

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer¹, D. Zoller², S. Huber¹, J. Ruf-Ritz³, P. Grest⁴, C. Gurtner⁵, G. Hirsbrunner¹

¹Wiederkäuferklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz; ²Klinik für Reproduktionsmedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz; ³Praxis Viehdoktor Zürcher Unterland AG, Hüntwangen, Schweiz; ⁴Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz; ⁵Institut für Tierpathologie, Department of Infectious Diseases and Pathobiology (DIP), Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz

Zusammenfassung

Fünf Fälle von Ovarialtumoren (Granulosazelltumoren) beim Rind wurden im Rahmen einer Zusammenarbeit der Wiederkäuferkliniken Zürich und Bern aufgearbeitet. Ziel dieser Arbeit war es, die Unterschiedlichkeit der Fälle und die möglichen Verlaufsformen zusammenzufassen und den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten einen Überblick über Abklärungs- und Behandlungsmöglichkeiten zu bieten. Fall 1 zeigt die Möglichkeit des bilateralen Auftretens mit Entwicklung von Malignität inklusive Metastasenbildung auf. Die Hauptsymptome bei Fall 2 sind die Anbildung des Euters bei einem juvenilen Tier, sowie das Auftreten deutlicher Verhaltensveränderungen, sehr wahrscheinlich aufgrund von Störungen des Hormonhaushalts. Die Fälle 3, 4 und 5 mündeten in eine operative Therapie, wobei bei Fall 4 die Reproduktionsleistung des Tieres mit fünf nachfolgenden Trächtigkeiten wiederhergestellt werden konnte. Die initiale Verdachtsdiagnose kann meist mittels rektaler sonographischer Untersuchung der Ovarien gestellt und durch die Bestimmung von Anti-Müller-Hormon (AMH) im Serum gesichert werden. Die Entscheidung zum weiteren Vorgehen sollte zügig erfolgen, da eine chirurgische Entfernung des veränderten Ovars mit nachfolgender Wiederaufnahme der Reproduktionstätigkeit im Idealfall möglich ist. Der Grössenzuwachs des Tumors/der Tumore und eine mögliche Malignität bzw. Metastasenbildung können zu gravierenden Gesundheitsproblemen führen und auch eine Verwertung des Tierkörpers als Lebensmittel verunmöglichen.

Schlüsselwörter: Rind, Fruchtbarkeit, Ovarien, Granulosazelltumor

Five case reports on granulosa cell tumors in cattle with practical information on diagnosis and possible progression

Five cases of ovarian tumors (granulosa cell tumors) in cattle are presented from the patient load of the Vetsuisse University of Zurich and Bern. The aim of this work was to demonstrate the variable development of the illness and to indicate diagnostic and therapeutic possibilities to the practicing veterinarians. Case 1 shows bilateral appearance and the development of malignancy and metastases. The main symptoms in case 2 were the development of the mammary gland in a juvenile animal and the behavior modification due to a hormonal imbalance. The cases 3, 4 and 5 underwent surgery, case 4 restarted reproductive activity resulting in five subsequent pregnancies. The initial presumption is a result of a gynecological including ultrasonographic examination and can be verified by the analysis of Müllerian Inhibiting Hormone in serum. The decision to perform surgery should be done rapidly, as normal fertility can be achieved if the tumor is located unilaterally. Tumor growth and potential malignancy can provoke fatal health issues and also make it impossible to use meat of these animals for consumption.

Key words: Cattle, Fertility, Ovaries, Granulosa cell tumor

<https://doi.org/10.17236/sat00420>

Eingereicht: 17.09.2023
Angenommen: 13.01.2024

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Einleitung

Tumorerkrankungen bei Rindern sind selten, unter anderem bedingt durch die eher kurze Lebensdauer von Nutztieren. Bei einer Verdachtsdiagnose, beziehungsweise Bestätigung einer tumorösen Veränderung wird das betroffene Tier aus wirtschaftlichen Gründen nicht selten direkt der Tötung, oder wenn noch möglich, der Schlachtung zugeführt. Dadurch sind bei Rindern oft auch die Informationen über Dignität oder Malignität, den Verlauf der Erkrankung, beziehungsweise Therapie und Therapieerfolg unvollständig oder fehlend. Granulosazellumoren (GZT) wurden in einer spanischen Studie bei 0,74 % von 1489 Schlachttieren gefunden.¹⁴ Sie werden als die am häufigsten diagnostizierten Ovarialtumore beim Rind beschrieben, sind mit einer Häufigkeit von 0,5 % trotzdem selten.¹⁵ Die vorliegende Arbeit über GZT entstand in Zusammenarbeit der Vetsuisse Fakultäten Zürich und Bern und umfasst fünf Fallberichte bei Rindern bzw. Kühen. Die Verschiedenartigkeit der Fälle ermöglicht es, der praktizierenden Tierärzteschaft einen Überblick über die Diagnostikmöglichkeiten und Krankheitsverläufe zu geben. Einer der Fälle bestätigt den bereits publizierten Hinweis, dass Malignität beziehungsweise Metastasenbildung möglich sind. Ein anderer Fall zeigt auf, dass eine erfolgreiche chirurgische Behandlung zu nachfolgender Wiederaufnahme der Reproduktion führen kann. Auf den Nutzen des Nachweises von Anti-Müller-Hormon (AMH) zur Festigung der Verdachtsdiagnose nach Untersuchung des Geschlechtsapparates mittels sonographischer Untersuchung wird hingewiesen. Eine gründliche initiale



Abbildung 1: Fall 1. Adspektion eines 1,5-jährigen Red Holstein x Simmental Kreuzungsrind mit makrozystischen Granulosazellumoren beidseits auf den Ovarien: man beachte die Euteranbildung und den männlichen Habitus des Rindes

und rasch eingeleitete weiterführende Untersuchung beim Verdacht auf einen GZT dient dem frühen Entscheid zwischen chirurgischer Therapie, Schlachtung (mit Hinweis auf fragwürdige Genusstauglichkeit) bzw. Tötung.

Fallberichte

In der Tabelle 1 werden Alter, Rasse, Anamnese, Verhalten, Untersuchungen, Therapie und weiterer Verlauf summarisch dargestellt. Die Partikularität des jeweiligen Falles ist dem Text zu entnehmen.

Fall 1

Ein 1,5-jähriges Red Holstein x Simmental Kreuzungsrind wurde auf dem Heimbetrieb für eine Trächtigkeitsuntersuchung vorgestellt. Diese wurde per Rektaluntersuchung und mittels Ultraschallgerät mit Linearsonde (Draminski iScan Prestige, 7,5 MHz Linearsonde) ausgeführt und ergab einen negativen Befund, also keine Trächtigkeit. Beide Ovarien waren vergrößert (6,5 × 4,5 × 4 cm) und wiesen eine kavernöse Innenstruktur auf. Äusserlich erinnerte das Rind eher an ein männliches Tier, wies eine Ödematisierung der Genitalgegend auf, und die Anbildung des Euters hatte trotz fehlender Gravidität begonnen (Abbildung 1). Zur weiteren Abklärung wurde das Rind an die Wiederkäuferklinik Bern überwiesen. Bei der Eintrittsuntersuchung wurden folgende Befunde erhoben: Obesitas (769 kg), Fettpolster im Nackenbereich, deutliche Euteranbildung mit Sekretbildung an allen vier Vierteln. Die Vulva war ödematisiert, die Beckenbänder eingefallen. Anlässlich der gynäkologischen Untersuchung konnten die beiden Ovarien nicht mehr solitär abgegrenzt und einer Seite zugeordnet werden. Im sonographischen Bild (Esaote MyLab™ One Vet, 6 MHz Linearsonde) zeigten sich wiederum anechogene Kavernen von 1 cm Durchmesser. Die Verdachtsdiagnose GZT wurde klinisch, sonographisch und aufgrund des erhöhten AMH-Serumspiegels (>150 pmol/l entsprechend >21 ng/ml, Tabelle 1) als bestätigt erachtet. Da die Veränderung nicht mehr eindeutig einer Seite zuzuordnen war und auch anamnestisch beide Ovarien betroffen waren, wurde von einem chirurgischen Eingriff abgeraten und die Schlachtung des Tieres empfohlen (mit Hinweis auf fragliche Bankwürdigkeit). Die Besitzerin konnte sich jedoch nicht dazu entschliessen und behielt das Rind zusammen mit den jüngeren Aufzuchtieren auf der Weide. Es zeigte 8 Monate später perakut Koliksymptome. Das Rind wurde daraufhin umgehend in einem lokalen Schlachthof getötet. Durch die schlachtungsbedingte Position (Aufhängen) entsprach die folgende Beurteilung nicht einer klassischen pathologischen Untersuchung. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fiel das rechte Ovar vor: Grösse ca. 30 × 40 × 15 cm, multizystisch, teilweise durchsetzt von Hämorrhagien (Abbildung 2). Palpatorisch war es von glatter Oberfläche und derbelastisch in der Konsistenz. Die Abgrenzung zum Corpus uteri war intakt. Das linke Ovar war etwa 25 × 20 × 15 cm gross, von

Tabelle 1: Fünf summarisch dargestellte Fälle von Granulosazelltumoren beim Rind.

Fall-Nr.	Alter (Jahre), Rasse	Anamnese, Verhalten	Untersuchungsbefunde	Therapie	Histopathologische Untersuchung	Weiterer Verlauf
1	1,5 J, RH x Si	Anamnestisch regelmässige Brunst; Virilisierung, Aufeutern, Ödematisierung äusseres Genitale	Ultraschall: beide Ovarien ca. 6,5 x 4,5 x 4 cm, kavernös Labor: Progesteron Serum 1,03 ng/ml Oestradiol Serum 101 pmol/l AMH Serum >150 pmol/l	Keine gewünscht	Infiltrative, nicht bekapselte, zellreiche Masse (kuboidale bis polygonale Zellen, in myxoides, basophiles Stroma eingebettet); Anisozytose und Anisokaryose hochgradig. Bis zu 8 Mitosen / Gesichtsfeld (400er Vergrößerung). Multifokal ausgedehnte Bereiche mit Nekrosen und Hämorrhagien.	8 Monate nach Erstuntersuchung Schlachtung extremis; nicht bankwürdig, Metastasen.
2	1,3 J, HF	Anamnestisch keine Brunst; Euteranbildung; Virilisierung (als Suchbulle eingesetzt)	Ultraschall: rechtes Ovar 5 x 5 x 5 cm, dann Wachstum innert 3 Mte bis 18 x 14 x 12 cm	Keine gewünscht	Anschnitte von Eileiter und Uterus unauffällig. Die Präparate des rechten Ovars wiesen grosse Mengen von Granulosazellen auf (Abb. 6 + 7).	Schlachtung aufgrund zunehmend "bulligen" Verhaltens
3	6 J, Eringer	unspezifisch	Ultraschall: rechtes Ovar 18 x 20 x 9 cm Labor: Progesteron Serum: 0,7 ng/ml Oestradiol Serum: 52 pg/ml, Testosteron Serum: 0,4 ng/ml	Laparotomie und einseitige Ovarrektomie	Mitoseindex betrug 1–2 Mitosen / Gesichtsfeld (400er Vergrößerung). Dignität geringgradig maligne, die Metastasierungsgefahr gering, Rezidivgefahr als nicht vorhanden eingeschätzt.	10 Monate nach Entlassung Schlachtung (Akonzeption)
4	6 J, RH	unspezifisch	Ultraschall: linkes Ovar 9 x 7 x 5 cm	Laparotomie und einseitige Ovarrektomie	Mitoseindex unter 1 / Gesichtsfeld (400er Vergrößerung). Dignität geringgradig maligne, die Metastasierungsgefahr gering, Rezidivgefahr als nicht vorhanden eingeschätzt.	Nächste Abkalbung 11 Monate post op; 4 weitere Abkalbungen
5	21 J, Brauvieh	Aufeutern	Ultraschall: rechtes Ovar 50 x 50 x 60 cm	Laparotomie und einseitige Ovarrektomie	Multinoduläres, zellreiches Proliferat aus zylindrischen bis polygonalen Zellen, solide Nester und Stränge bildend, zystische Strukturen von kollagenreichen fibrovaskulären Stroma umgeben. Wenige bis mässig viele Mitosen.	Exitus 9 Monate post op (Ursache unbekannt)

RH (Red Holstein), HF (Holstein Friesian), Si (Simmentaler); Progesteron Referenzwert > 1 ng/ml luteale Aktivität (Labor Zentral, Geuensee); Oestradiol Referenzwert brünstiges Tier maximal 55,1 pmol/l (Labor Zentral, Geuensee); AMH – Referenzwert < 2,57 pmol/l¹⁶; Testosteron Referenzwert bei Eringern 0,12–0,29 ng/ml¹⁶

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

hellem, bindegewebsähnlichem Gewebe durchsetzt, weniger formdefiniert als das rechte Ovar und weicher in der Konsistenz. Zudem waren, wie beim rechten Ovar, Hämorrhagien in der Schnittfläche sichtbar. Während das rechte Ovar frei und gegen kranioventral in die Bauchhöhle ziehend war, lag das linke Ovar dorsal des Corpus uteri und hatte dieses bindegewebeartig umwachsen. Es bestanden zudem Verklebungen und Verwachsungen mit dem Peritoneum der dorsokaudalen Abdominalhöhle. Zusätzlich konnten am Peritoneum und am Zwerchfell disseminiert helle, mässig begrenzte Zubildungen von etwa 1–15 cm Durchmesser festgestellt werden, teilweise solitär, teilweise konfluierend, elastisch und gummiartig in der Konsistenz.

Von beiden Ovarien und von den vermuteten Metastasen wurden Proben für die pathologische Untersuchung entnommen: jeweils eine Nativprobe und eine Probe in Formalinfixation (10% Formalinlösung) von derselben Stelle. In der histopathologischen Untersuchung wurde ein makrozystischer GZT mit ausgedehnten Nekrosen und Hämorrhagien diagnostiziert. Bei den Zubildungen auf dem Peritoneum und Zwerchfell handelte es sich um Metastasen des GZT. Aufgrund der vorgefundenen Befunde war der Tierkörper nicht bankwürdig und wurde entsorgt.

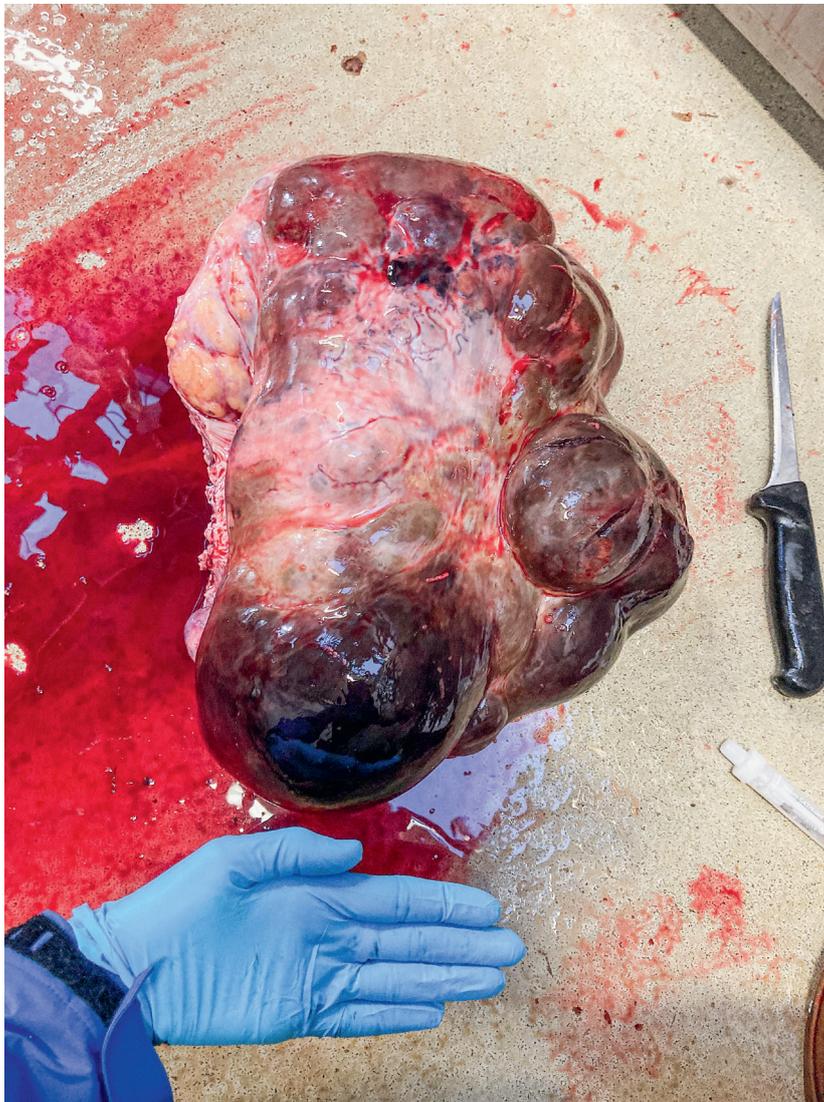


Abbildung 2: Fall 1. Deutlich vergrössertes rechtes Ovar nach Schlachtung bei einem 1,5-jährigen Red Holstein x Simmental Kreuzungsrind mit makrozystischen Granulosazelltumoren (Hand und Messer zum Grössenvergleich).

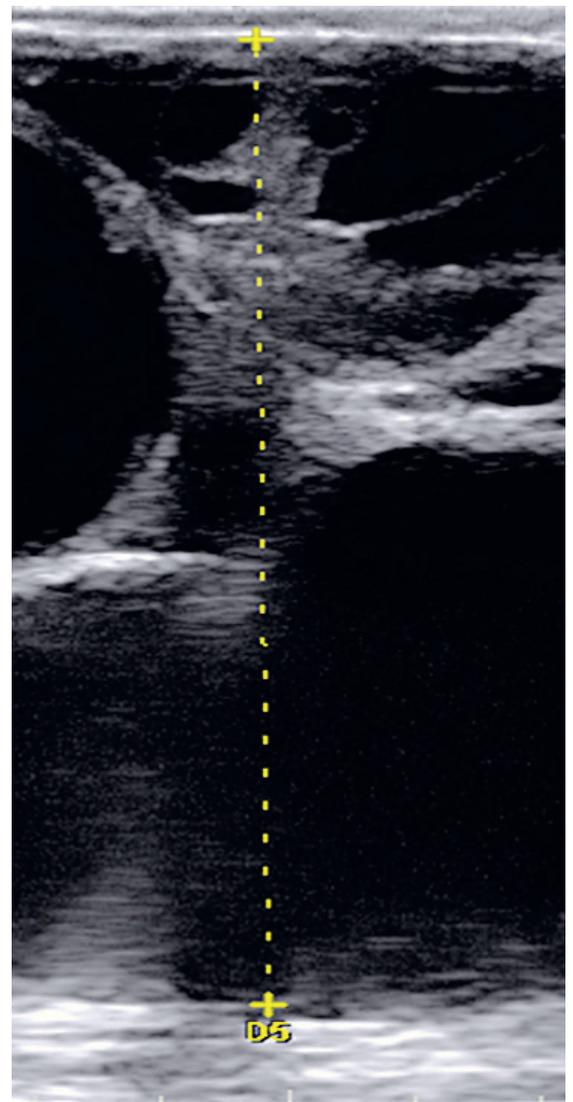


Abbildung 3: Fall 2. Ultrasonographisches Bild des rechten Ovars, Durchmesser (gelbe, unterbrochene Linie) 12,7 cm, bei einem 15 Monate alten Holstein Friesian Rind mit Granulosazelltumor.

Fall 2

Ein 15 Monate altes Holstein Friesian Rind wurde der Ambulanz der Universität Zürich bei einem Betriebsbesuch für eine gynäkologische Untersuchung vorgestellt. Bis zu diesem Zeitpunkt war bei diesem Rind noch keine Brunst beobachtet worden. Die durchgeführte rektale Untersuchung ergab den Verdacht einer Follikel-Theka-Zyste auf dem rechten Ovar mit einem Durchmesser von 5 cm. Das linke Ovar war klein und ohne Funktionsgebilde. Eine Behandlung mit Gonadorelin (0,1 mg i.m., Fertagyl®, MSD Animal Health GmbH) führte nicht zur Luteinisierung, das Gebilde vergrößerte sich innerhalb von 14 Tagen auf 10 cm im Durchmesser. Die Innenstruktur war sonographisch bienenwabenähn-

lich, die Waben enthielten anechogene Flüssigkeit (Esaote MyLabTM One Vet, 6 MHz Linearsonde). Aus diesem Grund wurde die Verdachtsdiagnose einer Follikel-Theka-Zyste in Frage gestellt. Bei der nächstfolgenden Untersuchung (8 Wochen nach Erstuntersuchung) hatte das rechte Ovar bereits einen Durchmesser von ca. 15 cm erreicht und war nach kranial nicht mehr vollständig umfassbar. Im sonographischen Bild war die Struktur unverändert bienenwabenartig mit anechogener Flüssigkeit innerhalb der Kammern (Abbildung 3). Das linke Ovar war immer noch ohne Funktionsgebilde. Zusätzlich hatte bei diesem Rind ebenfalls die Euteranbildung eingesetzt (Abbildung 4), und es zeigte zunehmend das Verhalten eines Bullen, weshalb der Besitzer es

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.



Abbildung 4: Fall 2. Euter in Anbildung des 15 Monate alten Holstein Friesian Rindes mit Granulosazelltumor.

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

als «Suchstier» einsetzte. Als das bullenartige Benehmen dann derart ausgeprägt wurde, dass zwei Rinder verletzt wurden, fiel der Entscheid zur Ausmerzung, nach vorgängiger eingehender Untersuchung an der Wiederkäuerklinik Zürich (13 Wochen nach Erstuntersuchung). Die Allgemeinuntersuchung war unauffällig. Von rektal war der Uterus unter der Hand versammelbar, symmetrisch und von derber Konsistenz. Das linke Ovar war unverändert ohne Funktionskörper, das rechte Ovar lag kranial des knöchernen Beckenrandes und schien im Durchmesser nochmals zugenommen zu haben. Manuell war die kaudale Kontur erreichbar, diese war palpatorisch prall und höckerig. Das Euter befand sich in Anbildung, wobei aus den stärker vergrößerten Vierteln vorne rechts und hinten links wässrig-milchiges Sekret gemolken werden konnte. Das Rind wurde geschlachtet und die inneren Organe wurden im Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich untersucht, wobei abgesehen vom rechten Ovar keine Veränderungen vorhanden waren. Das rechte Ovar war vergrößert (etwa 18 × 14 × 12 cm), mit glatter, grobknotiger Oberfläche und fluktuierender Konsistenz. Nach Aufschneiden zeigten sich multiple, unterschiedlich grosse Zysten (die grösste 8 cm im Durchmesser), die mit gelblicher bis rötlicher, klarer Flüssigkeit gefüllt waren (Abbildung 5). Die histopathologische Untersuchung des vergrößerten Ovars führte zu der Diagnose eines GZT (Abbildung 6).

Fall 3

Eine 6 Jahre alte Kuh der Rasse Eringer wurde aufgrund des Rektalbefundes eines vergrößerten rechten Ovars und damit Verdacht eines einseitigen Ovarialtumors von einer Privatpraxis an die Wiederkäuerklinik Bern überwiesen. Bei der Eintrittsuntersuchung zeigte die Kuh einen ungestörten Allgemeinzustand, ihr Verhalten war unauffällig. Der Uterus war gegen kranial schlecht abgrenzbar und zog in die Tiefe. Das rechte Ovar hatte eine Grösse von 18 × 20 × 9 cm und war im sonographischen Bild (Esaote MyLab™ One Vet, 6 MHz Linearsonde) durchsetzt mit zahlreichen, unterschiedlich grossen, dünnwandigen, anechogenen Kavernen. Das linke Ovar war klein und ohne Funktionskörper. Aufgrund der unilateralen Veränderung wurde eine einseitige Ovariectomie mittels Laparotomie von der rechten Seite durchgeführt. Es wurden zwei Durchstichligaturen mit Catgut plain Metric7-USP3 gesetzt und der Tumor mittels eines Ketten-Écraseurs über eine Dauer von zwei Minuten abgesetzt. Dabei entstand eine Blutung aus dem Mesovar, die mittels einer weiteren Ligatur gestillt werden konnte. Zwei Wochen nach dem Eingriff wurde die Kuh in gutem Allgemeinzustand entlassen. Sie wurde jedoch nicht mehr trächtig und wurde 10 Monate nach Entlassung geschlachtet. In der histopathologischen Untersuchung des entfernten Ovars wurde ein GZT diagnostiziert.



Abbildung 5: Fall 2. Rechtes Ovar mit angeschnittenen Granulosazelltumor des 15 Monate alten Holstein Friesian Rindes nach der Schlachtung. Stark vergrößertes Ovar (Durchmesser 18 cm) durchsetzt von multiplen, dünnwandigen, unterschiedlich grossen, mit Flüssigkeit gefüllten Kavernen.

Fall 4

Eine 6-jährige Kuh der Rasse Red Holstein wurde aufgrund eines vergrößerten linken Ovars mit Verdacht eines Tumors an die Wiederkäuerklinik Bern überwiesen. Die Kuh befand sich bei Eintritt in die Klinik in gutem Allgemeinzustand, ihr Verhalten war unauffällig. Das linke Ovar wies einen Durchmesser von 10 cm auf und war palpatorisch fest, das rechte Ovar hingegen sehr klein und ohne Funktionskörper. Dieser Befund wurde mittels sonographischer Untersuchung weiter erhärtet: homogene Masse, multiple Kavernen beinhaltend. Aufgrund der geringen Grösse des Ovars wurde eine einseitige Ovariectomie mittels linksseitiger Laparotomie durchgeführt. Das Mesovar wurde intraoperativ mit Lidocain 2% betupft, dann wurden 2 Durchstichligaturen mit Catgut plain Metric7-USP3 gesetzt und das Ovar mittels eines Ketten-Écraseurs über 2 Minuten abgesetzt. Die Kuh wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen und brachte 11 Monate später ein Kalb zur Welt, welchem noch weitere 4 Kälber folgten. Auch hier ergab die histopathologische Untersuchung die Diagnose eines makrozystischen GZT.

Fall 5

Eine knapp 21-jährige Kuh der Rasse Braunvieh wurde aufgrund unklarer, rektaler Befunde des Privattierarztes am Tierspital Zürich vorgestellt. Es handelte sich um ein Liebhabertier, welches 4 Jahre zuvor das letzte lebende Kalb geboren hatte. Die Kuh stand zusammen mit einem Bullen auf der Weide. Sie wurde durchgehend gemolken, fing jedoch ein bis zwei Monate vor der Vorstellung am Tierspital an, auffällig aufzueutern. Das Verhalten der Kuh war unauffällig und das Allgemeinbefinden und die Fresslust anamnestisch unauffällig. Am Tierspital Zürich wurden folgende gynäkologischen Befunde erhoben: Der Uterus zog kranial des Beckens in die Tiefe. Weit kranioventral rechts war eine derbe Struktur mit grobkörniger Oberfläche palpierbar. Weder rechts noch links war ein Ovar sicher identifizierbar. Anlässlich der vaginalen Untersuchung wurde eine 2,5 Finger weit offene Zervix und viel zähes, weissliches Sekret gefunden. Die transabdominale Sonographie (Esao-te MyLab™ One Vet, 7 MHz Konvexsonde) von rechts ergab ein sehr grosses Gebilde mit teilweise zystenartiger, teilweise leberähnlicher Struktur und eine geringgradige

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

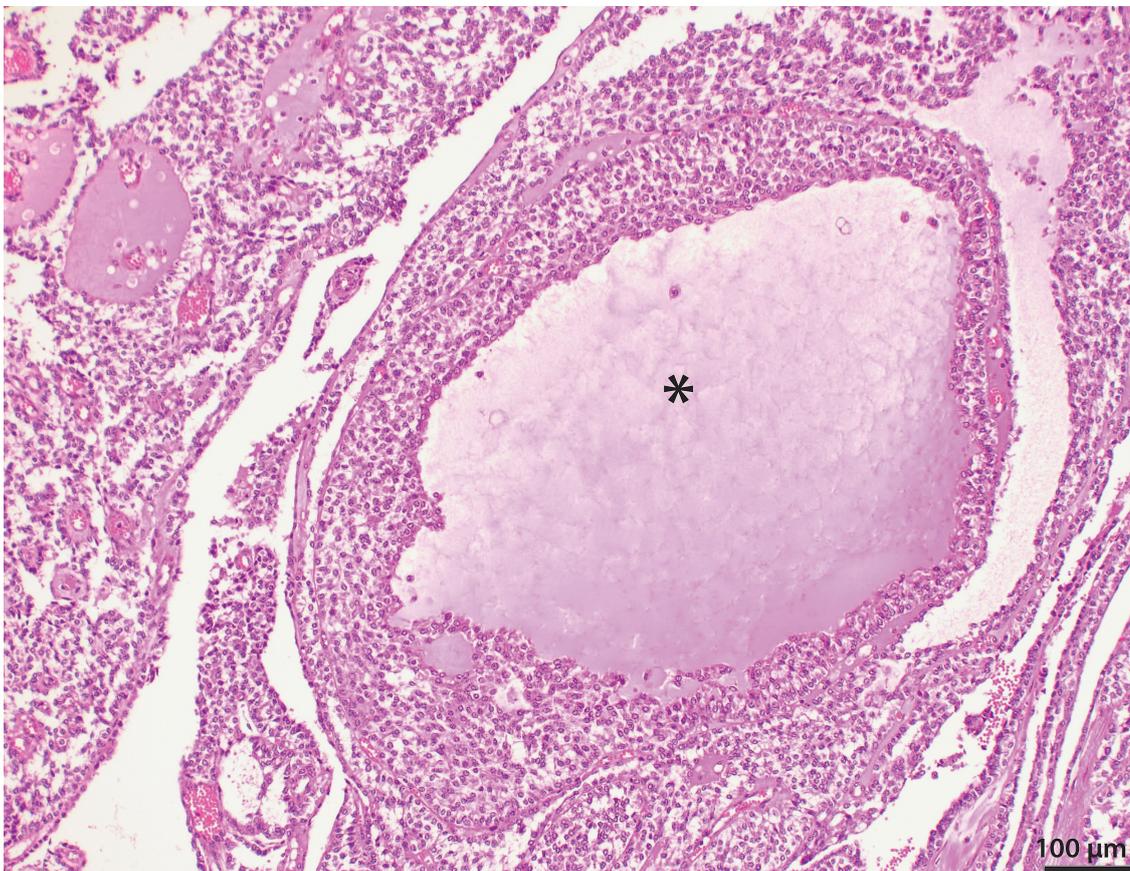


Abbildung 6: Fall 2. Histopathologischer Anschnitt des rechten Ovars des 15 Monate alten Holstein Friesian Rindes mit Granulosazelltumor. Stroma-arme Proliferation von Granulosazellen, die solide Nester und kleine zystische Strukturen (*) bilden. Hämatoxylin-Eosin, 20x.

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Menge an freier Flüssigkeit mit Fibrin im Abdomen. Der Glutaltest lag bei 6 Minuten.

Die Kuh wurde stehend von rechts in der Flanke operiert. Die ovarassozierte Masse war etwa 50 × 50 × 60 cm gross, und sie wies eine grobhöckerige, glatte Oberfläche auf (Abbildungen 7a, b). Es wurden mehrere Darmklemmen angesetzt, eine Massenligatur durchgeführt und das Gebilde abgesetzt. Das Ligamentum ovarii proprium wurde doppelt übernäht. Die Kuh wurde 3 Tage später bei gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen, sie verstarb 9 Monate später aus unbekanntem Gründen. Die pathologische Untersuchung des Ovars ergab einen GZT.

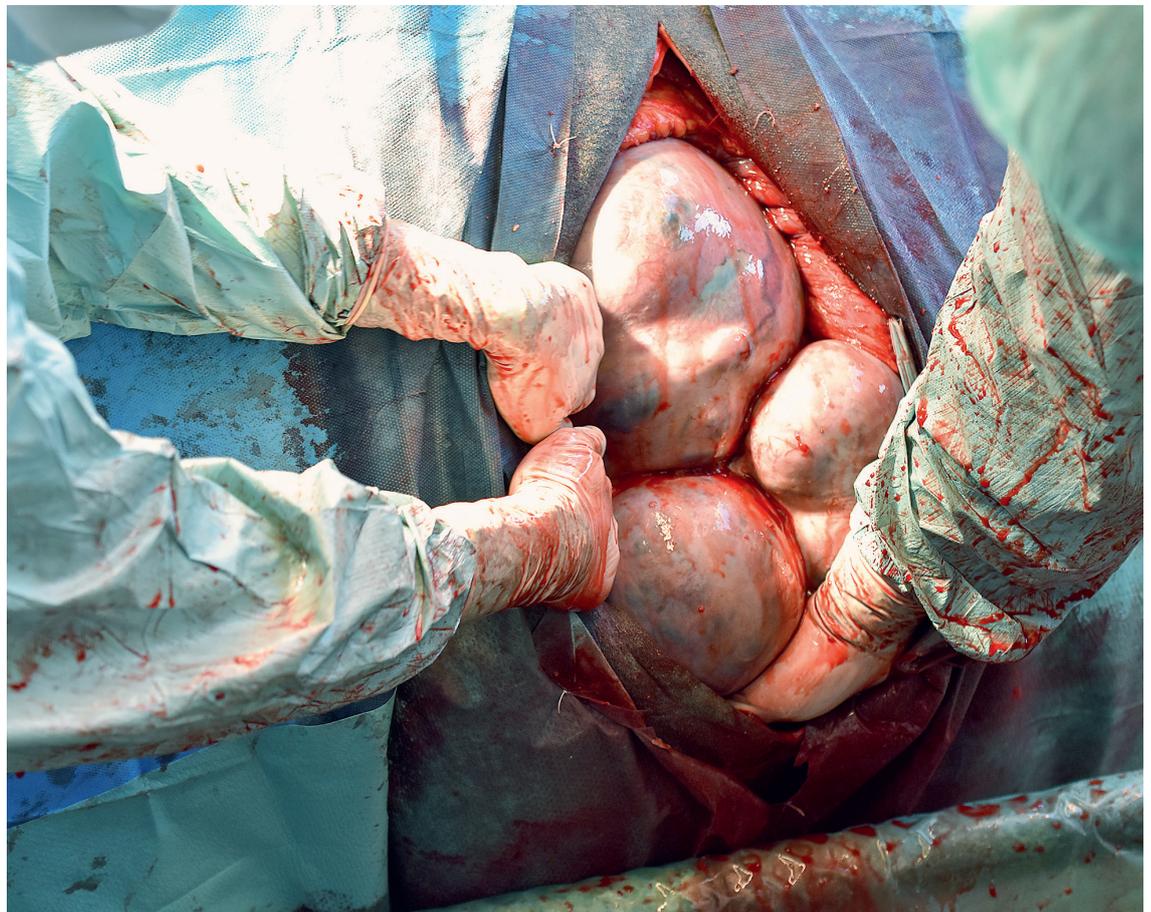
Diskussion

Das Auftreten von GZT beim Rind scheint unabhängig zu sein von Rasse und Alter, obschon es Hinweise gibt auf eine Häufung bei juvenilen Tieren.²⁴ Meistens sind nicht tragende Rinder und Kühe betroffen, allerdings wurden GZT in einzelnen Fällen auch bei gleichzeitiger Gravidität

diagnostiziert.^{13,21} In der vorliegenden Fallserie war keines der Tiere trächtig. Über die Altersverteilung kann aufgrund der kleinen Stichprobe keine Aussage gemacht werden. Zwei Tiere waren juvenil (15 und 18 Monate), zwei Tiere mittleren Alters (beide 6 Jahre) und ein Tier sehr alt (21 Jahre).

Die meisten Publikationen beschreiben ein unilaterales Vorkommen von GZT.^{9,19,21,22} Über die Dignität beziehungsweise Malignität und Metastasenbildung gehen die Literaturberichte auseinander.^{21,22} Eine Mutation wie sie im Transkriptionsfaktor FOXL2 der Maus vorkommt und zu GZT führt¹⁰, wurde beim Rind bis anhin nicht gefunden.

Fall 1 wies sowohl bilaterale Tumoren auf wie auch Malignitätsanzeichen und Metastasenbildung. Vermutlich wurde die Bildung von Metastasen dadurch begünstigt, dass Fall 1 weder operiert noch ausgemerzt, sondern aus persönlichen Gründen nach der Diagnose noch eine längere Zeit in der Herde behalten wurde.



Abbildungen 7: Fall 5. Rechte Flanke einer 21-jährigen Kuh der Rasse Braunvieh intraoperativ. Blick auf die ovarassozierte Masse, die als Granulosazelltumor diagnostiziert wurde, nach Eröffnen des Abdomens (a) und nach Vorlagerung (b).

GZT sind potentiell endokrin aktiv.²² Initial fallen die betroffenen Rinder deshalb nicht selten auf durch Veränderung von Habitus und/oder Verhalten, und aufgrund von Fruchtbarkeitsstörungen, wie etwa Anöstrie oder Akonzeption. Bei Stuten werden die möglichen Befunde unterteilt in Anöstrus, anhaltenden oder intermittierenden Östrus (Nymphomanie) oder Hengstverhalten.^{5,17} Diese bei Stuten beschriebene Verhaltensänderung war bei Fall 2 offenbar sehr ausgeprägt (gemäss Einteilung von Crabtree und Renaudin: «Hengstverhalten»).⁵ Bei juvenilen, nicht graviden Rindern fällt teilweise auch die Anbildung des Euters auf.²³ Das Aufeutern war bei den Fällen 1 und 2 sehr deutlich (Abb. 1 und 4) und wurde auch bei Fall 5 beobachtet.

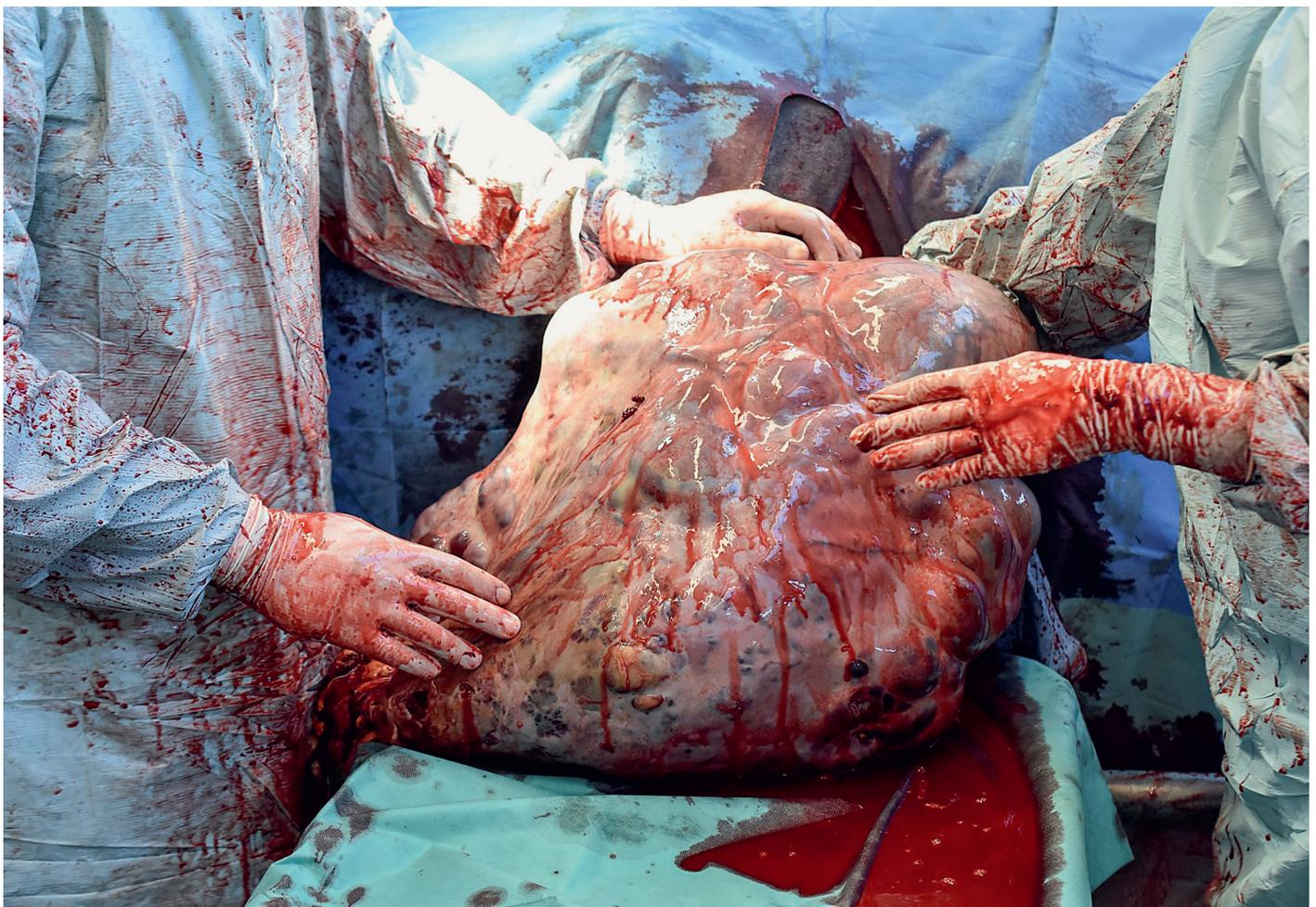
Zur Diagnostik von GZT ist neben der Adspektion die rektale gynäkologische Untersuchung inklusive sonographischer Darstellung der veränderten Ovarien der erste diagnostische Schritt.¹ Dabei wird meist ein einseitig anomal grosses Ovar und ein kontralateral funktionsloses Ovar beschrieben.^{9,19,21,22} Differentialdiagnostisch kommen zys-

tische Ovarialerkrankungen in Frage (wie etwa bei Fall 2 initial vermutet wurde), Oophoritis, Abszesse der Ovarien oder paraovarielle Zysten.¹ Es werden unterschiedliche morphologische Strukturen von GZT beschrieben wie etwa eher solide Massen,²¹ einzelne wenige¹³ oder mehrere zystische Kavernen.²³ Unsere Fälle spiegeln diese Varietät wider, und auch in der Literatur zu Fällen bei Stuten werden diese Erscheinungsformen beschrieben.^{5,17}

Teilweise stehen nicht Störungen der Fruchtbarkeit oder ovarielle Befunde im Mittelpunkt, sondern die Folgeerkrankungen des GZT. In zwei beschriebenen Fällen handelte es sich dabei um Blutungen nach Ruptur des Tumors.^{11,25} Untersuchung und Morphologie des GZT treten in solchen Fällen in den Hintergrund in Anbetracht des schweren Folgeverlaufes. Bei Fall 1 kann die Kolik als Folgeerkrankung betrachtet werden, eine Ruptur der Tumoren lag jedoch nicht vor.

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.



Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Zur labor diagnostischen Erhärtung des Verdachts eines GZT bei Mensch, Stute und Rind wurden die Bestimmung von mehreren biochemischen Markern beschrieben. Dazu gehören Inhibin,² Estradiol-17 β ,⁸ Testosteron,¹² Prolaktin,²⁰ und AMH.^{3,18} Neuere Studien lassen vermuten, dass die Messung der AMH-Konzentration im Plasma die zuverlässigere Methode zur Diagnose von Tumoren ist als die Messung von Inhibin oder ovariellen Steroiden.^{1,19} Anti-Müller-Hormon ist ein Glykoprotein-Hormon und wird von den Granulosazellen präantraler und antraler Follikel sezerniert. Es variiert weniger während des Geschlechtszyklus und der Gravidität als beispielsweise Inhibin, Testosteron und Estradiol-17 β .³ Die diagnostische Cut-off-Konzentration von AMH für GZT bei Rindern wurde mit $> 0,36$ ng/ml (entsprechend $> 2,57$ pmol/l) festgelegt.¹ Der Wert von Fall 1 lag mit >150 pmol/l (entsprechend >21 ng/ml) sehr deutlich über diesem Wert. Aufgrund unserer Literaturrecherche empfehlen wir die Bestimmung von AMH zur Diagnose von GZT in Kombination mit der Adspektion, einer Allgemeinuntersuchung und der sonographisch unterstützten Rektaluntersuchung. Leider wurde AMH nur in einem unserer Fälle bestimmt.

Eine Gewebeprobe mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung ist theoretisch möglich, jedoch invasiv und mit Aufwand und Risiko verbunden. Idealerweise würde deshalb nach Möglichkeit die histopathologische Untersuchung direkt mit der chirurgischen Entfernung des betroffenen Ovars verbunden. Der Entscheid zur chirurgischen Therapie sollte die folgenden zugrundeliegenden Kriterien berücksichtigen: Veränderung ausschliesslich eines Ovars, vertretbare Grösse der Veränderung in Bezug auf Vorlagerung intra operationem und Blutungsgefahr, Fehlen von Hinweisen auf Metastasenbildung bzw. Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, Wert des Tieres, sowie Abwägung der Kosten. Das verbleibende Ovar kann nach chirurgischer Entfernung des GZT seine hormonelle Aktivität wieder aufnehmen, und dem chirurgischen Eingriff kann eine Gravidität folgen.^{7,19} Dies bestätigte sich in unserem Fall 4. Als Alternative zum operativen Zugang aus der rechten oder linken Flanke wie beschrieben in unseren Fällen 3, 4 und 5, können veränderte Ovarien auch laparoskopisch⁴ oder per Kolpotomie⁶ entfernt werden. Details der chirurgischen Therapie sollen aufgrund der Variabilität unserer Fälle an dieser Stelle nicht diskutiert werden. Es ist zu erwähnen, dass zwei der drei Kühe während des Eingriffs zu Boden gingen, was die Operation grundsätzlich erschwert und potenziell vermehrt zu Komplikationen wie Wundinfekten führt. Der kurzfristige Erfolg der operativen Entfernung quo ad vitam war bei unseren Fällen gewährleistet, allerdings wurde nur bei Fall 4 die Integrität bezüglich Reproduktion inklusive mehrerer nachfolgenden Graviditäten wiederhergestellt. Entsprechend muss die Beratung der Tierhaltenden auch die Wirtschaftlichkeit einer Operation beinhalten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die initia-

le Verdachtsdiagnose meistens mittels rektaler sonographischer Untersuchung der Ovarien gestellt und mittels der Bestimmung von AMH gesichert werden kann. Die Entscheidung zum weiteren Vorgehen sollte zügig erfolgen, da eine chirurgische Entfernung des veränderten Ovars mit nachfolgender Wiederaufnahme der Reproduktionstätigkeit im Idealfall möglich ist.

Cinq rapports de cas sur la tumeur de la granulosa chez les bovins avec des remarques pratiques sur le diagnostic et l'évolution possible

Cinq cas de tumeurs ovariennes (tumeurs des cellules de la granulosa) chez les bovins sont présentés à partir de la clientèle de l'Université Vetsuisse de Zurich et de Berne. Le but de ce travail était de montrer l'évolution variable de la maladie et d'indiquer les possibilités diagnostiques et thérapeutiques aux vétérinaires praticiens. Le cas 1 montre la possibilité d'une apparition bilatérale avec développement d'une tumeur maligne et de métastases. Les principaux symptômes du cas 2 étaient le développement de la glande mammaire chez un animal juvénile et la modification du comportement due à un déséquilibre hormonal. Les cas 3, 4 et 5 ont subi une intervention chirurgicale, le cas 4 a repris une activité de reproduction avec cinq gestations ultérieures. La présomption initiale résulte d'un examen gynécologique et peut être vérifiée par l'analyse de l'hormone anti-müllérienne dans le sérum. La décision d'opérer doit être prise rapidement, car une intervention chirurgicale pour enlever l'ovaire atteint peut, dans l'idéal, permettre une reprise de l'activité de reproduction. La croissance de la tumeur et la malignité potentielle peuvent provoquer des problèmes de santé fatals et rendre la viande de ces animaux impropre à la consommation.

Mots clés: Bovins, fertilité, ovaires, tumeur de la granulosa

Cinque casi di tumore delle cellule della granulosa nella bovina con indicazioni pratiche sulla diagnosi e sul possibile sviluppo

Cinque casi di tumori ovarici (tumori delle cellule della granulosa) nella bovina sono stati analizzati nell'ambito della collaborazione tra le cliniche veterinarie dei ruminanti dell'università di Zurigo e di Berna. L'obiettivo di questo studio era di riassumere la diversità dei casi e le possibili evoluzioni, fornendo ai veterinari una panoramica delle opzioni di indagine e di trattamento. Il caso numero 1 mostra la possibilità di manifestazioni bilaterali con sviluppo di malignità, compresa la formazione di metastasi. I principali sintomi nel caso numero 2 sono lo sviluppo della mammella in un animale giovane e la comparsa di evidenti cambiamenti comportamentali, molto probabilmente dovuti a disturbi dell'equilibrio ormonale. I casi numero 3, 4 e 5 hanno richiesto un intervento chirurgico, con il caso numero 4 che ha permesso di ripristinare la capacità riproduttiva dell'animale con cinque gestazioni successive. La diagnosi iniziale può spesso essere stabilita mediante esame ecografico rettale delle ovaie e confermata mediante la determinazione dell'ormone anti-Müller (AMH) nel siero. La decisione su come procedere dovrebbe essere presa rapidamente, poiché l'asportazione chirurgica dell'ovaio alterato con il successivo ripristino dell'attività riproduttiva è idealmente possibile. La crescita del tumore o dei tumori e la possibile malignità o formazione di metastasi possono portare a gravi problemi di salute e impedire anche lo smaltimento del corpo dell'animale come alimento.

Parole chiave: Bovino, fertilità, ovaie, tumore delle cellule della granulosa

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Fünf Fallberichte zum Granulosazelltumor beim Rind mit praktischen Hinweisen zur Diagnostik und zum möglichen Verlauf

E. Studer et al.

Literaturnachweis

- ¹ Ali H E, Kitahara G, Nibe K, et al. Plasma anti-Mullerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: Comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations. *Theriogenology* 2013; 80(8): 940–949.
- ² Bailey M T, Troedsson M H T, Wheaton J E. Inhibin concentrations in mares with granulosa cell tumors. *Theriogenology* 2002; 57(7): 1885–1895.
- ³ Ball B A, Almeida J, Conley A J. Determination of serum anti-Mullerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine Vet. J.* 2013; 45(2): 199–203.
- ⁴ Bleul U, Hollenstein K, Kähn W. Laparoscopic ovariectomy in standing cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2005; 90(3–4): 193–200.
- ⁵ Crabtree J. Review of seven cases of granulosa cell tumour of the equine ovary. *Vet. Rec.* 2005; 169(10): 251–U41.
- ⁶ Hirsbrunner G, Knutti B, Burkhardt H W et al. Chirurgische und konservative Methode zur Entfernung von abgestorbenen Feten beim Rind. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2004; 146: 515–521.
- ⁷ Hosteller D E, Sprecher D J, Yamini D, et al. Diagnosis and management of a malignant granulosa cell tumor in a Holstein nulligravida: A case study. *Theriogenology* 1997; 48(1): 11–17.
- ⁸ Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. *J. Gynecol. Oncol.* 2017; 28(4).
- ⁹ Leder R R, Lane V M, Barrett D P. Ovariectomy as Treatment for Granulosa-Cell Tumor in a Heifer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988; 192(9): 1299–1300.
- ¹⁰ Llano E, Todeschini A L, Felipe-Medina N, et al. The oncogenic FOXL2 C134W mutation is a key driver of granulosa cell tumors. *Cancer Res.* 2023; 83(2): 239–250
- ¹¹ Masseau I, Fecteau G, Desrochers A. et al. Hemoperitoneum caused by the rupture of a granulosa cell tumor in a Holstein heifer. *Can. Vet. J.* 2004; 45(6): 504–506.
- ¹² Maurice K T. Diagnosis and surgical removal of a granulosa-theca cell tumor in a mare. *Can. Vet. J.* 2005; 46(7): 644–646.
- ¹³ Meganck V, Govaere J, Vanholder T et al. Two atypical cases of granulosa cell tumours in Belgian Blue heifers. *Reprod. Domest. Anim.* 2011; 46(4): 746–9.
- ¹⁴ Perez-Martinez C, Duran-Navarrete A J, Garcia-Fernandez R A et al. Biological characterization of ovarian granulosa cell tumours of slaughtered cattle: assessment of cell proliferation and oestrogen receptors. *J. Comp. Pathol.* 2004; 130(2–3): 117–23.
- ¹⁵ Peter A T, Levine H, Drost M et al. Compilation of classical and contemporary terminology used to describe morphological aspects of ovarian dynamics in cattle. *Theriogenology* 2009; 71(9): 1343–57. Renaudin C D, Kelleman A A, Keel K, et al. Equine granulosa cell tumours among other ovarian conditions: Diagnostic challenges. *Equine Vet. J.* 2021; 53(1): 60–70.
- ¹⁶ Plusquellec P, Bouissou M. Behavioural characteristics of two dairy breeds of cows selected (Hérens) or not (Brune des Alpes) for fighting and dominance ability. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2001; 72(1): 1–21.
- ¹⁷ Renaudin C D, Kelleman A A, Keel K, et al. Equine granulosa cell tumours among other ovarian conditions: Diagnostic challenges. *Equine Vet. J.* 2021; 53(1): 60–70.
- ¹⁸ Rey R A, Lhommé C, Marcillac I et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174(3): 958–965.
- ¹⁹ Roberts J N, Carlton C L, Conley A J et al. Theriogenology Question of the Month. Enlarged ovary due to granulosa theca cell tumor. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015; 15;247(2): 153–155.
- ²⁰ Santala M, Suvanto-Luukkonen E, Kyllönen A, et al. Hyperprolactinemia complicating juvenile granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82(2): 389–391.
- ²¹ Sartin E A, Herrera G A, Whitley E M et al. Malignant ovarian tumors in two heifers. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1996; 8(2): 265–7.
- ²² Schlafer D H, Foser R A. Female Genital System. In Jubb, Kennedy Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6 edition. 2016 Grant, ed. Pp. 358–364: Saunders.
- ²³ Tautenhahn A, Binder S, Pilz M, et al. Inappropriate lactation syndrome in a Holstein heifer. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere* 2018; 46(1): 44–49.
- ²⁴ Tontis A, König H, Luginbuhl H [Granulosa and theca cell tumors in cattle. (Observations in 13 cases)]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2018; 124(5): 233–43.
- ²⁵ Trösch L, Müller K, Brosinski K, et al. [Haemoabdomen and haemothorax in a cow with metastatic granulosa cell tumor]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2015; 157(6): 339–43.

Korrespondenzadresse

Gaby Hirsbrunner
 Vetsuisse Fakultät Bern Wiederkäuerklinik
 Bremgartenstrasse 109a
 CH-3012 Bern
 Telefon: 031 684 23 48
 E-mail: gaby.hirsbrunner@vetsuisse.unibe.ch