

Ultraschallbefunde und Therapie bei einer Kuh mit einem Hämangiosarkom in der Harnblase

U. Braun¹, A. C. Tschuor¹, M. Hilbe², C. E. Lange³, C. Schwarzwald⁴

¹Departement für Nutztiere, ²Institut für Veterinärpathologie, ³Klinik für Kleintiermedizin und ⁴Departement für Pferde der Universität Zürich

Zusammenfassung

In der Arbeit wird eine 4.5 jährige Braunviehkuh mit Hämaturie infolge eines Hämangiosarkoms in der Harnblase beschrieben, welche erfolgreich behandelt wurde und danach noch 15 Monate symptomfrei lebte. Die Kuh zeigte als Hauptbefund eine hochgradige Hämaturie bei ungestörtem Allgemeinbefinden. Bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung war in der Blasenwand eine ca. 1 cm × 1 cm grosse, echogene, unregelmässig geformte Vorwölbung zu sehen. Diese stellte sich endoskopisch als Wucherung mit 0.50 cm Durchmesser dar, aus welcher permanent Blut austrat. Die blutende Stelle wurde zweimal im Abstand von 5 Tagen mit einem Thermocauter verödet, bis kein Blut mehr austrat. Danach zeigte die Kuh keine Symptome mehr und wurde 15 Monate später infolge Infertilität geschlachtet. Die histologische Untersuchung des immer noch vorhandenen Tumors ergab ein Hämangiosarkom.

Schlüsselwörter: Rind, Harnblase, Neoplasie, Hämangiosarkom, Sonographie

Ultrasonographic findings and treatment in a cow with a haemangiosarcoma of the urinary bladder

A 4.5-year-old Swiss Braunvieh cow was presented to the Department of Farm Animals, University of Zurich, because of severe haematuria. All other clinical findings were within normal ranges. Transrectal ultrasonography revealed a 1 cm × 1 cm echogenic, irregularly-shaped, raised mass in the wall of the urinary bladder. Endoscopy identified the mass as a proliferation, approximately 0.5 cm in diameter, which was bleeding continuously. Thermocautery of the bleeding site was carried out twice five days apart via endoscopy. Clinical signs resolved for the remainder of the cow's life; she was slaughtered 15 months later because of infertility. Histological examination of the mass revealed a haemangiosarcoma.

Keywords: cattle, urinary bladder, neoplasia, haemangiosarcoma, ultrasonography

Einleitung

Harnblasentumoren kommen beim Rind nur im Zusammenhang mit langfristigem Verzehr von Adlerfarn gehäuft vor (Radostits et al., 2007 a, b). Die durch Adlerfarn induzierten Tumoren sind epithelialen und/oder mesenchymalen Ursprungs (Carvalho et al., 2006; Balcos et al., 2008). Chemo-angiogene Profile aus Material von bovinen Harnblasentumoren erlauben die Unterscheidung zwischen urothelialen Karzinomen und Hämangiosarkomen (Carvalho et al., 2008). Oft kann aus den Harnblasentumoren Bovines Papillomavirus 2 (BPV-2) isoliert werden (Campo et al., 1992; Yuan et al., 2007; Balcos et al., 2008; Borzacchiello und Roperto, 2008), und es wird vermutet, dass das Papillomavirus eine latente Infektion der Harnblasenschleimhaut induziert und dass

die Karzinogene des Adlerfarns zusammen mit dem Virus die Neoplasie induzieren (Balcos et al., 2008). Andere, vor kurzem, bei je einer Kuh, beschriebene Harnblasentumoren sind Lymphome (Braun et al., 2004), Melanome (Russo et al., 2008) und Glomustumoren (Roperto et al., 2008). Darüber hinaus werden Polypen, Hämangiome, Myxome, Adenome, Sarkome und Karzinome als mögliche Tumoren der Harnblase genannt (Stöber, 2002). In der Arbeit von Dahm und Gschwend (2003) findet sich ein Überblick über die Klassifizierung der Harnblasentumoren durch die World Health Organization (WHO). Klinische Symptome wie Hämaturie und Abmagerung werden meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium manifest. Die Prognose wird bei einem Harnblasentumor als ungünstig und die Therapie als wenig aussichtsreich beurteilt (Stöber, 2002).

Anamnese und klinische Befunde

In der vorliegenden Arbeit wird eine 4.5 jährige Braunviehkuh mit Hämaturie infolge Hämangiosarkoms in der Harnblase beschrieben. Die Kuh stammte aus eigener Nachzucht aus einem Betrieb mit 28 Milchkühen und einer durchschnittlichen Milchleistung von 7200 kg. Die Fütterung bestand aus betriebseigenem Heu, Gras und Kraftfutter. Eine Fütterung mit Adlerfarn wurde vom Besitzer ausgeschlossen. Die Kuh war 5 Monate trächtig und wies seit zwei Monaten eine Hämaturie ohne weitere klinisch abnorme Befunde auf. Eine einwöchige antibiotische Behandlung wegen Verdachts auf Pyelonephritis mit einem Präparat, das Procainpenicillin und Dihydrostreptomycin enthielt (Westocillin, Werner Stricker AG, Zollikofen), war erfolglos gewesen. Die Kuh wurde deshalb zur weiteren Abklärung in die Klinik eingeliefert.



Das Allgemeinbefinden war ungestört, und der Nährzustand war gut. Die rektale Temperatur betrug 38.8 °C, die Herzfrequenz 80 Schläge und die Atemfrequenz 28 Atemzüge pro Minute. Der Harn war rosarot und leicht trüb, und er enthielt Blutkoagula (Abb. 1). Sein pH-Wert betrug 9.0, und mittels Streifen-tests (Combur⁹-Test, Roche, Basel) wurden + + + Blut und + Eiweiss nachgewiesen. An den übrigen Organsystemen konnten keine abnormen Befunde erhoben werden.

Abbildung 1: Blutiger Harn mit Blutkoagulum einer Kuh mit Hämangiosarkom in der Harnblase.

Laboranalysen

Die hämatologische und biochemische Untersuchung einer Blutprobe, die Bestimmung der Thrombozytenzahl, die venöse Blutgasanalyse und die Bestimmung der Gerinnungsparameter Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit ergaben als abnorme Befunde eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämatokrit von 22% (normal 30–33%), einem erniedrigten Hämoglobin von 7.7 g/dl (normal 8–12 g/dl) und einer verminderten Erythrozytenzahl von $4.6 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut (normal $5-8 \times 10^6/\mu\text{l}$).

Sonographie und Zystoskopie

Bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung von linker Niere und Harnblase mit einem 7.5-MHz-Linearschall-

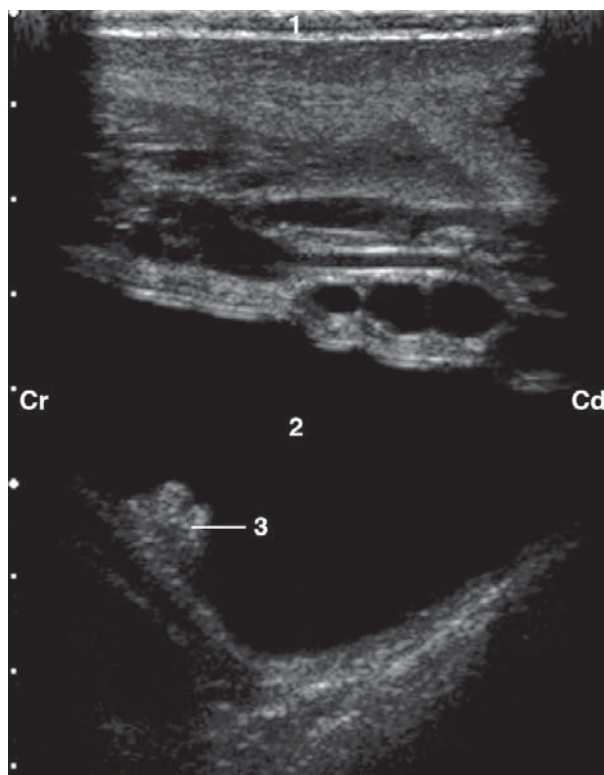


Abbildung 2: Sonogramm der Harnblase einer Kuh mit Hämangiosarkom in der Harnblase. Die Untersuchung erfolgte transrektal mit einem 7.5 MHz-Linearschallkopf. An der ventralen Harnblasenwand ist eine echogene Vorwölbung ins Lumeninnere zu sehen, bei welcher es sich um die Neoplasie handelt. 1 Rektum, 2 Harnblase, 3 Tumor, Cr Cranial, Cd Caudal.



Abbildung 3: Zystoskopie bei einer Kuh mit Hämangiosarkom in der Harnblase. Die Aufnahme erfolgte nach der Blutstillung und anschliessender Spülung mit NaCl-Lösung. Der Tumor ist rundlich und weist eine braun-rote Farbe auf.

492 Fallbericht

kopf (Braun, 1993) war im mittleren Bereich der ventralen Blasenwand eine ca. 1 cm × 1 cm grosse, echogene, unregelmässig geformte Vorwölbung zu sehen (Abb. 2). Die Blasenwand war nicht verdickt. Der Harn erschien echoarm. Die sonographische Untersuchung der rechten Niere von der rechten Flanke aus (Braun, 1991) war unauffällig. Die Zystoskopie (Videoendoskop GIF-160, 0.86 cm Durchmesser, Olympus) ergab an mehreren Stellen varizenartige, von der Blasenwand abgehende, Gefässbündel mit einem Durchmesser von ca. 0.10 cm. Die sonographisch bereits sichtbare Vorwölbung an der ventralen Blasenwand stellte sich endoskopisch als Wucherung mit einem Durchmesser von ca. 0.50 cm dar, aus welcher permanent Blut austrat (Abb. 3). Entsprechend war der Harn blutig verändert und enthielt Blutkoagula. Aus beiden Uretermündungen tropfte makroskopisch unveränderter Harn in die Harnblase. Die blutende Stelle wurde transendoskopisch mit einem Thermocauter (ERBE ICC 350, ERBE Swiss AG, Winterthur, Schweiz) verödet, bis sie nicht mehr blutete. An den folgenden 4 Tagen war der Harn makroskopisch unauffällig. Fünf Tage post operationem war der Harn bei ungestörtem Allgemeinbefinden, unveränderter Fresslust und guter Milchleistung der Kuh erneut blutig verändert. Die blutende Stelle in der Harnblase wurde deshalb noch einmal verödet und die Kuh wurde nach weiteren fünf Tagen nach Hause entlassen. Das Allgemeinbefinden und die makroskopische Harnbeschaffenheit waren danach stets normal. 15 Monate später wurde die Kuh wegen Infertilität geschlachtet, und die Harnblase wurde pathologisch-anatomisch untersucht.

Pathologisch-anatomische Befunde

Auf der Harnblasenschleimhaut waren mehrere runde, erhabene, scharf begrenzte, rötliche Knötchen mit einem Durchmesser von 0.30 bis 0.50 cm zu sehen. Ein weiterer Knoten, mit einem Durchmesser von ca. 2.50 cm war blumenkohlähnlich aufgebaut und schwarz-rot marmoriert (Abb. 4). Die histologische Untersuchung des grossen Knotens ergab ein subepithelial bis in die Muskularis reichendes Proliferat, schlecht umschrieben und infiltrativ wachsend, bestehend aus spindeligen Zellen, stellenweise Stränge bildend, mit mässiger Polymorphie und seltenen mitotischen Figuren, welche von zahlreichen kleineren Gefässen durchsetzt waren (interpretiert als Hämangiosarkom, Abb. 5). Die Knötchen erwiesen sich als Proliferate aus blutgefüllten, unterschiedlich grossen Kavernen, die von hochdifferenzierten Endothelzellen umgeben waren (multiple Hämangiome vom kavernösem Typ), und aus stark dilatierten Gefässen. Zur weiteren Abklärung wurden eine Faktor VIII-Färbung für Endothelzellen und eine Vimentinfärbung für mesenchymale Zellen durchgeführt. Die spindeligen Zellen waren stark positiv in der Vimentinfärbung und zahlreiche Endothelzellen waren positiv in der Faktor VIII-Färbung (sowohl im Hämangiom wie auch im Hämangiosarkom). Aufgrund



Abbildung 4: Sektionsbild der Harnblase einer Kuh mit Hämangiosarkom in der Harnblase. Der Tumor ist gefurcht und weist eine blutige Oberfläche auf. In der Umgebung sind multiple blutige Inbibitionen, zum Teil auch blutige Vorwölbungen sichtbar, bei denen es sich um Hämangiome und Teleangiectasien handelt.

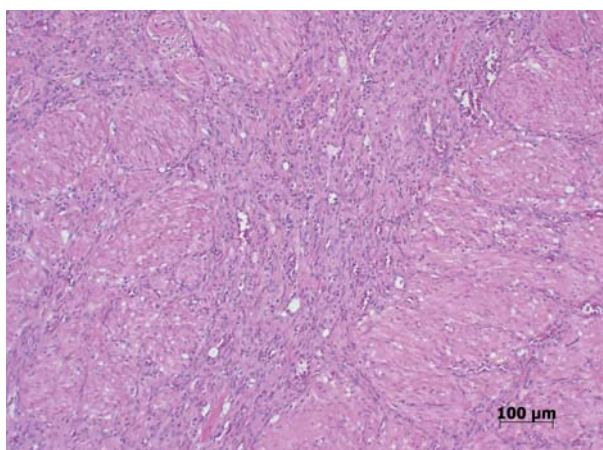


Abbildung 5: Histologische Untersuchung: Infiltrativ wachsendes Proliferat im Bereich der Blasenmuskulatur, bestehend aus spindeligen Zellen und zahlreichen kleineren Gefässen. 10 × Vergrößerung, HE-Färbung.

sämtlicher Befunde wurde die Diagnose Hämangiosarkom der Harnblase gestellt. Sowohl die Hämangiome als auch das Hämangiosarkom waren in der Blase zu finden. Das Tumorgewebe wurde zusätzlich mittels PCR auf Papillomavirus-DNA untersucht, wozu die Primerkombinationen CP4/CP5 (Iftner et al., 2003), PPF1/CP5 (Iftner et al., 2003) und Fap59/Fap64 (Forslund et al., 1999) Verwendung fanden; zudem diente eine PCR zum Nachweis genomischer DNA als Probenqualitätskontrolle. Es konnte bei dieser Untersuchung keine BPV-DNA nachgewiesen werden.

Diskussion

Klinisch stand die Hämaturie, das Hauptsymptom von Kühen mit Harnblasentumor (Stöber, 2002), im Vorder-

grund der Symptomatik. Im Gegensatz zur chronischen Adlerfarnvergiftung zeigte die Kuh jedoch weder Abmagerung noch Schwäche, wie dies bei dieser Erkrankung typisch ist (Radostits et al., 2007b). Bei chronischer Adlerfarnvergiftung ist der Verlauf zudem progredient, während unsere Kuh nach der Therapie für den Besitzer klinisch gesund war und schliesslich wegen Infertilität geschlachtet wurde. Bemerkenswert ist, dass die Krankheit offenbar ohne klinische Symptome weiter fortschritt, da die Tumore bei der Schlachtung multipel vorlagen. Hilfreich bei der Diagnostik waren die sonographische und endoskopische Untersuchung der Harnblase. Bei der sonographischen Untersuchung stand die lokale Veränderung im Vordergrund, welche dem Tumor entsprach. Die Hämangiome und Teleangiektasien waren sonographisch ihrer geringen Grösse wegen nicht sichtbar. Eventuell waren sie auch erst später entstanden. Bei Kühen mit chronischer Adlerfarnvergiftung und Hämaturie wurde über eine deutliche Verdickung der Blasenwand von über 4 mm (normal weniger als 2 mm) und über unregelmässige, in das Blasenlumen hineinragende Veränderungen berichtet (Hoque et al., 2002). Bei einer weiteren Kuh mit Adlerfarnvergiftung war ein Blutkoagulum zu sehen, welches die Harnblase fast vollständig ausfüllte (Braun, 1997). Die Zystoskopie bestätigte den sonographischen Verdacht

einer lokalen tumorösen Erkrankung. Mit ihr konnte zudem ausgeschlossen werden, dass das Blut aus den Nieren stammte, da aus beiden Ureteren normaler Harn in die Harnblase tropfte. Beide Methoden sind hervorragend geeignet, um pathologische Veränderungen im Harnapparat näher zu beschreiben. So waren sonographisch bei einer Kuh mit Kolik infolge eines malignen Lymphoms in der Harnblase vergrösserte Nieren, links mit dilatiertem Sinus renalis und dilatierten Markpyramiden, und endoskopisch das maligne Lymphom zu sehen, welches die Uretermündungen obstruierte und zum Rückstau in die Nieren und zur Kolik geführt hatte (Braun et al., 2004). Auch bei einer Kuh mit Blasenruptur infolge nekrotisierender Zystitis erwies sich die kombinierte Anwendung von Sonographie und Endoskopie als diagnostisch wertvoll (Braun et al., 2007).

Sehr erfreulich war, dass die Blutung nach zweimaligem chirurgischem Eingriff gestillt werden konnte und dass die Kuh danach noch über ein Jahr klinisch gesund war. In einem ähnlichen Fall eines Harnblasen-Übergangsepithelpapilloms bei einem Rind wurde erstmals eine Laserablation des Tumors durchgeführt (Step et al., 2000). Das Tier musste jedoch nach zweimaligem Eingriff wegen Verschlechterung des Zustands euthanasiert werden.

Literatur

Balcos, L. G. F., G. Borzacchiello, V. Russo, O. Popescu, S. Roperto, F. Roperto: Association of bovine papillomavirus type-2 and urinary bladder tumours in cattle from Romania. *Res. Vet. Sci.* 2008, 85: 145–148.

Borzacchiello, G., F. Roperto: Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. *Vet. Res.* 2008, 39: 45.

Braun, U.: Ultrasonographic examination of the right kidney in cows. *Amer. J. Vet. Res.* 1991, 52: 1933–1939.

Braun, U.: Ultrasonography of the left kidney, the urinary bladder, and the urethra in cows. *J. Vet. Med. A* 1993, 40: 1–9.

Braun, U.: Erkrankungen der Harnblase. In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik beim Rind. Parey Buchverlag, Berlin, 1997, 160–162.

Braun, U., M. Rütten, R. Högger, S. Germann, K. Nuss: Colic in a cow caused by lymphoma of the urinary bladder. *Vet. Rec.* 2004, 155: 777–778.

Braun, U., U. Wetli, B. Bryce, A. Tschuor, M. Wirz, M. Wehrli Eser: Clinical, ultrasonographic and endoscopic findings in a cow with bladder rupture caused by suppurative necrotising cystitis. *Vet. Rec.* 2007, 161: 700–702.

Campo, M. S., W. F. H. Jarrett, R. Barron, B. W. O'Neil, K. T. Smith: Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. *Cancer Res.* 1992, 52: 6898–6904.

Carvalho, T., C. Pinto, M. C. Peleteiro: Urinary bladder lesions in bovine enzootic haematuria. *J. Comp. Pathol.* 2006, 134: 336–346.

Carvalho, T., A. P. Elias, T. Nunes, M. C. Peleteiro, S. Dias: Chemo-angiogenic profile of bovine urinary bladder tumors distinguishes urothelial carcinomas from hemangiosarcomas. *Vet. Immunol. and Immunopathol.* 2008, 121: 344–358.

Dahm, P., J. E. Gschwend: Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: A review. *European Urology* 2003, 44: 672–681.

Forslund, O., A. Antonsson, P. Nordin, B. Stenquist, B. G. Hansson: A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J. Gen. Virol.* 1999, 80: 2437–2743.

Hoque, M., R. Somvanshi, G. R. Singh, I. V. Mogha: Ultrasonographic evaluation of urinary bladder in normal, fern fed and enzootic bovine haematuria-affected cattle. *J. Vet. Med. A* 2002, 49: 403–407.

494 Fallbericht

Iftner, A., S. J. Klug, C. Garbe, A. Blum, A. Stancu, S. P. Wilczynski, T. Iftner: The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res.* 2003, 63: 7515–7519.

Radostits, O. M., C. C. Gay, K. W. Hinchcliff, P. D. Constable: Urinary bladder neoplasms. In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats.* 10th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007a, 571.

Radostits, O. M., C. C. Gay, K. W. Hinchcliff, P. D. Constable: Bovine enzootic hematuria. In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats.* 10th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007b, 1876–1877.

Roperto, S., G. Borzacchiello, R. Brun, A. Perillo, V. Russo, C. Urraro, F. Roperto: Multiple glomus tumors of the urinary bladder in a cow associated with bovine papillomavirus type 2 (BPV-2) infection. *Vet. Pathol.* 2008, 45: 39–42.

Russo, V., G. Borzacchiello, R. Brun, M. D'Ischia, A. Napolitano, O. Paciello, L. Panzella, F. Roperto, C. Urraro, S. Roperto: Melanosis of the urinary bladder in a cow. *Vet. Pathol.* 2008, 45: 46–50.

Step, D. L., R. N. Streeter, A. W. Confer, J. G. Kirkpatrick, J. P. Sundberg, C. S. Arnold, K. E. Bartels: Urinary bladder transitional cell papilloma in a shorthorn heifer. *Can. Vet. J.* 2000, 41: 794–797.

Stöber, M.: Tumorkrankheiten von Harnleiter, Harnblase und Harnröhre. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.* 4th edn. Eds. G. Dirksen, H. D. Gründer, M. Stöber. Pareybuchverlag, Berlin, 2002, 736.

Yuan, Z., A. Gallagher, E. A. Gault, M. S. Campo, L. Nasir: Bovine papillomavirus infection in equine sarcoids and in bovine bladder cancers. *Vet. J.* 2007, 174: 599–604.

Korrespondenz

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

Manuskripteingang: 18. Dezember 2008

Angenommen: 18. März 2009