhausen, Peter Wohlsein, Bernhard Ohnesorge

Das maligne Lymphom ist eine der häufigsten beim Pferd vorkommenden Neoplasien. Aufgrund seiner sehr variablen klinischen Präsentation stellt sie den Praktiker vor eine diagnostische Herausforderung. Dieser Beitrag zeigt anhand zweier Fallbeispiele die klinische Präsentation dieser Erkrankung und informiert über mögliche Behandlungsstrategien.

Einleitung

Das maligne Lymphom (ML) ist mit einer Inzidenz von 0,7–3,2/100 000 die häufigste Neoplasie des hämatopoetischen Systems des Pferdes [13]. In aktuelleren Untersuchungen wird sogar von einer Prävalenz von 0,02–5/1000 ausgegangen [22, 24]. Eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht. Pferde jeglicher Rasse und jeden Alters können betroffen sein. Obwohl die meisten Patienten zwischen 4 und 10 Jahre alt sind, erkranken auch junge Pferde unter 5 Jahren häufig [15]. Beim älteren Pferd ist das ML nach Hypophysenadenomen, Plattenepithelkarzinomen und Melanomen die vierthäufigste Tumorart [1, 30].

Einteilung des ML

Beim ML unterscheidet man

- ▶ multizentrische Form (neoplastisch veränderte Lymphknoten, Milz, Leber, Niere, Lunge, Herz, Magen, Darm und Knochenmark) und
- ▶ extranodale Form mit Beteiligung von
 - Gastrointestinaltrakt
 - Haut
 - Mediastinum [17, 29].

Von einigen Autoren werden solitäre lymphoide Tumoren als eigene, 5. Form beschrieben [10, 11, 16, 20].

Ist das Knochenmark mit neoplastischen Zellen infiltriert, kann dies durch Freisetzung dieser Zellen in die Zirkulation zu einer lymphatischen Leukämie führen [28]. Zusätzlich kann das ML anhand der vorherrschenden neoplastischen Zellpopulation (B- oder T-Zellen) typisiert werden (**Exkurs**) [15].

Klinik

Durch die unterschiedliche Lokalisation der Tumorzellen können die klinischen Symptome sowie die Befunde labordiagnostischer und bildgebender Untersuchungen bei Pferden mit einem malignen Lymphom (ML) stark variieren.

Unspezifische Symptome sind

- Mattigkeit
- Inappetenz
- Fieber (konstant oder intermittierend)
- Abmagerung
- ventrale Ödeme [4, 26, 27, 29]

Durch die unspezifische Natur und das schleichende Einsetzen der klinischen Symptome wird die Diagnose häufig erst gestellt, wenn sich die Erkrankung bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium befindet.

Diagnostik

Klinische Untersuchung und Sonografie
Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung der offensichtlich beteiligten Organsysteme sollte bei einem bestehenden Verdacht auf ein ML eine transrektale Untersuchung – ggf. mit transrektaler Ultrasonografie palpatorisch verdächtiger Bezirke – durchgeführt werden.

Auch die transkutane ultrasonografische Untersuchung der Körperhöhlen kann diagnostisch hilfreich sein. Die Untersuchung erlaubt gegebenenfalls die Lokalisation von Tumoren oder Ergüssen und dann eine ultraschallgesteuerte Aspiration bzw. Biopsie eines veränderten Organs/einer Umfangsvermehrung zur zytologischen bzw. histologischen Untersuchung. Die histologische Untersuchung erlaubt neben der morphologischen Untersuchung und der Immuntypisierung der Tumoren auch den Antikörpernachweis von möglicherweise vorhandenen nukleären Östrogen- oder Progesteronrezeptoren.

Laboruntersuchung Obwohl labordiagnostische Untersuchungen häufig nicht zur Diagnose eines ML führen, sollten eine vollständige hämatologische und blutbio-

Exkurs

Immunphänotypisierung des malignen Lymphoms

Durch die Immunphänotypisierung eines Lymphoms ist es möglich, den Tumor der T- oder B-Lymphozytenzelllinie zuzuordnen. Die Untersuchungen zur Immunphänotypisierung der Tumoren beim malignen Lymphom variieren in ihren Ergebnissen. Während Kelley und Mahaffey [9] überwiegend B-Zell-Tumoren und besonders T-Zell-reiche große B-Zell-Lymphome fanden, wurden in einer anderen Arbeit vorwiegend T-Zell-Lymphome nachgewiesen [15].

Auffällig ist, dass 49% der T-Zell-reichen Erkrankungen bei Pferden, die jünger als 6 Jahre waren, dokumentiert wurden [15]. In der Untersuchung von Kelley und Mahaffey [9] liegen hingegen keine vollständigen Daten über das Signalement der erkrankten Pferde vor.

In den meisten Fällen handelte es sich um multizentrische Lymphome. Die T-Zell-reichen B-Zell-Lymphome waren vor allem in der Subkutis, aber auch in Lymphknoten lokalisiert. Vereinzelt wurden sie in Milz, Leber, Lunge und Mesenterium diagnostiziert [9]. Große T-Zell-Lymphome wurden in mediastinalen Umfangsvermehrungen festgestellt, B-Zell-Tumoren häufig in Regionen, die normalerweise lymphoide Follikel enthalten, wie Milz, Lymphknoten und der obere Respirationstrakt [9].

chemische Untersuchung sowie eine Serumproteinelektrophorese durchgeführt werden. In Bauchhöhlen- oder Thorakalflüssigkeit können zytologisch diagnostisch relevante neoplastische Zellen nachweisbar sein.

Häufige labordiagnostische Veränderungen sind:

- Anämie
- Thrombozytopenie
- Neutropenie oder
- eine Kombination der Zytopenien [15]

Eine abnormale Morphologie der Lymphozyten kann bei neoplastischer Infiltration des Knochenmarks vorhanden sein. Bei automatisierten Zellzähl- und Analyseverfahren kann ein erhöhtes Vorkommen großer Lymphozyten (LUC) auf ein malignes Lymphom hinweisen.

Unspezifische blutchemische Veränderungen können sein:

- Hyperfibrinogenämie
- Hypoalbuminämie
- Hyperglobulinämie [15]

Untersuchung des Knochenmarks Zur genaueren Untersuchung von festgestellten Zytopenien können eine Knochenmarksaspiration oder -biopsie hilfreich sein.

Bei bestehender Thrombozytopenie von < 30 000 Thrombozyten/μl besteht das Risiko von spontanen Blutungen, und dementsprechend ist ein solcher Eingriff mit einem erhöhten Risiko verbunden. Der diagnostische Wert dieser Untersuchung muss im Einzelfall der bestehenden Blutungsgefahr gegenüber abgewogen werden.

Therapie

Abgesehen vom kutanen Lymphom, dessen Prognose günstiger ist als die der übrigen Lymphomarten, sind die therapeutischen Möglichkeiten bei jeder Form des malignen Lymphoms stark begrenzt.

Dies ist sicher auch dem häufig weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zuzuschreiben.

Palliative Therapie

Die palliative Therapie mit Glukokortikoiden, z.B. Prednisolon 1–2 mg/kg KGW p.o., kann die Überlebenszeit im Falle des intestinalen Lymphoms verlängern, indem der Einstrom von Entzündungszellen in das neoplastisch infiltrierte Gebiet vermindert wird [2]. Einige kutane Lymphome exprimieren Progesteronrezeptoren und können positiv auf eine Therapie mit Progestin (z.B. Altrenogest 0,044 mg/kg KGW p.o.) ansprechen [8, 26].

Progesteron und Progestine können zytotoxische und antiproliferative Wirkungen zeigen.

Chirurgische Therapie

Abhängig von ihrem Ausmaß kann die chirurgische Resektion lokal wachsender und der Chirurgie zugänglicher Tumoren die Überlebenszeit der Patienten verlängern, kurativ ist die chirurgische Therapie in der Regel nicht [8, 28]. Bei einem kutanen Lymphom konnte durch die Entfernung eines hormonell aktiven Ovartumors eine Tumorremission erreicht werden [8].

Zytotoxische Therapie

Zytotoxische Medikamente werden häufig in der Kombination aus verschiedenen zytotoxischen und immunsuppressiven Wirkstoffen angewendet. Zum Einsatz kommen Cyclophosphamid, Vincristin, Cytosin-Arabinosid, Chlorambucil, Doxorubicin, L-Asparaginase, Dexamethason und Prednisolon [2, 12, 21]. Die Therapie mit diesen Chemotherapeutika beim Pferd wird von Burns u. Couto [2] und Mair u. Couto [12] ausführlich beschrieben, für genaue Therapieprotokolle sei an dieser Stelle auf oben genannte Quellen verwiesen.

Die Chemotherapie ist kostenintensiv und muss über mehrere Wochen bis Monate durchgeführt werden. Erste Tumorremissionen sind nach etwa 2–3 Wochen zu erwarten [2]. Neben Kombinationstherapien kommen auch Monotherapien mit den genannten Medikamenten infrage [2].

Die Dosierung der Chemotherapeutika wird in mg/m² oder I.E./m² Körperoberfläche angegeben. Die Körperoberfläche lässt sich über die Formel Körperoberfläche (m²) = Gewicht (g^{2/3}) × 10,5 errechnen [2].

Als systemische Nebenwirkungen kommen Inappetenz, Mattigkeit, Jugularvenenthrombose, Knochenmarksdepression und gastrointestinale sowie urogenitale Toxikosen infrage [2]. Ihr Auftreten beim Pferd ist aber sehr selten [12].

Strahlentherapie

Bei der Strahlentherapie wird entweder eine Strahlenquelle in den Tumor bzw. in unmittelbarer Nähe des zu bestrahlenden Gebietes implantiert (**Brachytherapie**) oder der Tumor wird von außen über eine größere Entfernung mit hochenergetischer, ionisierender Strahlung bestrahlt (**Teletherapie**) [5, 7].

Ein Pony mit in den paranasalen Sinus und Nasengängen lokalisiertem B-Zell-Lymphom konnte durch Teletherapie über 2,5 Jahre erfolgreich palliativ behandelt werden. Das Lymphom zeigte eine starke Tumorreversion nach der Therapie [5]. In

einer Fallserie von 4 Pferden mit solitären Lymphomen konnte in allen Fällen durch Teletherapie eine Tumorreversion mit Rezidivfreiheit von bis zu 9 Jahren erreicht werden [6]. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie waren in den beschriebenen Berichten nur lokal aufgetreten und als geringgradig eingestuft worden.

Prognose

Die langfristige Prognose für Pferde mit ML ist mit Ausnahme des kutanen Lymphoms in der Regel schlecht. Bei multizentrischen Lymphomen werden Überlebenszeiten von bis zu 6 Monaten berichtet [27]. Die Überlebensdauer bei Pferden mit leukämischer Form liegt nur bei wenigen Wochen ab Diagnosestellung, unabhängig von der begonnenen Therapie [14]. Der Kostenaufwand einer Therapie und die zu erwartende Lebensverlängerung sollten daher kritisch der mit dem Krankheitsbild und der Therapie verbundenen Belastung eines Patienten mit ML gegenübergestellt werden.

Im vorliegenden Bericht wird anhand von 2 Fällen, die in der Klinik für Pferde der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover vorgestellt wurden, das unterschiedliche klinische und pathomorphologische Befundspektrum von ML dargestellt.

Fall 1

Ein 3 Jahre alter westfälischer Warmblutwallach zeigte vorberichtlich eine seit 10 Tagen bestehende, progrediente Leistungsinsuffizienz, Anämie und Thrombozytopenie. Eine zuvor durchgeführte Therapie mit Dexamethason, Vitamin C, Eisenpräparaten und Flunixin-Meglumin hatte zu keiner Verbesserung der Symptomatik geführt.

Klinische und labordiagnostische Untersuchungsbefunde

Bei Ankunft in der Klinik war der Wallach ruhig und aufmerksam. Die Allgemeinuntersuchung war unauffällig abgesehen von blass erscheinenden Schleimhäuten und geringgradig vergrößerten Mandibularlymphknoten. Labordiagnostisch konnten die vorberichtlich beschriebene Anämie und hochgradige Thrombozytopenie (13 000/μl) bestätigt werden (► **Tab. 1**). Zudem wurden eine Neutropenie und Lymphozytose mit Nachweis von blastoiden Zellen festgestellt. Blutbiochemische Parameter waren im Normbereich.

Tab. 1 Ausgewählte hämatologische und blutbiochemische Parameter eines Pferdes mit einem multizentrischen malignen B-Zell-Lymphom sowie begleitender Anämie und immunmediierter Thrombozytopenie (Fall 1).

Parameter	Tag der Hospitalisation			Referenzbereich
	1	3	7	
Hämatokrit	0,19 ↓	0,20 ↓	0,17 ↓	0,30–0,45 l/l
Hämoglobin	70 ↓	74 ↓	61 ↓	110–170 g/l
Erythrozyten	3,68 ↓	3,47 ↓	3,12 ↓	5–10 T/l
Leukozyten	12,9 ↑	9,7	5,8	5–10 G/l
Thrombozyten	12 ↓	13 ↓	12 ↓	90–300 G/l
Segmentk. Neutrophile	n. b.	12 ↓	n. b.	45–70%
Lymphozyten	n. b.	50 ↑	n. b.	20–45%
Lymphoblasten	n. b.	37 ↑	n. b.	0%
Fibrinogen	140 ↑	120	130 ↑	100–120 mg/dl
Laktat	1,0 ↑	n. b.	1,5 ↑	<0,8 mmol/l

n. b.: nicht bestimmt

Die aktivierte Prothrombinzeit (aPPT) war am Tag 1 auf 31 s verkürzt (Referenzbereich = 36–50 s), an den Tagen 3 und 7 im Normbereich. Thrombinzeit (TZ) und Quick blieben unverändert.

Die serologische Untersuchung auf das equine infektiöse Anämievirus verlief negativ. Eine durchflusszytometrische Untersuchung auf antierythrozytäre Antikörper ergab ein negatives Ergebnis. Allerdings wurde thrombozytär gebundenes Immunglobulin G (IgG) durchflusszytometrisch nachgewiesen.

Ultrasonografische Untersuchungsbefunde

Die transkutane Ultraschalluntersuchung mit einer 2–5-MHz-Konvexsonde (Logiq E9, GE Healthcare, München) zeigte am Tag der Vorstellung im 4. Interkostalraum links im ventralen Lungenspitzenbereich

eine geringe Menge anechogener freier Flüssigkeit im Pleuralspalt. Bei der Wiederholung der Untersuchung nach 3 Tagen wurde auf der rechten Thoraxseite eine präkardiale Masse gemischter Echogenität dargestellt.

Behandlung und weiterer Verlauf

Aufgrund der nachgewiesenen antithrombozytären Antikörper wurde der Wallach mit Glukokortikoiden in immunsuppressiver Dosierung behandelt: 2 mg/kg KGW Prednisolon 1 × tgl. p. o.

Eine am 3. Tag des Klinikaufenthalts durchgeführte röntgenologische Untersuchung der Lunge ergab keine auffälligen Befunde. Endoskopisch waren keine Auffälligkeiten im Bereich des Magens oder des Duodenums ersichtlich. Die histologische Untersuchung einer transendoskopisch durchgeführten Biopsie der Duo-

denalschleimhaut wies keine neoplastischen Zellen nach. Im Differenzialblutbild zeigten sich zahlreiche Lymphoblasten (► **Tab. 1**). An diesem Tag war auch der linke Mandibularlymphknoten mittelgradig vergrößert. Ein Feinnadelaspirat aus dem Lymphknoten ergab 20% Lymphoblasten.

Aufgrund der im peripheren Blut und in dem Mandibularlymphknoten nachgewiesenen Lymphoblasten sowie der begleitenden Anämie und immunmedierten Thrombozytopenie (IMT) wurde der Verdacht eines leukämischen malignen Lymphoms gestellt. Auf eine Knochenmarkentnahme wurde wegen des erhöhten Blutungsrisikos aufgrund der hochgradigen Thrombozytopenie verzichtet. Die Prognose wurde als schlecht beurteilt und der Wallach euthanasiert.

Pathologie

In der Sektion wurden hochgradig vergrößerte Körperlymphknoten festgestellt, insbesondere die Axillar-, Mandibular-, Skrotal- und Mediastinallymphknoten waren von speckiger Konsistenz. Präkardial befand sich eine apfelsinengroße, tumoröse Umfangsvermehrung. Histologisch zeigte sich in den Lymphknoten eine hochgradige Infiltration mit einer überwiegend unreifzelligen, lymphoblastoiden Tumorzellpopulation, die zu einer totalen/subtotalen Zerstörung der organspezifischen Architektur geführt hatte (► **Abb. 1**). Zusätzlich waren Tumorzellinfiltrate im Knochenmark des metaphysären Femurs, der Rippen, des Sternums und der Wirbel nachweisbar. Immunhistologisch wurde eine Expression von CD79a/Pax5-Antigen (B-Zell-Marker) nachgewiesen. Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde die Diagnose eines multizentrischen malignen B-Zell-Lymphoms gestellt.

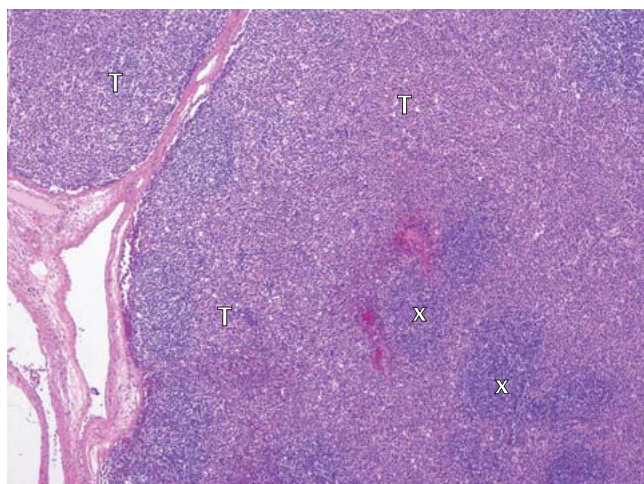


Abb. 1 Fall 1, mandibulärer Lymphknoten mit hochgradiger, diffuser Tumorzellinfiltration (T) und weitgehender Destruktion der lymphknotenspezifischen Architektur; Reste von originärem lymphatischem Gewebe (X); Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Objektivvergrößerung, 2 ×.

Fall 2

Anamnese

Ein 21 Jahre alter Warmblutwallach zeigte vorberichtlich seit 4 Wochen verminderte Fresslust und deutlichen Gewichtsverlust.

Klinische und labordiagnostische Untersuchungsbefunde

Bei Ankunft war der Wallach ruhig und aufmerksam, sein Ernährungszustand mäßig. Er zeigte eine geringgradige Tachypnoe (20 Züge/min) und Tachykardie (60 Schläge/min). Der Patient wies ein ausgeprägtes Unterbauch- und Präputialödem

Tab. 2 Ausgewählte blutbiochemische Parameter eines Pferdes mit einem multizentrischen Lymphom mit Manifestation in den abdominalen und thorakalen Lymphknoten sowie der Leber und anderer Organe (Fall 2).

Parameter	Referenzbereich
Aspartat-Aminotransferase	360 ↑ < 250 U/l
Laktat-Dehydrogenase	2622 ↑ < 450 U/l
Gamma-Glutamyl-Transferase	26 ↑ < 20 U/l
Triglyzeride	14,9 ↑ < 5 mmol/l
Bilirubin gesamt	53 ↑ 9–47 µmol/l
Laktat	1,6 ↑ < 0,8 mmol/l

auf. Bei der transrektalen Untersuchung wurde im Bereich der Gekröswurzel eine gelappte, derbe, handballgroße Masse palpirt. Die hämatologische Untersuchung war unauffällig, die blutbiochemische Untersuchung wies mehrere veränderte Parameter, darunter eine Erhöhung der Triglyzeride, auf (► **Tab. 2**).

Es wurde eine Abdominozentese durchgeführt. Das gewonnene Punktat war bernsteinfarben und klar. Es befanden sich 400 Leukozyten/µl (Referenzbereich: < 5000/µl) und 10 g/l Protein (Referenzbereich: < 20 g/l) im Punktat. Zytologisch fanden sich im Punktat neben neutrophilen Granulozyten auch blastoide Zellen.

Ultrasonografische und röntgenologische Untersuchungsbefunde

Die transkutane Ultraschalluntersuchung wurde mit einer 2–5 MHz-Konvexsonde (Logiq E9, GE Healthcare) durchgeführt. Ultrasonografisch befand sich vermehrt an- bis hypoechogene freie Flüssigkeit im Abdomen sowie im Thorax (► **Abb. 2**). Die Leber zeigte diffuse hyperechogene Infiltrate und eine geringe Gefäßzeichnung. Der Milz medial anhaftend befand sich eine gelappte, hypoechogene Umfangsvermehrung (► **Abb. 3**). Zudem wurden bauchwandnah hochgradig wandverdickte Dünndarmanteile dargestellt.

Der ultrasonografisch festgestellte Pleuraerguss wurde röntgenologisch bestätigt. Des Weiteren fand sich eine hochgradige bronchointerstitielle Lungenzzeichnung der dorsalen Lungenanteile.

Behandlung und weiterer Verlauf

Die Befunde erlaubten den Verdacht auf ein neoplastisches Geschehen im Abdomen und möglicherweise auch im Thorax mit eventueller Beteiligung der Leber.

Die Besitzer wünschten einen Therapieversuch. Der Wallach erhielt zur **Kontrolle der Hyperlipidämie:**

- Infusion: 1–2 ml/kg/h 5%ige Glukoselösung i. v.
- 50 anti-Xa-E/kg Tinzaparin-Na 1 × tgl. s. c.

Da sich das Allgemeinbefinden des Pferdes unter der Therapie zunehmend verschlechterte, entschieden sich die Besitzer aufgrund der mittel- bis langfristigen schlechten Prognose 3 Tage nach stationärer Aufnahme zur Euthanasie des Pferdes.

Pathologie

Bei der anschließenden Sektion des Wallachs wurde ein multizentrisches malignes Lymphom diagnostiziert, das mit einer ca. 15 cm im Durchmesser großen, multinodulären Umfangsvermehrung mesenterialer Lymphknoten (► **Abb. 4**) und ca. 15 Litern Aszites einherging. Weiterhin waren thorakale Lymphknoten sowie die Leber in den neoplastischen Krankheitsprozess einbezogen (► **Abb. 5**). Neoplastische Zellen fanden sich zudem in Milz (► **Abb. 6a**), Nieren, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Gehirn und Rückenmark. Immunhistologisch wurde eine Expression des T-Lymphozyten markierenden CD3-Antigens nachgewiesen (► **Abb. 6b**). Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde die Diagnose eines malignen T-Zell-Lymphoms gestellt.

Diskussion

Die beiden oben beschriebenen Fallstudien zeigen 2 klinisch sehr unterschiedliche Präsentationen des ML. Häufig verläuft das ML chronisch progredient mit einer akuten Verschlechterung durch das Hinzukommen weiterer Symptome (► **Tab. 3**). Ebenso variabel wie die klinischen Symptome sind auch die labordiagnostischen Befunde bei Pferden mit ML. Häufig treten Veränderungen auf, die mit einer chronischen Entzündung erklärt werden können, wie Hyperfibrinogenämie, Anämie, Hypergammaglobulinämie und Neutrophilie oder Neutropenie [15,23]. Die labordiagnostischen Veränderungen in den vorgestellten Fällen lassen daher noch keinen spezifischen Verdacht auf das Vorliegen eines ML zu.



Abb. 2 Fall 2, transkutane ultrasonografische Darstellung von Thorax und Abdomen im rechten 6. Interkostalraum (links = dorsal). Auffällig sind die anechochogene Flüssigkeit in Pleural- (*) und Peritonealraum (**), sowie Kometschweifartefakte (Pfeil) ausgehend von der Pleura visceralis.



Abb. 3 Fall 2, ultrasonografische Untersuchung: medial der Milz befindet sich ihr direkt anliegend eine gelappte, septierte Umfangsvermehrung geringer Echogenität (*), welche verdächtig für neoplastisch verändertes Milzgewebe oder Lymphknoten ist.

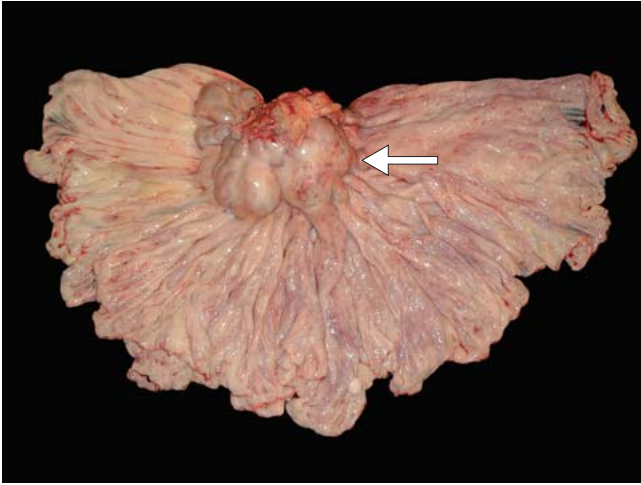


Abb. 4 Fall 2; Hochgradig multinodulär vergrößerte, mesenteriale Lymphknoten.

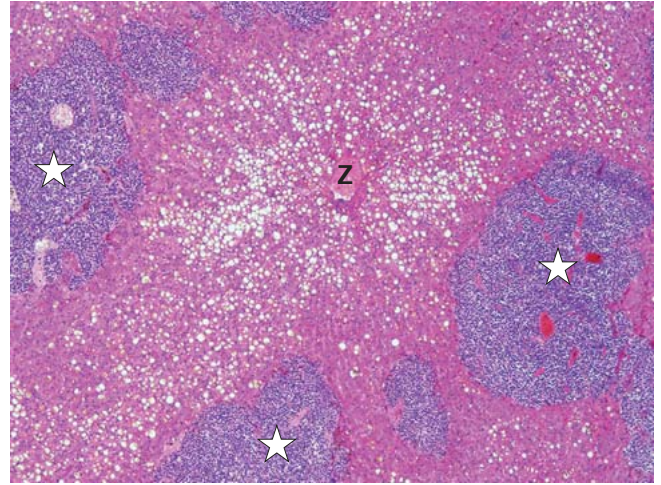


Abb. 5 Fall 2; Hochgradige portale und periportale Infiltration von Tumorzellen (Sterne); Z = Zentralvene; Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Objektivvergrößerung, 4 ×.

Anders verhält es sich mit dem Nachweis einer **Leukämie**. Diese wird fast ausschließlich bei Pferden mit neoplastischer Infiltration des Knochenmarks beschrieben. Das Auftreten eines leukämischen malignen Lymphoms, wie auch in *Fall 1* beschrieben, wird einerseits als selten angegeben [14], andererseits wurde es in einer Untersuchung an 37 Pferden mit ML bei immerhin 14/37 der untersuchten Fälle diagnostiziert [15].

Im *Fall 1* zeigt die pathologisch-histologisch nachgewiesene neoplastische Infiltration des Knochenmarks die lymphoblastische Leukämie [15]. Die festgestellte **Thrombozytopenie** kann durch polyklonale

Antikörper, welche durch neoplastische Zellen produziert wurden, und an Thrombozyten binden [19] oder durch einen Megakaryozytenschwund im Knochenmark aufgrund einer neoplastisch induzierten Schädigung des Knochenmarks erklärt werden.

Eine begleitende **Anämie** ist entweder ebenfalls paraneoplastisch auf eine Hämolyse zurückzuführen, entsteht durch eine Bildungsstörung oder ist eine Kombination dieser beiden Ursachen [15]. Eine immundierte hämolytische Anämie konnte in dem beschriebenen Fall ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung wäre eine Biopsie des Knochenmarks hilfreich

gewesen. Allerdings wurde aufgrund der bereits bestehenden stark erhöhten Blutungsneigung durch die hochgradige Thrombozytopenie von dieser Untersuchung abgesehen.

Obwohl **Hypoalbuminämien** nicht selten festgestellt werden, sind die bei dem ML häufig auftretenden **Ödeme** meist als nicht entzündliche, nicht onkotische Ödeme, sondern aufgrund einer Lymphabflussstörung durch die neoplastische Zellinfiltration gekennzeichnet [27]. Die in *Fall 2* beschriebenen Ödeme und der **Aszites** können so erklärt werden.

Bei nicht erkläraren ventralen Ödemen oder Aszites sollte ein malignes Lymphom differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Auch wenn in den beiden beschriebenen Fällen keine Hyperkalzämie aufgetreten ist, kann diese als mögliche labordiagnostische Veränderung mit einem Lymphom einhergehen [4].

Fazit

Das ML ist eine seltene Erkrankung, die aufgrund ihrer häufig unspezifischen Symptome differenzialdiagnostisch bei Pferden mit unklarem Gewichtsverlust, Fieber und hämatologischen Veränderungen in Betracht gezogen werden sollte. Da neoplastische Umfangsvermehrungen nicht immer sicher diagnostiziert werden, bleibt die Diagnose klinisch oft unsicher. Bestätigt wird sie durch die pathomorphologische Untersuchung.

Bei *intra vitam* gesicherter Diagnose kann der vermehrte Einsatz von Chemo-

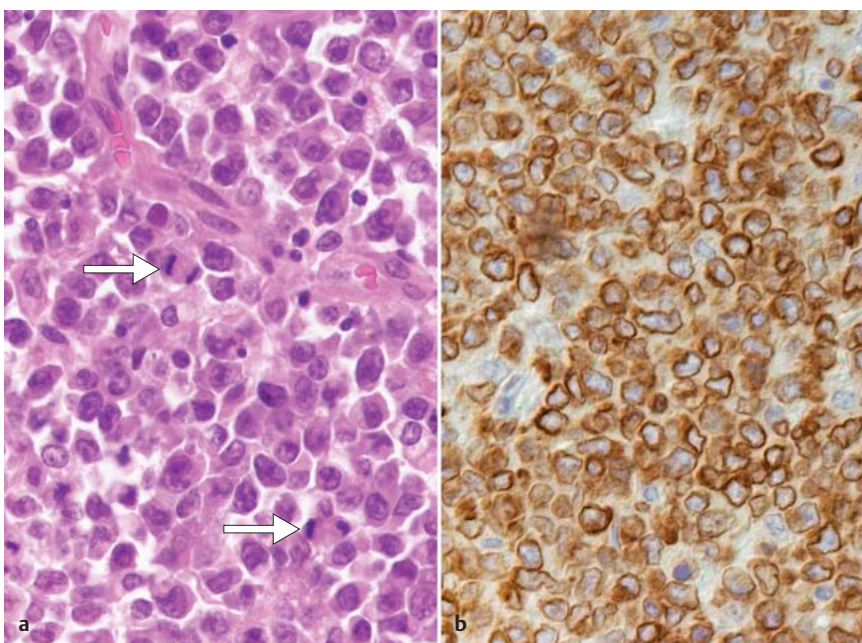


Abb. 6a und b Fall 2; **a** Lymphoblastoide Tumorzellen im Lymphknoten mit Mitosen (Pfeile); Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Objektivvergrößerung, 40 ×; **b** Immunhistologische Darstellung von CD3-Antigen in zahlreichen Tumorzellen; ABC-Methode, Objektivvergrößerung, 40 ×.

Tab. 3 Charakteristika der klinischen Formen des malignen Lymphoms [4, 25, 27, 29].

	multizentrisches Lymphom (generalisiert)	Hautform	intestinale Form	mediastinale Form
Lokalisation neoplastischer Infiltrate	Lymphknoten, Leber, Milz, Nieren, Knochenmark, andere Organe	Haut	Dünndarm und Dickdarm, diffuse Infiltration oder solide Tumoren	Thymus, Mediastinum
Klinik	evtl. Ödeme durch Lymphabflussstörungen, möglicherweise vergrößerte Milz oder transrektal palpierbare Umfangsvermehrungen, evtl. Thorax- oder Abdominalguss (Transsudat/Exsudat)	nicht schmerzhaft, subkutane Schwellungen, zum Teil die darunterliegende Muskulatur infiltrierend, evtl. Pruritus, Alopezie	Malabsorption, Abmagerung, selten Koliken, Durchfall, transrektale Palpation eventuell unauffällig	Tachypnoe, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss
unspezifische Symptome	Mattigkeit, Inappetenz, Fieber (konstant oder intermittierend), Abmagerung, insuffiziente neoplastisch infiltrierte Organe, Anämie, Thrombozytopenie, Hyperfibrinogenämie, Hyperglobulinämie			
Therapiemöglichkeiten	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide und Progestin • Chemotherapie • chirurgische Exzision 			
Prognose	vorsichtig, Remission in Einzelfällen beschrieben			

therapeutika möglicherweise die Prognose auch beim Pferd in Zukunft etwas verbessern.

Literatur

- 1 Brosnahan MM, Paradis MR. Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989–1999). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 93–98
- 2 Burns TA, Couto CG. Systemic Chemotherapy for oncologic Diseases. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in equine Medicine*. St. Louis: Saunders; 2009: 15–18
- 3 Dabareiner RM, Sullins KE, Goodrich LR. Large colon resection for treatment of lymphosarcoma in two horses. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 895–897
- 4 Elce YA. Neoplastic Disease of the gastrointestinal Tract. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in equine Medicine*. St. Louis: Saunders; 2009: 448–450
- 5 Gerard M, Pruitt A, Thrall DE. Radiation therapy communication: nasal passage and paranasal sinus lymphoma in a pony. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 97–101
- 6 Henson FMD, Dixon K, Dobson JM. Treatment of 4 cases of equine lymphoma with megavoltage radiation. *Equine Vet Educ* 2004; 16: 312–314
- 7 Henson FMD, Dobson JM. Use of radiation therapy in the treatment of equine neoplasia. *Equine Vet Educ* 2004; 16: 315–318
- 8 Henson KL, Alleman AR, Cutler TJ, Ginn PE, Kelley LC. Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa-theca cell tumor in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1419–1422
- 9 Kelley LC, Mahaffey EA. Equine malignant lymphomas: morphologic and immunohistochemical classification. *Vet Pathol* 1998; 35: 241–252
- 10 Lane JG. Palatine lymphosarcoma in 2 horses. *Equine Vet J* 1985; 17: 465–467
- 11 Lester GD, Mackay RJ, Smithmeyer B. Primary meningeal lymphoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 1219–1221
- 12 Mair TS, Couto CG. The use of cytotoxic drugs in equine practice. *Equine Vet Educ* 2006; 18: 149–156
- 13 Mammerick X. Etude epizootologique sur les leucoses des animaux domestiques en Belgique de 1961 a 1970. *Ann Med Vet* 1972; 116: 157–166
- 14 McClure JT. Leukoproliferative disorders in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2000; 16: 165–182
- 15 Meyer J, Delay J, Bienzle D. Clinical, laboratory, and histopathologic features of equine lymphoma. *Vet Pathol* 2006; 43: 914–924
- 16 Montgomery JB, Duckett WM, Bourque AC. Pelvic lymphoma as a cause of urethral compression in a mare. *Can Vet J* 2009; 50: 751–754
- 17 Neufeld JL. Lymphosarcoma in the horse – review. *Can Vet J* 1973; 14: 129–135
- 18 Pinkerton ME, Bailey KL, Thomas KK, Goetz TE, Valli VE. Primary epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in a horse. *J Vet Diag Invest* 2002; 14: 150–152
- 19 Reef VB, Dyson SS, Beech J. Lymphosarcoma and associated immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 313–317
- 20 Rhind SM, Dixon PM. T cell-rich B cell lymphosarcoma in the tongue of a horse. *Vet Rec* 1999; 145: 554–555
- 21 Saulez MN, Schlipf JW, Cebra CK, McDonough SP, Bird KE. Use of chemotherapy for treatment of a mixed-cell thoracic lymphoma in a horse. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 733–738
- 22 Savage CJ. Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1998; 14: 563–578, vii
- 23 Schalm O. Lymphosarcoma in the horse. *Equine Pract* 1981: 23–26
- 24 Schneider D. Lymphoproliferative and myeloproliferative Disorders. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in equine Medicine*. St. Louis: Saunders; 2003: 359–362
- 25 Schott II HC. Cutaneous Manifestations of systemic Disease. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in equine Medicine*. St. Louis: Saunders; 2009: 709–712
- 26 Schumacher J. Infiltrative Bowel Diseases. In: Robinson NE, ed. *Current Therapy in Equine Medicine*. St. Louis: Saunders; 2009: 439–442
- 27 Sellon DC, Wise LN. Disorders of the hematopoietic system – hematopoietic Neoplasia. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, eds. *Equine internal Medicine*. St. Louis: Saunders; 2010: 747–749
- 28 Taintor J, Schleis S. Equine lymphoma. *Equine Vet Educ* 2011; 23: 205–213
- 29 Van den Hoven R, Franken P. Clinical aspects of lymphosarcoma in the horse – a clinical report of 16 cases. *Equine Vet J* 1983; 15: 49–53
- 30 Williams N. Disease conditions in geriatric horses. *Equine Pract* 2000; 22: 32–32

Online
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1298325>

Dr. Jessika-M. Müller, Dipl. ECEIM
Prof. Dr. Bernhard Ohnesorge, Dipl. ECEIM
 Klinik für Pferde
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bünteweg 9, 30559 Hannover
 jessika.mueller@tiho-hannover.de

TA Ingo Spitzbarth
TA Maximilian Iseringhausen
Dr. Peter Wohlsein, Dipl. ECVP
 Institut für Pathologie
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bünteweg 17, 30559 Hannover



Frage 1

Welche 4 Ausprägungsarten werden bei dem malignen Lymphom des Pferdes unterschieden?

- a multizentrische Form, Hautform, mediastinale Form und gastrointestinale Form
- b multizentrische Form, Hautform, abdominale Form und thorakale Form
- c multizentrische Form, viszerale Form, mediastinale Form und muskuloskeletale Form
- d multizentrische Form, extranodale Form, muskuloskeletale Form und abdominale Form
- e multizentrische Form, mediastinale Form, Thymusform und muskuloskeletale Form

Frage 2

Welche der folgenden Symptome weisen am ehesten auf eine Erkrankung mit dem malignen Lymphom hin?

- a Mattigkeit, Tachykardie, positiver Jugularvenenpuls, Fieber, Dyspnoe
- b Mattigkeit, Inappetenz, intermittierendes Fieber, Abmagerung, ventrale Ödeme
- c intermittierendes Fieber, Ataxie, Abmagerung, Inkontinenz, ventrale Ödeme
- d Inappetenz, Tachypnoe, Dyspnoe, Kolik, intermittierendes Fieber
- e Mattigkeit, ventrale Ödeme, intermittierende Kolik, Durchfall, Abmagerung

Frage 3

Welche der folgenden diagnostischen Methoden ist am ehesten geeignet, die Diagnose malignes Lymphom sicher zu stellen?

- a transrektale Untersuchung inkl. transrektaler Sonografie
- b blutchemische Untersuchung
- c Hämatologie inkl. Differenzialblutbild
- d transkutane Ultraschalluntersuchung
- e eine Untersuchung allein kann die Diagnose nicht mit Sicherheit stellen

Frage 4

Welche der folgenden labordiagnostischen Veränderungen ist am ehesten nicht auf ein malignes Lymphom zurückzuführen?

- a Anämie
- b Thrombozytopenie
- c Neutropenie
- d Hyperfibrinogenämie
- e Hyponatriämie

Frage 5

Welche weiterführende Untersuchung ist am ehesten zur Abklärung der Ursachen einer Anämie und gleichzeitiger Neutropenie bei vorliegender Lymphozytose geeignet?

- a Bestimmung der Erythrozytenindices (MCH, MCV, MCHC)
- b zytologische Untersuchung einer Knochenmarksbiopsie
- c zytologische Untersuchung eines peripheren Blutausstrichs
- d Durchführung einer Elektrophorese
- e Durchführung eines Coombs-Tests

Frage 6

Welche Form des Lymphoms hat die vergleichsweise günstigste Prognose?

- a multizentrisches Lymphom
- b gastrointestinales Lymphom
- c mediastinales Lymphom
- d kutanes Lymphom
- e die Prognose unterscheidet sich nicht

Frage 7

Wodurch entstehen die ventralen Ödeme beim malignen Lymphom häufig?

- a Proteinverlust
- b Lymphabflussstörung
- c Hyperalbuminämie
- d Kreislaufinsuffizienz
- e entzündliche Gefäßschäden

Frage 8

Bei welcher Lymphomform kann die Therapie mit Progesterin sinnvoll sein?

- a mediastinales Lymphom
- b gastrointestinales Lymphom
- c kutanes Lymphom
- d multizentrisches Lymphom
- e Progesterin hat keine Wirksamkeit beim malignen Lymphom

Frage 9

Durch welchen Pathomechanismus kommt es beim malignen Lymphom am ehesten zur Thrombozytopenie?

- a durch neoplastische Zellen produzierte Antikörper
- b Aggregation der Thrombozyten und daraus resultierender Messfehler
- c vermehrte Produktion von von-Willebrandt-Faktor
- d Verbrauch durch erhöhte Blutungsneigung
- e paraneoplastisch erhöhte Produktion von Erythropoetin

Frage 10

Welches therapeutische Vorgehen ist bei einem Pferd mit leukämischem malignen Lymphom sinnvoll?

- a Teletherapie
- b Brachytherapie
- c Chemotherapie mit einer Kombination aus Prednisolon, Vincristin und Chlorambucil
- d aufgrund der schlechten Prognose erscheint keine der beschriebenen Therapiemöglichkeiten sinnvoll
- e die chirurgische Entfernung des Primärtumors



A Lernerfolgskontrolle

Bitte kreuzen Sie die richtigen Antworten an! Es ist jeweils nur 1 Antwort pro Frage richtig!

Frage 1 a b c d e

Frage 2 a b c d e

Frage 3 a b c d e

Frage 4 a b c d e

Frage 5 a b c d e

Frage 6 a b c d e

Frage 7 a b c d e

Frage 8 a b c d e

Frage 9 a b c d e

Frage 10 a b c d e

B Teilnehmer

Titel | Name | Vorname

Straße | Hausnummer

PLZ | Ort

Beruf

C Ihr Ergebnis

 wird vom Verlag ausgefüllt

Sie haben _____ von _____ Fragen

richtig beantwortet und somit

bestanden und 1 ATF-Stunde erhalten

nicht bestanden.

Stuttgart, den

Stempel | Unterschrift

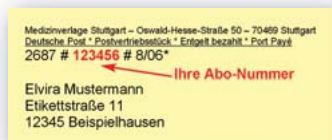
D Teilnahmebedingungen

 für Abonnenten des pferde.spiegel kostenlos

Für diese Fortbildung können Sie 1 ATF-Fortbildungsstunde anerkannt bekommen. Hierfür

- ▶ müssen mindestens 70 % der Fragen richtig beantwortet sein.
- ▶ muss der Antwortbogen vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden.

- ▶ muss im markierten Feld* Ihre Abonnementnummer eingetragen oder eine **pferde.spiegel-CVE**-Wertmarke aufgeklebt sein.



pferde.spiegel-CVE-Wertmarken für Nichtabonnenten können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: 6er-Pack Wertmarken, Preis 49,95 € inkl. MwSt., Artikel-Nr. 903001. Bitte richten Sie die Bestellungen an: MVS Medizinverlage Stuttgart, KundenserviceCenter Buch, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

E Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

* Nichtabonnenten bitte hier **pferde.spiegel-CVE**-Wertmarke aufkleben. Abonnenten bitte Abonnementnummer eintragen:

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten Antwortbogen und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den Georg Thieme Verlag KG, pferde.spiegel-CVE, Frau Susanne Drosihn, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart. Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen. Einsendeschluss: 14. 03. 2013 (12 Monate, Datum des Poststempels).