

## Hämorrhagien bei 3 Kälbern infolge Thrombozytopenie

U. Braun, T. Schmid, E. Muggli, E. Forster, K. Nuss

Departement für Nutztiere der Universität Zürich

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden 3 Kälber mit hochgradiger Thrombozytopenie beschrieben. Alle Kälber wiesen Blutungen und eine hochgradige Thrombozytopenie mit 1000 bis 5000 Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  Blut auf. Alle Kälber wurden mit Vollblut, Dexamethason und weiteren Medikamenten behandelt und sprachen auf diese Therapie gut an. Ein Kalb, das sich bei der Untersuchung auf BVD-Virus als persistent virämisch erwiesen hatte, wurde euthanasiert, obschon es auf die initiale Therapie gut angesprochen hatte. Die anderen beiden Kälber wurden, nachdem sich die Thrombozytenzahlen normalisiert hatten und die Blutungen verschwanden, gesund nach Hause entlassen.

Schlüsselwörter: Rind, Blutung, Thrombozytopenie

### Haemorrhage caused by thrombocytopenia in 3 calves

The clinical findings and treatment of 3 calves with bleeding attributable to severe thrombocytopenia (1000 to 5000 platelets/ $\mu\text{l}$ ) are described. The calves responded to treatment with whole blood transfusion, dexamethasone and other drugs. One calf was subsequently diagnosed with persistent bovine viral diarrhoea virus infection and was euthanased despite a favourable response to treatment. The other two calves were discharged after platelet counts had normalised and bleeding had stopped.

Keywords: cattle, bleeding disorders, thrombocytopenia

### Einleitung

Thrombozytopenien äussern sich in petechialen und ecchymotischen Blutungen, Blutungen nach Venenpunktion und aus Injektionsstellen sowie Epistaxis, Hyphema und Meläna (Radostits et al., 2007). Sie können durch eine verminderte Produktion von Thrombozyten im Knochenmark, durch einen erhöhten Verbrauch von Thrombozyten oder durch eine Destruktion von Thrombozyten in der Peripherie entstehen (Russell und Grindem, 2000, Radostits et al., 2007). Eine verminderte Thrombozytenproduktion ist meist mit einer generalisierten Suppression der Hämpoese verbunden, so dass betroffene Tiere zusätzlich eine aplastische Anämie und eine Leukopenie aufweisen. Eine reine Megakaryozyten-Hypoplasie ist dagegen selten. Die Mehrzahl der Thrombozytopenien wird durch einen erhöhten Verbrauch oder durch Destruktion von Thrombozyten verursacht (Weiss, 2000). Ursachen für einen erhöhten Thrombozyten-Verbrauch sind massive Traumata, äussere Blutungen und eine DIC (Russell und Grindem, 2000). Die Thrombozytopenie ist in solchen Fällen mild bis moderat ausgeprägt und verläuft transient. Eine vermehrte Thrombozyten-Destruktion ist meist immunbedingt, wobei die Thrombozyten durch Antikörper zerstört werden (Scott, 2000). Für eine immun-

bedingte Thrombozytopenie sprechen normale Gerinnungsparameter ohne Hinweise auf eine DIC (Radostits et al., 2007). Immunbedingte Thrombozytopenien (IMT) können primärer oder sekundärer Art sein (Scott, 2000). Die primäre IMT, auch idiopathische oder autoimmune Thrombozytopenie genannt, wird durch Autoantikörper verursacht, die mit Autoantigenen auf den zirkulierenden Thrombozyten reagieren. Sie ist nicht mit einer offensichtlichen Ursache assoziiert. Auch beim Rind wurden idiopathische Thrombozytopenien beschrieben (Lunn und Butler, 1991; Hoyt et al., 2000; Yasuda et al., 2002). Der sekundären IMT liegen verschiedene Ursachen wie infektiöse Erkrankungen, Neoplasien oder Medikamente (drug exposure) zugrunde. Oft werden aufgrund einer unzureichenden Diagnostik auch Fälle von sekundärer IMT und selbst nichtimmunbedingte Thrombozytopenien als idiopathisch bezeichnet (Scott, 2000). Sekundäre IMT's wurden auch bei Rindern mit akuter BVD-Infektion (Rebhun et al., 1989) sowie nach akuter Infektion mit dem BVD-Virus Typ 2 und nach experimenteller Infektion mit nichtzytopathischem BVD-Virus (Corapi et al., 1989, 1990) beschrieben, im Weiteren auch nach Infektion mit enzootischem bovinem Leukämievirus (EBL), *Theileria parva* (dem Erreger des East coast fevers), nach experimentellen Infektionen mit *Trypanosoma congo-*

## 554 Fallberichte

*lense* und *Trypanosoma vivax*, sowie bei Salmonellose, septischer Mastitis oder Metritis (Russell und Grindem, 2000; Radostits et al., 2007).

Auch Impfungen können zu einer sekundären IMT führen (Scott, 2000). So beschrieben Yeruham et al. (2003) eine immunbedingte Thrombozytopenie und hämolytische Anämie nach Vakzination einer Kuh gegen Botulismus. Hochgradige Thrombozytopenien gehen mit lebensbedrohlichen Blutungen einher und stellen für den praktizierenden Tierarzt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen Befunde, das diagnostische Vorgehen, die Therapie und den Krankheitsverlauf bei drei Kälbern mit hochgradiger Thrombozytopenie zu beschreiben.

### Klinische Befunde

Das Kalb 1 war ein 3 Monate altes weibliches Braunviehkalb, das gemäss Besitzer bis vor einem Tag gesund war. Am Tag vor der Einlieferung in die Klinik war es plötzlich apathisch, verweigerte die Futtaufnahme und setzte blutigen Kot ab. Das Kalb wurde mit Verdacht auf blutendes Labmagenulkus in die Klinik eingeliefert. Es war für sein Alter eher klein und mager. Sein Allgemeinbefinden war hochgradig gestört, und es lag in Brustlage fest. Die Herzfrequenz betrug 210 pro Min., die Atemfrequenz 60 pro Min. und die rektale Temperatur 38.4 °C. Die Schleimhäute waren blass und auf der Maulschleimhaut waren diskrete petechiale Blutungen zu sehen. Im linken Auge bestand eine konjunktivale Blutung (Abb. 1). Der Kot war von der Menge her stark reduziert, dickbreiig, blutigschwarz und übel riechend. Die Pansen- und Darmmotorik waren aufgehoben. Im makroskopisch unauffälligen Harn wurde mit dem Teststreifen (Combur<sup>9</sup>, Roche) ++ Blut festgestellt.

Beim zweiten Patienten handelte es sich um ein 2 Monate altes männliches Limousin-Kalb, das wegen eines hochgradig veränderten Auges zur Bulbus-Exstirpation in die Klinik eingeliefert wurde. Das Allgemeinbefinden war leicht gestört. Die Herzfrequenz betrug 124 pro Min. und die rektale Temperatur 39.7 °C. Die Pansenmotorik war reduziert. Die Fremdkörper-Schmerzproben waren positiv. Bei der digitalen Rektaluntersuchung war im Rektum anstelle von Kot nur Blut vorhanden. Der Harn war gelb. Mit dem Teststreifen wurde ++++ Blut festgestellt. Anstelle des rechten Auges war eine 7 × 7 × 7 cm grosse Vorwölbung mit dunkler bis schwarzer, verkrusteter Oberfläche zu sehen (Abb. 2). Im linken Auge war eine konjunktivale Blutung vorhanden. Die Maul- und Nasenschleimhaut wies petechiale Blutungen auf. Nach der Insertion eines Dauerkatheters in die Jugularvene und Entnahme einer Hautbiopsie für die Untersuchung auf BVD-Antigen kam es an beiden Stellen zu einer langanhaltenden Blutung.

Das dritte Kalb war ein 7 Monate altes männliches Fleckviehkalb, das seit einigen Stunden unstillbare Epistaxis



Abbildung 1: Konjunktivale Blutung bei einem Kalb mit hochgradiger Thrombozytopenie und pi-Infektion mit BVD (Kalb 1).



Abbildung 2: Hochgradig verändertes rechtes Auge infolge Blutung bei einem Kalb mit Thrombozytopenie (Kalb 2). Anstelle des rechten Auges ist eine 7 x 7 x 7 cm grosse Vorwölbung mit dunkler bis schwarzer, verkrusteter Oberfläche zu sehen.

aufwies. Im gleichen Betrieb war 2 Tage vorher bereits ein Kalb an Epistaxis erkrankt und gestorben. Die Kälber waren 12 Tage vorher zugekauft und seither mit einem Medizinalkonzentrat, das Chlortetrazyklin, Sulphadimidin und Tylosin enthielt, prophylaktisch gegen enzootische Bronchopneumonie behandelt worden. Das Allgemeinbefinden war leicht gestört. Das Tier blutete aus der rechten Nasenöffnung (Abb. 3). Die Herzfrequenz betrug 120 pro Min., die Atemfrequenz 48 pro Min. und die rektale Temperatur 39.3 °C. Die Pansenmotorik war reduziert. Der Kot war braun-rötlich, dünnbreiig und reagierte im Test zum Nachweis von okkultem Blut (HemoFec, Boehringer) hochgradig positiv. Der Harn war gelb. Mit dem Streifentest wurden +++ Blut festgestellt. Nach der Insertion eines Dauerkatheters in die Jugularvene und Entnahme einer Hautbiopsie für die Untersuchung auf BVD-Antigen kam es wie beim Kalb 2 an beiden Stellen zu einer langanhaltenden Blutung (Abb. 4).



Abbildung 3: Hochgradiges Nasenbluten bei einem Simmental-Kalb mit hochgradiger Thrombozytopenie (Kalb 3).



Abbildung 4: Blutung an der linken Halsfläche nach Katheterinsertion und Annähen des Verlängerungsschlauchs an die Haut bei einem Kalb mit hochgradiger Thrombozytopenie (Kalb 3).

Die Blutuntersuchung ergab bei allen Kälbern eine hochgradige Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen zwischen 1000 und 5000/ $\mu\text{l}$  (Tab. 1). Die Gerinnungsparameter Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit waren normal. Zwei Kälber (1 und 2) wiesen zudem eine hochgradige Anämie, zwei Kälber (1 und 3) eine neutrophile Leukozytose auf. Bei einem Kalb (Nr. 1) war der Blut-pH-Wert stark erniedrigt. Alle anderen Blutparameter wie Harnstoff, Leberenzyme (GLDH,

G-GT) und Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium, Phosphor) waren normal. Beim Kalb 1 war die Untersuchung einer Hautbiopsieprobe auf BVD-Antigen (Thür et al., 1996) positiv.

Aufgrund sämtlicher Befunde wurde bei allen Kälbern die Diagnose Hämorrhagie infolge hochgradiger Thrombozytopenie gestellt. Beim Kalb 1 bestand zudem eine persistierende BVD-Infektion (das Ergebnis lag allerdings erst nach 3tägiger erfolgreicher Behandlung des Kalbes vor).

### Therapie und Krankheitsverlauf

Alle Kälber wurden einer intensiven Behandlung unterzogen. Diese bestand in der Transfusion von frischem Zitratblut einer gesunden Kuh in der Menge von je 4 Litern Blut. Zudem erhielten die Kälber 150 bis 250 ml einer 40%igen Kalziumborogluconatlösung (Calcamyl-40 MP, Gräub) intravenös, 0,06 mg Dexamethason/kg KGW intramuskulär (Dexadreson, Veterinaria) und pro Kalb 2 g Vitamin C (Roche, Basel) intravenös. Im Weiteren wurden die Kälber während 3 bis 5 Tagen einmal täglich mit Danofloxacin (Advocid, Pfizer), 1,25 mg/kg KGW intravenös und während 3 Tagen täglich mit 5 Litern NaCl-Glukose-Lösung (45 g NaCl, 250 g Glukose) im Dauertropf behandelt.

Bei allen Kälbern kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens mit Wiederaufnahme von Futter. Das Kalb 1 musste, obschon sich das Allgemeinbefinden bis zum 3. Behandlungstag normalisiert hatte, wegen des positiven BVD-Befunds euthanasiert werden. Beim Kalb 2, bei welchem regelmäßig Blut für die Thrombozyten- und Hämatokrit-Bestimmung entnommen wurde, kam es innerhalb von 5 Tagen zum Ansteigen der Thrombozyten von 1000 auf 3000, 23 000, 37 000 und 643 000/ $\mu\text{l}$  Blut (Abb. 5). Zwischen dem 5. und 20. Tag lag eine Thrombozytose mit Thrombozytenzahlen zwischen 1 180 000 und 2 600 000/ $\mu\text{l}$  Blut vor. Der Hämatokritwert stieg nach der Bluttransfusion innerhalb von 4 Tagen von 11 auf 26 % an. Am Tag 9 wurde eine Bulbusexstirpation des erkrankten Auges durchgeführt, welche komplikationslos verlief. Das Kalb wurde nach 25 Tagen gesund entlassen. Die Nachfrage nach 6 Monaten ergab, dass sich das Kalb normal

Tabelle 1: Blutbefunde bei 3 Kälbern mit Thrombozytopenie<sup>1</sup>.

Parameter	Kalb 1	Kalb 2	Kalb 3	Normalbereich
Thrombozyten (/ $\mu\text{l}$ )	1000	1000	5000	100'000 – 400'000
Leukozyten (/ $\mu\text{l}$ )	20'400	6300	12'600	5000 – 10'000
Hämatokrit (%)	7	11	28	30 – 33
Blut-pH-Wert	7.07	-	7.38	7.40 – 7.50
Basenabweichung (mmol/l)	- 21.1	-	4.8	- 2 bis + 2

<sup>1</sup>Die Untersuchungen wurden im Veterinärmedizinischen Labor der Universität Zürich nach den zur Zeit gültigen Richtlinien durchgeführt.

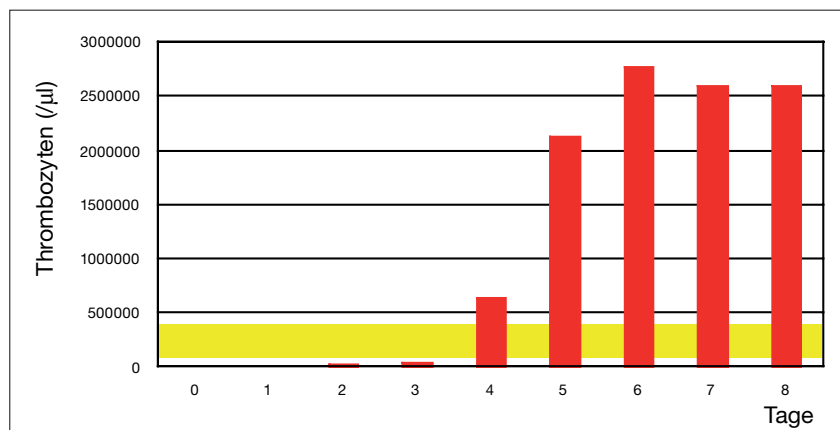


Abbildung 5: Verlauf der Thrombozytenzahlen bei einem Limousin-Kalb (Kalb 2) mit hochgradiger Thrombozytopenie. Der gelbe Balken markiert den Normalbereich zwischen 100'000 und 400'000 Thrombozyten/µl Blut.

entwickelte und keinerlei Beschwerden mehr zeigte. Das Kalb 3 zeigte trotz Besserung des Allgemeinbefindens und Futteraufnahme auch an den folgenden 3 Tagen Epistaxis und eine Blutung aus der Katheterinsertionsstelle, aus der Hautbiopsiewunde und aus den Stellen, wo der Infusionsschlauch an der Haut angenäht worden war. Ab dem 4. Tag sistierten die Blutungen und das Kalb erholte sich rasch, so dass es nach 8tägigem Klinikaufenthalt nach Hause entlassen werden konnte. Eine am 8. Tag entnommene Blutprobe ergab eine erhöhte Thrombozytenzahl von 485'000/µl Blut und einen Hämatokrit von 18 %.

## Diskussion

Die Kälber zeigten die für eine Thrombozytopenie typischen Symptome Epistaxis, Schleimhautblutung, blutiger Kot, Hämaturie und langanhaltende Blutung nach Katheterinsertion und Hautbiopsieentnahme. Solche Symptome treten erst bei hochgradigen Thrombozytopenien unter 50'000/µl Blut, meist erst unter 10'000/µl auf (Russell und Grindem, 2000). Differentialdiagnostisch müssen bei solchen Symptomen auch Koagulopathien in Betracht gezogen werden. Bei Koagulopathien sind jedoch auch einzelne oder alle Gerinnungstests verlängert, was bei keinem unserer Patienten der Fall war. Eine verminderte Thrombozytenproduktion konnte als Ursache für die Thrombozytopenien mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, da die Leukozytenzahlen normal oder sogar erhöht waren. Für einen erhöhten Thrombozyten-Verbrauch bestanden ebenfalls keine Hinweise, da bei keinem der Patienten ein Trauma oder eine DIC vorlagen. Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass die Thrombozytopenie bei allen Kälbern durch eine erhöhte Destruktion verursacht worden war. Eine solche ist nach Scott (2000) auch die häufigste Ursache einer Thrombozytopenie. Beim Kalb 1 kann davon ausgegangen werden, dass die persistente BVD-Infektion für die Thrombozytopenie verantwortlich war, da BVD-Virus als Thrombozytopenie-Ursache bereits beschrieben worden ist (Rebhun et al., 1989; Corapi et al., 1989, 1990). Beim Kalb 2 ist die

Ursache unbekannt. Das Fieber könnte ein Hinweis für eine Infektion sein, die allerdings nicht genauer abgeklärt werden konnte. Auch waren im Herkunftsbetrieb mit 120 Mastrindern zur Zeit der Erkrankung keine anderen Tiere krank. Beim Kalb 3 wird die über 10tägige Verabreichung eines Medikalkonzentrats als Ursache der Thrombozytopenie angesehen, insbesondere deshalb, weil in diesem Bestand ein weiteres Kalb an den gleichen Symptomen starb und weil kein Hinweis für eine Infektion bestand. Sowohl für Tetracykline (Bauduer et al., 1993) als auch für Sulphadimin, beides Substanzen, die im Medikalkonzentrat vorhanden waren, existieren in der Literatur Beschreibungen von Thrombozytopenie beim Menschen (Macaulay, 1954; Bauduer et al., 1993).

Bei der Therapie hielten wir uns einerseits an die bei Thrombozytopenie empfohlenen Vorgehensweisen, andererseits führten wir eine symptomatische Behandlung durch. In Ermangelung von Thrombozytenkonzentrat, wie es beim Mensch und Hund empfohlen wird (Scott, 2000), wurden alle Kälber mit Vollblut behandelt. Die Dexamethason-Therapie sollte das Gefässendothel stabilisieren, die Phagozytose der opsonierten Thrombozyten durch die Makrophagen vermindern, die Thrombozytenproduktion steigern und die Antikörperproduktion reduzieren (Scott, 2000). Sie wird beim Hund allerdings über Wochen bis Monate angewandt (Scott, 2000). Die Verabreichung von Antibiotika sollte bei Cortison-Therapie immer durchgeführt werden, wenn eine Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Vitamin C und Kalziumborogluconat haben eine gefässabdichtende Wirkung. Beeindruckend war, wie es bei allen Kälbern zu einer schnellen Besserung des Zustands kam. Beim Kalb 1 und 2 sistierten die Blutungen sofort. Beim Kalb 3 dauerte es dazu mehrere Tage. Bei den Kälbern 2 und 3 kam es zu einer reaktiven Thrombozytose, d. h. zu einem Ansteigen der Thrombozytenzahlen über den normalen Bereich (Mandell 2000). Solche transienten Veränderungen sind typisch nach einem erhöhten Thrombozyten-Verbrauch oder nach Thrombozyten-Destruktion und sprechen gegen eine Thrombozytopenie als Folge einer verminderten Produktion.

## Literatur

Bauduer, F., B. Rio, R. Zittoun, T. Lecompte, C. Lecrubier, P. Bierling: Oxytetracycline-induced thrombocytopenic purpura. *Amer. J. Hematol.* 1993, 43: 333–334.

Corapi, W. V., T. W. French, E. J. Dubovi: Severe thrombocytopenia in young calves experimentally infected with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *J. Virol.* 1989, 63: 3934–3943.

Corapi, W. V., R. D. Elliott, T. W. French, D. G. Arthur, D. M. Bezek, E. J. Dubovi: Thrombocytopenia and hemorrhages in veal calves infected with bovine viral diarrhoea virus. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 1990, 196: 590–596.

Hoyt, P. G., M. S. Gill, K. L. Angel, S. D. Gaunt, S. M. Dial, R. M. Landreneau: Corticosteroid-responsive thrombocytopenia in two beef cows. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 2000, 217: 717–720.

Lunn, D. P., D. G. Butler: Idiopathic thrombocytopenic purpura in a Holstein bull. *Can. Vet. J.* 1991, 32: 559–561.

Macaulay, D.: Thrombocytopenia following sulphadimidine. *Brit. Med. J.* 1954, 27: 1269–1270.

Mandell, C. P.: Essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Hrsg. B. F. Feldman, J. G. Zinkl und N. C. Jain. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 501–508.

Radostits, O. M., C. C. Gay, K. W. Hinchcliff, P. D. Constable: Platelet disorders. In: Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats. 10th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, 445–447.

Rebhun, W. C., T. W. French, J. A. Perdriest, E. J. Dubovi, S. G. Gill, L. F. Karcher: Thrombocytopenia associated with acute Bovine Virus Diarrhoea infection in cattle. *J. Vet. Int. Med.* 1989, 3: 42–46.

Russell, K. E., C. B. Grindem: Secondary thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Hrsg. B. F. Feldman, J. G. Zinkl und N. C. Jain. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 487–495.

Scott, M. A.: Immun-mediated thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Hrsg. B. F. Feldman, J. G. Zinkl und N. C. Jain. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 478–486.

Thür, B., K. Zlinszky, F. Ehrensperger: Immunohistochemical detection of bovine viral diarrhoea virus in skin biopsies: A reliable and fast diagnostic tool. *J. Vet. Med. Series B*, 1996, 43: 163–166.

Weiss, D. J.: Platelet production defects. In: Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Hrsg. B. F. Feldman, J. G. Zinkl und N. C. Jain. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 469–471.

Yasuda, J., K. Okada, J. Sato, Y. Tachibana, K. Takashima, Y. Naito: Idiopathic thrombocytopenia in Japanese Black Cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 2002, 64: 87–89.

Yeruham, I., Y. Avidar, S. Harrus, Z. Fishman, I. Aroch: Immune-mediated thrombocytopenia and putative haemolytic anaemia associated with a polyvalent botulism vaccination in a cow. *Vet. Rec.* 2003, 153: 502–504.

## Korrespondenz

Ueli Braun, Departement für Nutztiere  
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich  
E-mail: ubraun@vetclinics.uzh.ch  
Fax: +41 44 63 58 904

Manuskripteingang: 10. Januar 2008  
Angenommen: 4. April 2008