

Hämoabdomen und Hämothorax bei einem Rind mit metastasierendem Granulosazelltumor

L. Trösch¹, K. Müller², K. Brosinski³, U. Braun¹

¹Departement für Nutztiere, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, ²Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig, ³Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Befunde bei einer 2-jährigen Braunviehkuh mit Granulosazelltumor und Metastasen in Abdomen und Thorax beschrieben. Die wichtigsten klinisch abnormen Befunde waren gestörtes Allgemeinbefinden, Tachykardie, Husten, verschärftes Vesikuläratmen, positive Fremdkörperproben und eine gespannte Bauchdecke. Die Ultraschalluntersuchung ergab eine massive Ansammlung von echoarmer Flüssigkeit in Abdomen und Thorax, die sich bei der Punktion als blutig herausstellte. Die Kuh wurde euthanasiert und sezziert. Im Bereich von Netz, Leber, Milz und Lunge befanden sich multiple, knotige Veränderungen. Das linke Ovar war stark vergrößert und höckerig. Die histologische Untersuchung sprach für einen Granulosazelltumor auf dem linken Ovar mit Metastasen in Netz, Leber, Milz und Lunge.

Schlüsselwörter: Rind, Hämoabdomen, Hämothorax, Ovar, Granulosazelltumor, Metastasen

Haemoabdomen and haemothorax in a cow with metastatic granulosa cell tumor

This case report describes the clinical, ultrasonographic, pathological and histological findings in a two-year-old Swiss Braunvieh cow with granulosa cell tumor and metastases in the abdomen and thorax. The cow was ill and had tachycardia, coughing, increased breath sounds, positive reticular foreign body tests and a tense abdominal wall. Ultrasonography revealed a massive accumulation of hypoechoic fluid in the thorax and abdomen, and abdomino- and thoracocentesis yielded red fluid indicative of abdominal and thoracic haemorrhage. Because of a poor prognosis, the cow was euthanized and examined postmortem. Multiple nodular lesions were seen in the omentum, liver, spleen and lungs. The left ovary was grossly enlarged and nodular in appearance. Histological examination of the lesions revealed granulosa cell tumour of the left ovary and metastases in the omentum, liver, spleen and lungs.

Keywords: Cattle, haemoabdomen, haemothorax, ovary, granulosa cell tumour, metastases

DOI 10.17236/sat00024

Eingereicht: 26.11.2014
Angenommen: 02.12.2014

Einleitung

Der Granulosazelltumor kommt bei vielen Säugetieren, am häufigsten jedoch bei Pferd und Rind vor. Makroskopisch sind die Tumoren meistens zystisch, sie können jedoch auch von kompakter Struktur sein. Beim Rind treten sie überwiegend unilateral auf (McEntee, 1990). Granulosazelltumoren gehören zu den potenziell endokrin aktiven Ovarialtumoren. Sie produzieren nicht selten Hormone wie Östrogene, Progesteron, Testosteron oder Inhibin, welche Auswirkungen auf das Fortpflanzungsverhalten der erkrankten Tiere haben können (MacLachlan und Kennedy, 2002). Kühe mit Granulosazelltumoren fallen daher klinisch oft durch Zyklusstörungen wie

Anöstrie und/oder durch Verhaltensstörungen wie Nymphomanie oder Virilismus auf (Drost und Thomas, 2002). Bei nicht tragenden Rindern kann es zum Aufeuten sowie zur Milchbildung kommen (Short et al., 1963). In der Literatur gehen die Meinungen über das Verhalten von Granulosazelltumoren bezüglich Gut- oder Bösartigkeit weit auseinander (Tontis et al., 1982; Norris et al., 1969).

Klinik und Laborbefunde

Ein 2 Jahre altes Braunviehrind wurde wegen Verdacht auf Reticuloperitonitis traumatica am Tierspital vorge-

Hämoabdomen und Hämothorax bei einem Rind mit metastasierendem Granulosazelltumor

L. Trösch et al.

stellt. Das Allgemeinbefinden war mittelgradig gestört. Die Herzfrequenz war mit 96 Schlägen pro Minute erhöht. Bei der Lungenauskultation war beidseits ein verschärftes Vesikulärratmen zu hören. Das Rind hustete spontan und nach Atemhemmung. Die Pansenmotorik war aufgehoben, die Fremdkörperschmerzproben waren teilweise positiv und die Bauchdecke war stark gespannt. Bei der rektalen Untersuchung fielen eine stark reduzierte Kotmenge und mehrere derbe Gebilde von unterschiedlicher Grösse auf. Bei der Blutuntersuchung wurden ein erniedrigter Hämatokrit (22%, normal 30–35%), eine erhöhte Bilirubinkonzentration (21.3 µmol/l, normal 1.5–2.9 µmol/l) und erhöhte Aktivitäten der Enzyme

Aspartat-Aminotransferase (ASAT, 124 U/l, normal 57–103 U/l) und Sorbit-Dehydrogenase (SDH, 11.1 U/l, normal 4.0–7.4 U/l) festgestellt. Bei der Ultraschalluntersuchung von Thorax und Abdomen war im ganzen Abdomen eine massive Ansammlung von echoarmer Flüssigkeit (Aszites) zu sehen. Im Übrigen waren im Abdomen vor allem rechts und teilweise auch links schwammartig gekammerte Gebilde von unterschiedlicher Grösse darstellbar (Abb. 1). Auch im Thorax war eine massive Ansammlung von echoarmer Flüssigkeit (Pleuraerguss) vorhanden. Die kranioventralen Lungenlappen waren durch die Flüssigkeit komprimiert. Die Flüssigkeit wurde an einer Stelle im Thorax und an drei Stellen im Abdomen unter Ultraschallkontrolle punktiert. Sie stellte sich überall gleich dar, nämlich als blutige und stark getrübbte Flüssigkeit mit einem Proteingehalt von 34 g/l, einem spezifischen Gewicht von 1027 und einer Zellzahl von 6400/µl, was als modifiziertes Transsudat interpretiert wurde. Zytologisch handelte es sich hauptsächlich um Makrophagen mit intrazytoplasmatisch gelegenen Hämosideringranula und phagozytierten Erythrozyten. Aufgrund aller Befunde bestand der Verdacht auf eine tumoröse Erkrankung und das Tier wurde aufgrund der schlechten Prognose euthanasiert und sezziert.

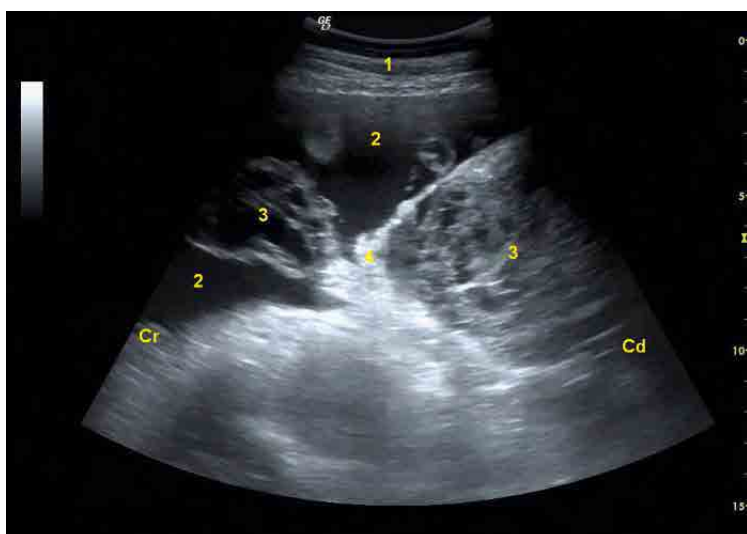


Abbildung 1: Sonographische Befunde bei einem Rind mit Haemaskos infolge eines Granulosazelltumors und Tumormetastasen auf dem grossen Netz. Die Untersuchung erfolgte mit einem 5.0-MHz-Konvexschallkopf von der linken ventralen Bauchwand. Im Abdomen sind die echoarme Flüssigkeitsansammlung und die schwammartig gekammerten tumorösen Veränderungen auf dem grossen Netz zu sehen. 1 Ventrale Bauchwand, 2 Echoarme Flüssigkeit im Abdomen, 3 Tumoröse Veränderungen auf dem grossen Netz, 4 Grosses Netz, Cr Cranial, Cd Caudal.



Abbildung 2: Multiple knotige Veränderungen auf dem grossen Netz bei einem Braunviehrind mit Granulosazelltumor.

Sektion

Bei der Eröffnung des Thorax entleerten sich ca. 30 Liter einer blutig-trüben Flüssigkeit. In allen Lungenlappen waren multiple, bis zu 1 cm grosse Knoten zu sehen, von deren Schnittfläche aus zystenartigen Hohlräumen blutige Flüssigkeit abfloss. Die Bauchhöhle enthielt ca. 60 Liter der blutigen Flüssigkeit. Das Netz, die Leber und die Milz wiesen ebenfalls multiple, bis zu 20 cm grosse knotige Veränderungen auf (Abb. 2). Im Schnittbild stellten sie sich als gekammerte, zystenartige Gebilde mit blutigem, flüssigem Inhalt dar. Das linke Ovar war stark vergrössert (Durchmesser ca. 25 cm). Die Oberfläche war höckerig, das Ovargewebe war von weicher Konsistenz, von hell- bis dunkelbrauner Farbe und teilweise von Zysten durchsetzt. Aufgrund der histologischen Untersuchung (Abb. 3) wurde die Diagnose eines malignen, multizystischen, überwiegend makrofollikulär, teils kompakt wachsenden Granulosazelltumors mit einer ausgedehnten Thekazellkomponente unter nahezu vollständiger Destruktion der organspezifischen Strukturen gestellt. Die Neoplasie zeigte ein hochgradig infiltratives Wachstum mit ausgedehnten zentralen Nekrosen und Blutungen.

Histologie

Die neoplastischen Zellen stellten sich histomorphologisch mässig pleomorph, zytoplasmaarm und mit un-

deutlichen Zellgrenzen dar. Die rundovalen bis teils eckigen hyperchromatischen Zellkerne wiesen zahlreiche atypische Mitosefiguren mit bis zu 5 Mitosen/HPF (40er Objektiv) auf. In der Peripherie des makrofollikulären Wachstumsmusters des Granulosazelltumors waren multifokal zytoplasmareiche „luteinisierte“ Tumorzellen mit exzentrischen, hyperchromatischen Zellkernen und einem homogen bis feinschaumigen, eosinophilen Zytoplasma zu sehen. Die knotigen Lungenveränderungen stellten sich histologisch als multiple feste, vereinzelt zystisch wachsende Metastasen des Granulosazelltumors mit bis zu 10 Mitosen pro HPF (40er Objektiv) dar (Abb. 4). Eine Thekazellkomponente war innerhalb der Metastasen nicht nachweisbar, allerdings konnten, vergleichbar mit den histomorphologischen Befunden des Ovars, einzelne luteinisierte, zytoplasmareiche Tumorzellen gesehen werden. Immunhistologisch waren zahlreiche neoplastische Zellen in Ovar und Lunge durch eine diffuse intrazytoplasmatische Expression von Vimentin gekennzeichnet (Abb. 5). Eine diffuse intrazytoplasmatische, teils intranukleäre Expression der Glutathion S-Transferase α (GST α) dagegen konnte lediglich in den zytoplasmareichen „luteinisierten“ Tumorzellen nachgewiesen werden (Abb. 6). Die Expressionsintensität von Vimentin und GST α war in diesem Zusammenhang graduell variabel ausgeprägt. In allen immunhistologisch untersuchten Lokalisationen zeigten die neoplastischen Zellen keine Expression von Zytokeratin und Inhibin α . Um das Vorliegen eines lymphoproliferativen Prozesses auszuschliessen, erfolgte darüber hinaus eine immunhistologische Untersuchung des Tumors mit den Lymphozytenmarkern CD 3 (T-Zellen) und CD 79A (B-Zellen), welche hinsichtlich der neoplastischen Zellen mit negativem Ergebnis verlief.

Diskussion

Norris et al. (1969) konnten bei 9 von 13 Kühen mit einem Granulosazelltumor eine Metastasierung vor allem im Bereich von Ligamentum latum uteri, Peritoneum und entlang der lumbalen Aorta nachweisen. Die Milz war in zwei Fällen und die Lunge in einem Fall mitbetroffen. Im vorliegenden Fall wurden Metastasen in Netz, Leber, Milz und Lunge festgestellt. Das Netz war übersät mit knotigen Veränderungen. Es ist denkbar, dass es sich um Implantationsmetastasen handelte, die als Folge der Aussaat abgelöster Tumorzellkomplexe nach Ruptur des Tumors entstanden waren. Ein Hämoperitoneum tritt beim Rind äusserst selten auf (Braun, 1997). Es entsteht immer durch eine Blutung. Beim von uns untersuchten Rind war das Hämoperitoneum auf die Ruptur der Tumorkapsel zurückzuführen. Gemäss Tontis et al. (1982) lässt sich durch die fast durchsichtige Kapsel der Granulosazelltumoren eine starke Vaskularisation erkennen und zudem sind die

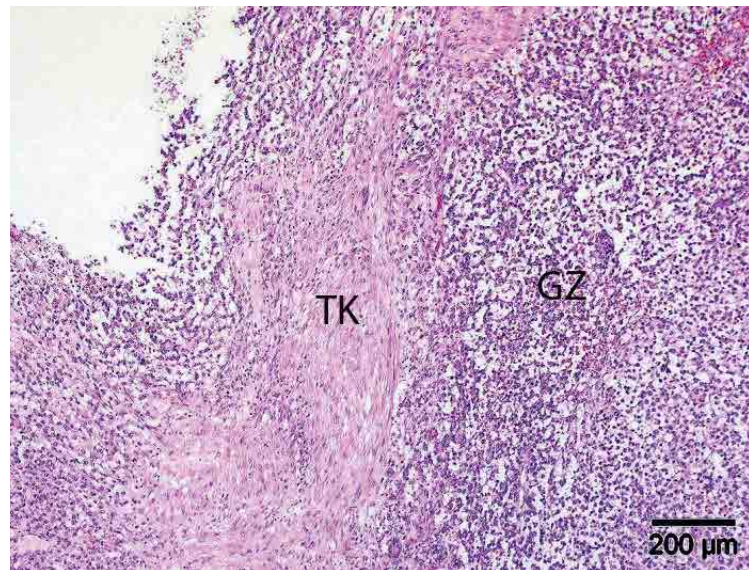


Abbildung 3: Histologischer Ovarbefund: Multizystischer Granulosazelltumor mit ausgehender Thekazellkomponente (TK), Granulosazellen (GZ), Hämalaun-Eosin-Färbung.

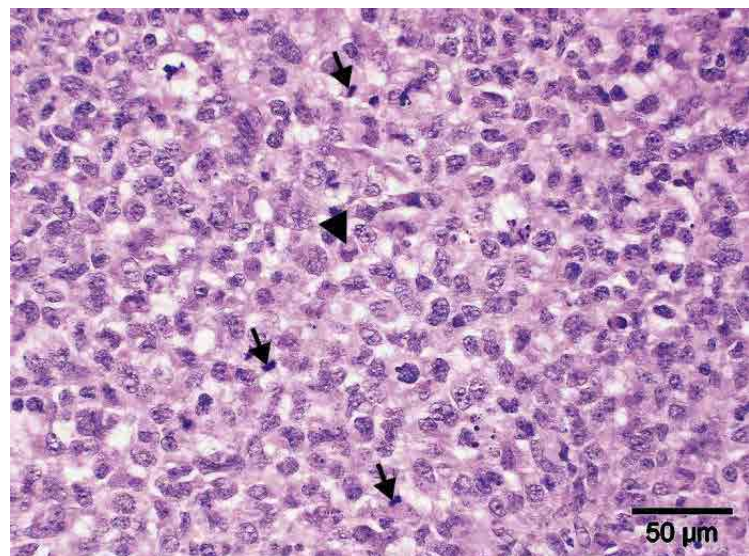


Abbildung 4: Histologischer Lungenbefund: Metastase des Granulosazelltumors mit Nachweis zahlreicher Mitosen (Pfeile) und einzelnen luteinisierten, zytoplasmareichen Tumorzellen (Pfeilspitze), Hämalaun-Eosin-Färbung.

Zysten teils mit serösem, teils mit blutigem Inhalt gefüllt. Bei einem Hämoperitoneum sollten differentialdiagnostisch eine traumatische Organruptur, eine Gerinnungsstörung sowie andere Tumorerkrankungen wie zum Beispiel ein Hämangiosarkom oder ein Mesotheliom in Betracht gezogen werden. Beim Rind wurde ein durch die Ruptur eines Granulosazelltumors verursachtes Hämoperitoneum bereits früher beschrieben (Masseau et al., 2004). Auch bei an Granulosazelltumor erkrankten Pferden (Alexander et al., 2004) wurde gelegentlich ein Hämoperitoneum beobachtet. Ein Hämorthorax ist die Folge einer traumatischen Einwirkung oder eines pleuralen Hämangiosarkoms. Auch entzünd-

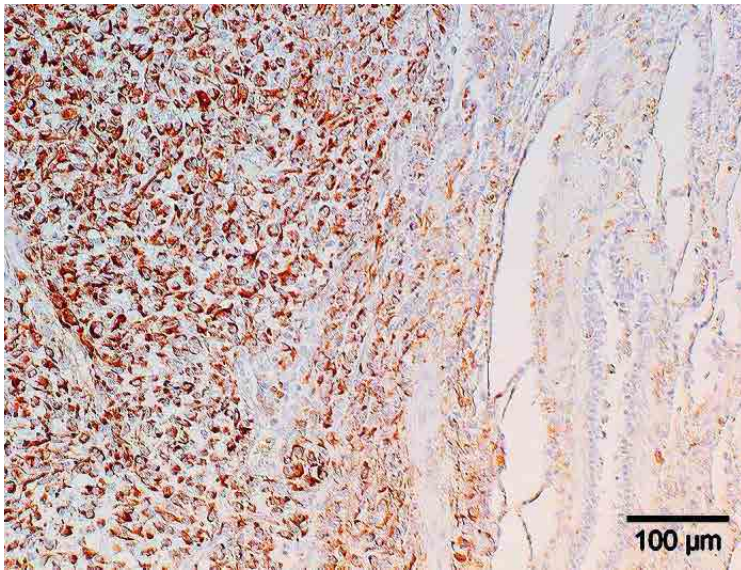


Abbildung 5: Immunhistologischer Lungenbefund, Vimentin: Zahlreiche neoplastische Zellen zeigen eine diffuse intrazytoplasmatische, graduell variable Expression von Vimentin.

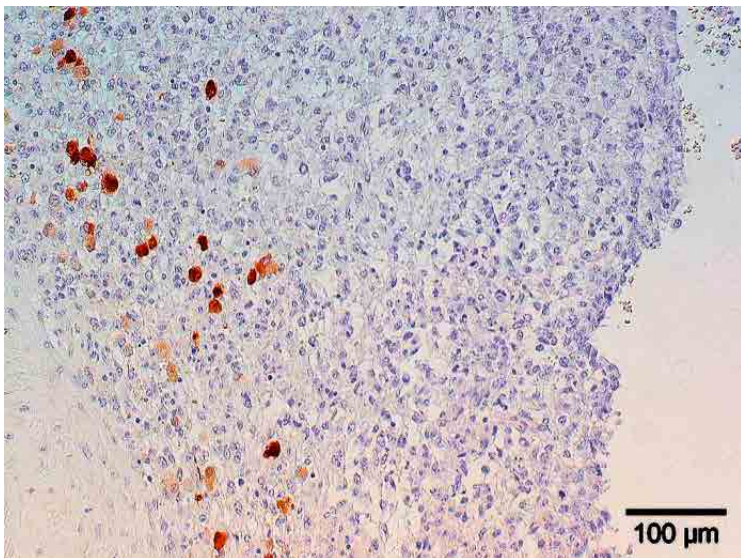


Abbildung 6: Immunhistologischer Ovarbefund, Glutathion S-Transferase α : Zytoplasmareiche, „luteinisierte“ neoplastische Zellen sind durch eine diffuse intrazytoplasmatische, teils intranukleäre, graduell variable Expression von GST α gekennzeichnet.

liche und neoplastische Veränderungen, die ein Gefäß arrodieren, können zu einem Hämorthorax führen (Braun, 1997). In der Literatur wurde bislang im Zusammenhang mit einem Granulosazelltumor kein Hämorthorax erwähnt. Bei der untersuchten Kuh gelangten die Tumorzellen wahrscheinlich hämatogen über das rechte Herz in die Lunge, wo sie die multiplen Metastasen verursachten. Es wird angenommen, dass der Hämorthorax durch Rupturen einzelner Metastasen entstanden ist. Die Blutbefunde trugen wenig zur Diagnostik bei. Aufgrund des verminderten Hämatokrits lag eine Anämie vor, die durch den inneren Blutverlust entstanden

war. Die Erhöhung der Bilirubinkonzentration kann auf die tumorösen Veränderungen in der Leber oder auf die innere Blutung mit anschließendem Abbau der Erythrozyten zurückzuführen sein. Die erhöhten Aktivitäten der ASAT und der SDH waren eventuell auf die Zerstörung des Leberparenchyms durch die Lebermetastasen zurückzuführen.

Aus histomorphologischer Sicht war der Nachweis von luteinisierten Zellen im Bereich der Peripherie des makrofollikulären Wachstumsmusters auffällig. Diese Zellen erinnern an die sogenannten «Leydig-like cells» in Granulosazelltumoren der Stute (Hughes et al., 1980; Nielsen und Kennedy 1990; McCue, 1998; Ellenberger et al. 2007). Deren Auftreten wurde beim Rind aufgrund unseres Wissens bisher nicht beschrieben. Ob es sich tatsächlich um eine vergleichbare Zellpopulation handelt, ist allerdings rein spekulativ. Auffällig ist jedoch, dass diese luteinisierten Zellen übereinstimmend mit den «Leydig-like cells» der Stute (Ellenberger et al., 2007) eine Expression der Glutathion S-Transferase α zeigten. Dieses Enzym spielt eine Rolle bei der Umwandlung von Pregnenolon zu Progesteron und von Dehydroepiandrosteron zu Androstendion (Rahilly et al., 1991). Seine Expression kann daher möglicherweise als hinweisend auf das Vorliegen endokrin aktiver Zellen gewertet werden, wobei jedoch lediglich ein Enzym und kein Hormon nachgewiesen wird. Stuten mit «Leydig-like cells» innerhalb der Granulosazelltumoren zeigen oftmals erhöhte Serumtestosteronwerte und/oder Virilismus (Meagher et al., 1977; Kennedy und Miller, 1993). Ein vergleichbares Phänomen ist bisher nach unserem Wissen beim Rind nicht bekannt. Während eine Expression von Inhibin α beim Pferd in Granulosazellen, Zellen der Theca interna reifer Follikel sowie in gut differenzierten Arealen von Granulosazelltumoren nachgewiesen werden kann (Ellenberger et al., 2007), wurde im vorliegenden Fall beim Rind keine Expression dieses Hormons beobachtet. Entsprechend vergleichbarer Befunde beim Pferd war dies mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Enddifferenzierung der neoplastischen Zellen im Bereich maligner Neoplasien zurückzuführen (Ellenberger et al., 2007). Das Expressionsverhalten der neoplastischen Zellen hinsichtlich Vimentin stimmte mit dem der Tumorzellen equiner Granulosazelltumoren (Ellenberger et al., 2007) überein. Die Literatur und der aktuelle Fall weisen darauf hin, dass Granulosazelltumoren eine wichtige Differentialdiagnose für ein Hämoperitoneum darstellen und dass sie in der Lage zur Metastasierung sind.

Dank

Wir danken Herrn Dr. Titus Sydler für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Ergänzungen und Kommentare.

Literatur

- Alexander, G. R., Tweedie, M. A., Lescun, T. B., McKinnon, A. O.: Haemoperitoneum secondary to granulosa cell tumor in two mares. *Aust. Vet. J.* 2004, 82: 481–484.
- Braun, U.: Abdomen, Bauchdecke und Pleura, Lunge und Mediastinum. In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik beim Rind. Hrsg. U. Braun, Parey Buchverlag, Berlin, 1997, 115–140, 177–206.
- Drost, M., Thomas, P. G. A.: Female reproductive disorders. In: Large Animal Internal Medicine. Ed. B. P. Smith, Mosby, Toronto, 2002, 1519–1565.
- Ellenberger, C., Bartmann, C. P., Hoppen, H. O., Kratzsch, J., Aupperle, H., Klug, E., Schonn, D., Schonn, H. A.: Histomorphological and immunohistochemical characterization of equine granulosa cell tumours. *J. Comp. Pathol.* 2007, 136: 167–176.
- Hughes, J. P., Kennedy, P. C., Stabenfeldt, G. H.: Pathology of the ovary and ovarian disorders in the mare. In: Proceedings of the International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination. 1980, 9: 203–222.
- Kennedy, P. C., Miller, R. B.: The female genital system. In: Pathology of Domestic Animals. Eds. K. V. F. Jubb, P. C. Kennedy, N. Palmer, Academic Press, San Diego, 1993, 349–470.
- MacLachlan, N. J., Kennedy, P. C.: Tumors of the genital systems. In: Tumors in Domestic Animals. Ed. D. J. Meuten, Iowa State Press, Iowa, 2002, 547–575.
- Masseau, I., Fecteau, G., Desrochers, A., Francoz, D., Lanthier, I., Vaillancourt, D.: Hemoperitoneum caused by the rupture of a granulosa cell tumor in a Holstein heifer. *Can. Vet. J.* 2004, 45: 504–506.
- McEntee, K.: Reproductive Pathology of Domestic Mammals. Academic Press, San Diego, California, 1990, 69–93.
- McCue, P. M.: Neoplasia of the female reproductive tract. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1998, 14: 505–515.
- Meagher, D. M., Wheat, J. D., Hughes, J. P., Stabenfeldt, G. H., Harris, B. A.: Granulosa cell tumors in mares – a review of 78 cases. In: Proceedings. Am. Assoc. Equine Pract. 1977, 23: 133–143.
- Nielsen, S. W., Kennedy, P. C.: Tumors of the genital system. In: Tumors in Domestic Animals. Ed. J. D. Moulton, University of California Press, Berkeley, 1990, 479–517.
- Norris, H. J., Taylor, H. B., Garner, F. M.: Comparative pathology of ovarian neoplasms. II. Gonadal stromal tumors of bovine species. *Pathol. Vet.* 1969, 6: 45–58.
- Rahilly, M., Carder, P. J., al Nafussi, A., Harrison, D. J.: Distribution of glutathione S-transferase isoenzymes in human ovary. *J. Reprod. Fertil.* 1991, 93: 303–311.
- Short, R. V., Shorter, D. R., Linzell, J. L.: Granulosa cell tumour of the ovary in a virgin heifer. *J. Endocrin.* 1963, 27: 327–332.
- Tontis, A., König, H., Luginbühl, H.: Zum Granulosa- und Thekazelltumor beim Rind (Beobachtungen an 13 Fällen). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1982, 124: 233–243.

Korrespondenz

Ueli Braun
 Departement für Nutztiere
 Winterthurerstrasse 260
 CH-8057 Zürich
 E-Mail: ubraun@vetclinics.uzh.ch
 Tel: +41 (0)44 635 82 41
 Fax: +41 (0)44 635 89 04

Hämoabdomen und
 Hämothorax bei einem
 Rind mit metastasierendem
 Granulosazelltumor

L. Trösch et al.