

Gallengangskarzinom bei einer Kuh

C. Syring¹, D. Zweifel², U. Bleul¹

¹Departement für Nutztiere und ²Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich

Zusammenfassung

Eine 20-jährige Kuh wurde wegen chronischem Durchfall und Abmagerung vorgestellt. In der klinischen Untersuchung konnte ein massiv vergrössertes linkes Ovar festgestellt werden, jedoch konnte der Grund für die Diarrhoe nicht eruiert werden. Auch parasitologische und bakteriologische Untersuchungen des Kots ergaben keinen Hinweis auf eine infektiöse Ursache. In der Blutuntersuchung wurden eine milde Leukozytose, eine erhöhte Bilirubinkonzentration, erhöhte Aktivitäten der Aspartat-Amino-Transferase, der Gamma-Glutamyl-Transferase und der Kreatinkinase gemessen. Im Blutserum waren die Elektrolyte Chlorid und Magnesium erniedrigt. Bei der Bestimmung der Geschlechtshormone lagen die Östrogen- und die Testosteronkonzentrationen unter der Nachweisgrenze, die Progesteronkonzentration bei 2.7 ng/ml. In der Sektion des Tieres wurde ein Gallengangskarzinom mit Metastasierungen in die Lunge und die Lungen- sowie Mesenteriallymphknoten festgestellt. Eine Ursache für diesen Tumor war nicht erkennbar. Aufgrund seiner fortgeschrittenen Ausbreitung in der Leber könnte der Tumor durch eine Stauung im Portalvenengebiet die Diarrhoe bedingt haben. Die klinische Diagnose eines Ovartumors wurde in der pathologischen Untersuchung bestätigt. Die beiden Tumoren sind vermutlich unabhängig voneinander entstanden.

Schlüsselwörter: Kuh, Gallengangskarzinom, Diarrhoe, Granulosazelltumor, Ovar

Bile ductule carcinoma in a cow

A 20-year-old cow was presented due to chronic diarrhea and weight loss. The clinical examination revealed a markedly enlarged left ovary. However, a cause of the diarrhea could not observe. The examination of the feces was negative for a parasites or bacteria causing diarrhea. The results of hematological and biochemical analyses revealed a mild leucocytosis, bilirubinaemia, higher activities of the enzymes aspartate transaminase, gamma-glutamyltransferase and creatine kinase. The plasma concentrations of estrogen and testosterone were below the detection limits, progesterone concentration was 2.7 ng/ml. The postmortem examination revealed a bile ductule carcinoma with metastases in the lung and in lung and mesenterial lymph nodes. The cause of the tumor remained unclear. Diarrhea might have been the consequence of a portal hypertension due to the tumor. The pathological examination confirmed the clinical diagnosis of the ovarian tumor. The genesis of the ovarian tumor may be independent of the genesis of the bile ductule carcinoma.

Keywords: cow, bile ductule carcinoma, diarrhea, granulosa cell tumor, ovary.

Einleitung

Die Entstehung von Durchfall kann auf einen unvollständigen Aufschluss oder eine gestörte Resorption von Nährstoffen zurückgeführt werden, wobei auch Hypersekretion und Motilitätsstörungen des Darmes inbegriffen sind. Zudem kann Durchfall primär oder sekundär bedingt sein. Der primäre Durchfall setzt eine eigenständige Erkrankung des Gastro-Intestinal-Traktes voraus, wohingegen beim sekundären die Hauptkrankheit in

einem anderen Organsystem lokalisiert ist. Ausserdem wird zwischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen unterschieden. Bei erwachsenen Rindern sollten neben den primären bakteriellen und viralen Durchfallerkrankungen auch die sekundären nicht infektiösen Erkrankungen eine Berücksichtigung finden. So können Intoxikationen durch verdorbene, angesammelte Futtermittel und Gifte, sowie Erkrankungen der Vormägen wie Pansenazidose, Ruminitis zu einer Diarrhoe führen. Chronische Herz-, Nieren- und Leberleiden können, in-

560 Gallengangskarzinom bei einer Kuh

folge einer Ödematisierung der Darmwand und der damit verbundenen herabgesetzten Resorption zu einem erhöhten Flüssigkeitsverlust in den Darm führen.

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Kuh «Babette» wurde Ende April 2007 mit chronischem Durchfall und Gewichtsverlust der Ambulanz des Tierspitals vorgestellt. Es handelte es sich um eine 660 kg schwere Kuh der Rasse Rotfleck. Die Patientin wurde am 18.10.1986 geboren und hat zwei Jahre später erstmalig gekalbt. Auf die Geburt der Zwillinge erfolgten keine weiteren Besamungen, obwohl die Kuh bis zu einem Alter von fünfzehn Jahren einen regelmässigen Brunstzyklus zeigte. Nach der ersten Abkalbung wurde dem Tier in der Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux eine Pansenfistel für die Durchführung von Pansensaftversuchen eingesetzt. Ab diesem Zeitpunkt wurde ihr ausschliesslich Heu und Portionen an Gras gefüttert. Nach Angabe des Besitzers reduzierte sich das Gewicht seit Anfang des Jahres 2007 und seit Anfang April beobachtete er eine verminderte Fresslust sowie dünnbreiigen bis wässrigen dunklen Kot.

Bei der im Stall durchgeführten klinischen Untersuchung zeigte die Kuh einen mässigen Nährzustand, eine normale Haltung und ein geringgradig gestörtes Allgemeinbefinden. Die Rektaltemperatur betrug 38.4° C. Die Auskultation von Herz und Lunge waren unauffällig und die Kuh belastete alle vier Gliedmassen gleichmässig. Bei der Untersuchung des Verdauungstraktes war die Pansenmotorik herabgesetzt und die Schwing- und Perkussionsauskultation rechts positiv. Die transrektale Palpation ergab aufgegaste Dünndarmschlingen, und im linken ventralen Quadranten konnte eine fussballgrosse Umfangsvermehrung festgestellt werden. Die Gebärmutter zog über den Beckenrand hinab, wobei die Hörner symmetrisch von teigiger Konsistenz, nicht kontraktile und flüssigkeitsleer waren. Der rechte Eierstock war walnussgross. Eine Abgrenzung der Umfangsvermehrung, die am kranialen Ende des linken Uterushornes lag, war nicht vollständig möglich. Palpatorisch war das Gebilde teils fluktuierend, teils derb. Der linke nach kranial gerichtete Ramus uterinus der Arteria ovarica war fingerdick und stark pulsierend. Aufgrund der klinischen Befunde bestand der Verdacht auf eine tumoröse Entartung des linken Eierstocks. Eindeutige Hinweise zur Ursache des Durchfalls waren nicht gegeben, so dass die Kuh symptomatisch mit Metamizol (50mg/kg KM i.v., Minalgin®; G. Streuli AG, Uznach), Calcium (500ml i.v., Calcamyl 24-MP®, Graeb AG, Bern) und einem Antidiarrhoikum (40g p. os, Bismutal®, Graeb AG, Bern) behandelt wurde. Ausserdem wurde eine Kotprobe zur parasitologischen Untersuchung entnommen.

Eine sechs Wochen später durchgeführte Kontrolluntersuchung ergab, dass sich der Durchfall nach der Behandlung

nur kurzfristig gebessert hatte. Die erneute Untersuchung der links in der Bauchhöhle liegenden Umfangsvermehrung, zeigte ultrasonographisch (7.5 MHz Linearsonde, Tringa linear, Esaote Pie Medical, Maastricht, Niederlande) eine inhomogene Masse, die von einer hyperechogenen Kapsel umgeben war. Die Masse zeigte sonographisch einerseits hypo- und hyperechogene Anschnitte, die auf eine mögliche Kammerung schliessen liessen. Andererseits waren solitäre hyperechogene Strukturen im Ultraschallbild darstellbar. Es gab keine klinischen Hinweise auf hormonelle Störungen und auch durch die Befragung des Besitzers waren keine Verhaltensauffälligkeiten eruierbar. Zur Durchführung von hämatologischen, blutchemischen und hormonanalytischen Untersuchungen wurde der Kuh aus einer Vena jugularis Blut entnommen.

Laboruntersuchung

Die hämatologische Blutuntersuchung ergab eine milde Leukozytose (10 700 Zellen/ μ l, Norm 4000–8800 Zellen/ μ l), wobei eine Neutrophilie (8 400 Zellen/ μ l, Norm 1228–3275 Zellen/ μ l), eine Monozytose (640 Zellen/ μ l, Norm 0–166 Zellen/ μ l) und eine Lymphozytopenie (1 550 Zellen/ μ l, Norm 2192–5117 Zellen/ μ l) vorlagen. Alle anderen hämatologischen Parameter befanden sich im Referenzbereich. Im Serum konnten eine erhöhte Gesamtbilirubinkonzentration (6 μ mol/l, Norm 1.5–2.9 μ mol/l) sowie erhöhte Aktivitäten der Aspartat-Aminotransferase (131 U/l, Norm 57–103 U/l), der Gamma-Glutamyl-Transferase (38 U/l, Norm 13–32 U/l) und der Kreatinkinase (2026 U/l, Norm 70–196 U/l) festgestellt werden. Im Blutserum wurde eine geringe Erniedrigung der Elektrolyte Chlorid (84 mmol/l, Norm 100–108 mmol/l) und Magnesium (0.66 mmol/l, Norm 0.8–1.0 mmol/l) gemessen. Die hormonanalytische Serumuntersuchung ergab eine Östradiolkonzentration, die unterhalb der methodisch bedingten Nachweisgrenze (< 10 pg/ml) lag. Der Testosteronwert betrug 0.3 ng/ml und die Progesteronkonzentration 2.7 ng/ml Serum. Der Pansensaft war adspektorisch und geruchlich unverändert.

Die Kotprobe war parasitologisch negativ. Kulturell konnte im Kot ein mittelgradiger Keimgehalt an nicht typisierbaren *Escherichia coli* nachgewiesen werden. Es wurden mikroskopisch weder Bakterien der Gattung *Salmonella* noch säurefeste Stäbchen gefunden.

Im weiteren Verlauf zeigte die Kuh keine klinische Besserung. Auf Wunsch des Besitzers wurde die Kuh aufgrund des klinischen Gesamteindrucks und des Alters euthanasiert.

Makroskopische Pathologie

In der Sektion waren über die ganze Lunge verteilte, über die Oberfläche hervorragende, stecknadelkopfgrosse, derbe, weissliche Punkte erkennbar. Die Lungenlymph-

knoten waren bis hühnereigross vergrössert. Das Abdomen enthielt ungefähr 4 l wässrige, gelb-grünliche, klare Flüssigkeit. Die Leber hatte ein Gewicht von 24.8 kg und zeigte herdförmig bis konfluierende, über die Oberfläche hervorragende, weisse, derbe Veränderungen. Diese Veränderungen zeigten zum Teil zentrale Einziehungen. Gesamthaft war mehr als die Hälfte der Leber betroffen (Abb.1a). Das linke Ovar war massiv vergrössert; es hatte einen Durchmesser von ungefähr 30 cm und wog etwa 7 kg. Die Oberfläche war grobhöckerig und die Konsistenz derb-elastisch. Im Anschnitt waren mehrere, unterschiedlich grosse Kavernen erkennbar, die klare, wässrige, gelb-grünliche Flüssigkeit enthielten (Abb.2a). Die übrigen Organe waren makroskopisch unauffällig.

Histopathologie

Die veränderten Leberherde zeigten histologisch herdförmig angeordnete tubuläre Strukturen von gut differenzierten Zellen epithelialen Ursprungs. Die Zellgrösse war recht unterschiedlich, bei allen war ein rundlicher bis längsovaler Kern, mit am Rande angeordnetem Chromatin und meist einem oder zwei deutlichen Nukleoli erkennbar. Das Zytoplasma war blass eosinophil. Vereinzelt waren auch nekrotische Herde erkennbar. Das umliegende Leberparenchym wurde verdrängt und komprimiert (Abb.1b). In der Lunge, sowie in den Lungen- und

Mesenteriallymphknoten war der gleiche Zelltyp nachweisbar. Die Zellen waren allerdings weniger gut differenziert und organisiert. Das Ovar zeigte fast kein unverändertes Ovargewebe. Die Tumorzellen zeigten eine grosse Varianz in ihrer Grösse. Die Zellkerne waren gross und meist rundlich, mit am Rande angeordnetem Chromatin und deutlichem Nucleoli. Meist lagen die Zellen um eine eosinophile Masse angeordnet (Abb.2b). Zwischen diesen sogenannten „Call-Exner-Körperchen“ befanden sich einzelne oder im Gruppenverband angeordnete Zellen. Es war kein Stroma ausgebildet.

Diagnose

Es konnte ein Gallengangskarzinom mit Metastasen in der Lunge, den Lungen- sowie Mesenteriallymphknoten diagnostiziert werden. Im linken Ovar war ein Granulosazelltumor feststellbar.

Diskussion

Lebertumore kommen beim Rind selten vor und werden vor allem bei erwachsenen Tieren beobachtet. Es wird zwischen Parenchym- und Gallengangsneoplasien unterschieden. Diese können als Primär- oder als Sekundärtumoren auftreten und sowohl gut- als auch bösartig sein.

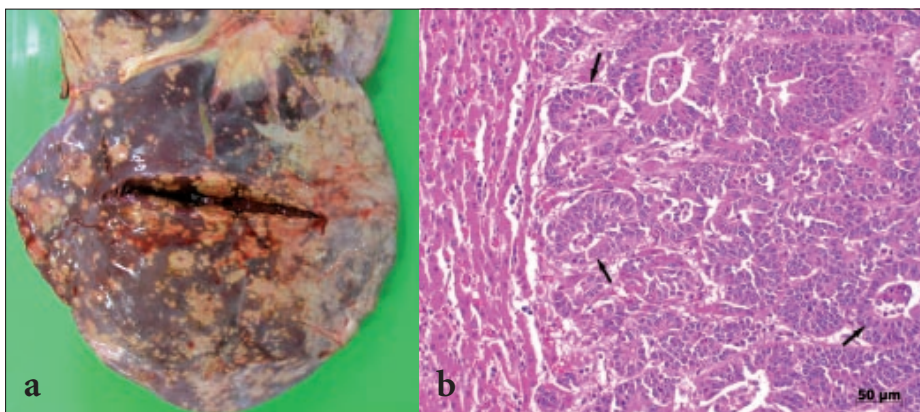


Abbildung 1: Multiple, weisse hervorragende Veränderungen der Leber (a), die zum Teil zentrale Einziehungen aufweisen. Tubuläre Zellstrukturen epithelialen Ursprungs (Pfeile), mit Verdrängung des umliegenden Leberparenchyms (b).

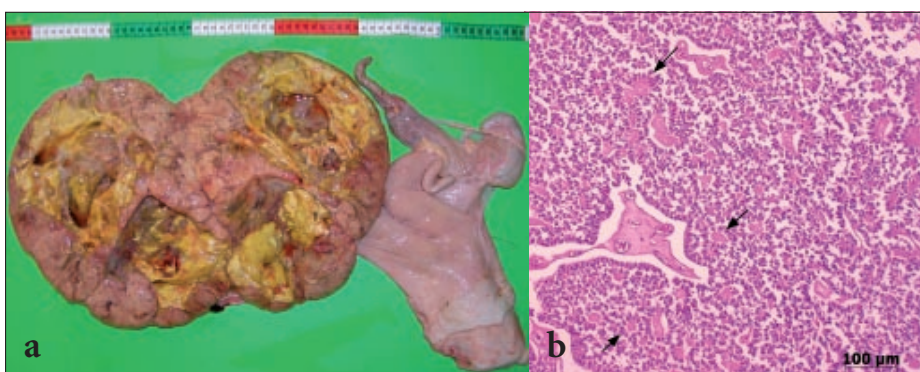


Abbildung 2: Massiv vergrössertes Ovar (a) mit grobhöckeriger Oberfläche und unterschiedlich grossen Kavernen sowie histologisches Bild der Masse (b) mit Call-Exner-Körperchen (Pfeile).

562 Gallengangskarzinom bei einer Kuh

Als Primärtumore der Leber treten sowohl die hepatozellulären Karzinome als auch die seltener vorkommenden Gallengangskarzinome auf (Radostits et al., 2007). Aufgrund der unspezifischen klinischen Anzeichen wird die Erkrankung vorwiegend in der Sektion diagnostiziert. Häufige Symptome sind, wie auch in diesem Fall beschrieben, Durchfall, Inappetenz und Abmagerung (Strafuss et al., 1973). In selteneren Fällen kann es zur Vergrößerung des Leberperkussionsfeldes, Aszites und zum plötzlichen Tod durch Verbluten in die Bauchhöhle kommen (Stöber, 2002). Hohe Aktivitäten von leberspezifischen Enzymen wie der Glutamat-Dehydrogenase und der Sorbit-Dehydrogenase geben einen Anhaltspunkt auf eine vorliegende Leberparenchymerkrankung. Die Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) ist hinweisend auf Veränderungen der Gallengänge (Braun et al., 2005). So konnten auch bei der untersuchten Kuh eine erhöhte γ GT-Aktivität nachgewiesen werden, da bei ihr nahezu alle Gallengänge entartet waren. Die Veränderungen der Leber lassen auf ein fortgeschrittenes Geschehen schliessen, ebenso wie der in der Sektion festgestellte Aszites. Neben der Blutuntersuchung besteht auch die Möglichkeit der Lebersonographie zwischen dem 10. und 12. Interkostalraum. Neoplastisch verändertes Parenchym würde sich als eine vom unveränderten Lebergewebe abgrenzende sehr heterogene, echogene Masse darstellen (Braun et al., 2005). Unter Verwendung der Sonographie bietet die Leberbiopsie ein weiteres Diagnostikum.

In der pathologischen Untersuchung wurden auch Metastasen in den Mediastinallymphknoten und in der Lunge festgestellt. Gallengangsadenokarzinome neigen stark zur Metastasierung und treten häufig nodulär auf (Vitovec et al., 1977; Hermanns, 1999). Differentialdiagnostisch zum Gallengangskarzinom müssen Bauchfellmesotheliome und -tuberkulose in Betracht gezogen werden (Stöber, 2006). Die Ätiologie für die Entartung ist ungeklärt. Auslöser könnten eine chronische Fasciolose, Aflatoxine oder eine als Seneziose bezeichnete Vergiftung mit Pyrrolizidinalkaloiden sein (Warner et al., 1985). Eine mögliche Erklärung für den anhaltenden Durchfall und die Aszites ist eine Hypertonie im Portalveneneinzugsgebiet mit Folge einer Stauungsleber und Stauungskatarrh des Darmes, welche durch die neoplastischen Veränderungen der Leber hervorgerufen werden können.

Wie auch die Gallengangskarzinome ist ein diagnostizierter Ovar tumor häufig ein Zufallsbefund bei der Schlachtung oder der Autopsie. Obwohl die Granulosazelltumoren mit Ausnahme des Hundes bei den Haustieren zu den

häufigsten Eierstockstumoren zählen, sind auch deren Ursachen bis heute nicht geklärt. Kühe im Alter von mehr als 11 Jahren zeigen die höchste Prävalenz, wobei der Tumor überwiegend unilateral auftritt (Perez-Martinez et al., 2004). Die Ovar tumoren können einen Durchmesser von bis zu 60 cm und ein Gewicht von bis zu 30 kg erreichen. Sie sind, wie in diesem Fall, meistens gutartig. Die Granulosazelltumoren sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben und teilweise von fluktuierenden, flüssigkeitsgefüllten Zysten durchsetzt (Weiss et al., 1999). Differentialdiagnostisch müssen die nicht endokrinen Tumoren des Ovars berücksichtigt werden, sowie Hämatoeme, leukotische Neubildungen und Abszesse am Ovar. Wobei häufig erst die histologische Untersuchung nach der Ovariectomie eine endgültige Diagnose liefert (Grunert, 1999). Histologisch sind Call-Exner-Körperchen nachweisbar, welche sich als Hohlräume mit darin enthaltenem eosinophilen Material darstellen. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch die transrektale Palpation und ultrasonographische Untersuchung eines vergrößerten, teilweise fluktuierenden Ovars gestellt werden (Grunert, 1999). Neben der rektalen Exploration geben auch die hormonanalytischen Blutwerte und Verhaltensänderungen der Tiere einen Hinweis auf die Neoplasie. Wie beim Pferd wurden auch bei den Kühen Nymphomanie, Azyklie oder unregelmässige Brunstintervalle beobachtet. Manche zeigten eine Maskulinisierung des Kopfes, Halses und Schulterbereiches (Bosu et al., 1977). Diese Veränderungen sind auf die Produktion von Östrogen, Testosteron und/oder Progesteron der Tumorzellen zurückzuführen (Chopin et al., 2002; Maurice et al., 2005). Durch die Entartung des Gonadenstroma entstehen Granulosazelltumore, die Inhibin sezernieren und dadurch die FSH Freisetzung hemmen können (Aurich et al., 1996). Infolge dessen kann es zu einer Inaktivität des kontralateralen Ovars kommen. Nach chirurgischer Entfernung des neoplastischen Ovars zeigen die Tiere wieder ungestörtes Verhalten und einen normalen Zyklus (Bosu et al., 1977; Brentrup et al., 1992; Chopin et al., 2002). Im Anschluss an eine Ovariectomie des entarteten Eierstocks sind weitere Trächtigkeiten oder eine Embryonengewinnung möglich (Brentrup et al., 1992).

Die zwei beschriebenen tumorösen Veränderungen der Gallengänge und des Ovars stehen onkogenetisch vermutlich nicht miteinander in Verbindung. Das Alter der Kuh könnte sich prädisponierend auf die beiden eher selten und bisher nicht gleichzeitig beschriebenen Entartungen ausgewirkt haben.

Literatur

Aurich J.-E., Ahlers D., Andresen P.: Ovarialtumoren. In: Buia-trik, Band I Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung. Hrsg. E. Grunert, 5. Ed. Schaper-Verlag, Hannover, 1996: 232–233.

Bosu W.-T.-K.: Granulosa-Cell tumor in a cow- clinical, hormonal, and histopathological observations. *Therionology* 1977, 8: 119–128.

Braun U., Nuss K., Soldati G., Ossent P.: Clinical and ultrasono-graphic findings in four cows with liver tumours. *Vet. Rec.* 2005, 157: 482–484.

Brentrup H., Kleinsorgen A.: A case-report of a bovine ovarian tumor-clinical findings and surgical removal. *Tierärztl. Umschau* 1992, 47: 40–42.

Chopin J.-B., Chopin L.-K., Knott L.-M., De Krester D.-M., Dowsett K.-F.: Unusual ovarian activity in a mare preceding the development of an ovarian granulosa cell tumour. *Aust. Vet. J.* 2002, 80: 32–36.

Grunert E.: Ovarialtumoren. In: Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Hrsg. E. Grunert und M. Berchtold, Parey Verlag, Stuttgart, 1999, 135–137.

Hermanns W.: Tumoren der Leber und Gallengänge. In: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Hrsg. E. Dahme und E. Weiss, Enke Verlag, Stuttgart, 1999, 227.

Maurice K.-T.: Diagnosis and surgical removal of a granulosa-theca cell tumor in a mare. *Can. Vet. J.* 2005, 46: 644–646.

Pérez-Martínez C., Durán-Navarrete A.-J., García-Fernández R.-A., Espinosa-Alvarez J., Escudero Díez A., García-Iglesias M.-J.: Biological characterization of ovarian granulosa cell tumours of slaughtered cattle: assessment of cell proliferation and oestrogen receptors. *J. Comp. Pathol.* 2004, 130: 117–23.

Radostits O.-M., Gay C., Blood D.-C., Hinchliff K.-W.: Tumor of the liver. In *Veterinary Medicine. A Textbook of Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. 9th edn. 2000: 395–396.

Stöber M.: Geschwulstkrankheiten von Leber und Gallenblase. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer und M. Stöber, Parey Verlag, Stuttgart 2006, 665.

Strafuss A.-C., Vestweber J.-G., Njoku C.-O., Ivoghli B.: Bile duct carcinoma in cattle: three case reports. *Am. J. Vet. Res.* 1973, 34: 1203–5.

Vítovec J.: Vorkommen und Morphologie des cholangiozellulären Karzinoms bei Kühen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 1977, 90: 11–13.

Warner A.-E., Acland H.-M., Palmer J.-E., Trumbauer W.-K.: Metastasis of bile ductule carcinoma in a cow. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, 187: 177–9.

Weiss E., Käufer-Weiss I.: Tumoren-Weibliche Geschlechtsorgane. In: *Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. Hrsg. E. Dahme und E. Weiss, Enke Verlag, Stuttgart, 1999, 295.

Korrespondenz

Dr. Ulrich Bleul
Klinik für Fortpflanzungsmedizin, Departement für
Nutztiere, Universität Zürich
Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich
E-mail: ubleul@vetclinics.uzh.ch
Fax 044 635 89 04.

Manuskripteingang: 14. Januar 2008
Angenommen: 17. April 2008