

Handout Fall 15

Autorenschaft: Heidi Niedermann, Jonna Gimmi, Rebecca Knell, Mikiyo Weber, Rahel Scheiwiller, Franziska Bühler

Fallbeschreibung

Ein 9-jähriger Appaloosa-Wallach zeigte laut Besitzern vor 4 Wochen eine Umfangsvermehrung am Penis Übergang Präputium, welche in den folgenden 3 Wochen sehr schnell gewachsen ist. Das Tier wurde dem PTA vorgestellt, welcher es ans Tierspital überwies. Der Penis wurde unter Sedation gereinigt und genauer untersucht. Dabei wurde durch Adspektion und Palpation eine nicht schmerzhaft knotige Masse festgestellt die teils unter der Haut verschieblich war, zum Teil aber auch mit der Haut verwachsen. Mit dem Penistgewebe war es nicht direkt verwachsen und die darüberliegende Haut zeigte keine Veränderungen. Das Pferd zeigte bei der klinischen Untersuchung sonst keine weiteren Auffälligkeiten.



Anamnese: keine anderen Pferde im Stall sind betroffen, schon immer im gleichen Stall, Haltung und Futter unverändert, konstante Gruppe

Differentialdiagnosen

Viral

- **Bovines Papillomavirus Typ 1** Equines Sarkoid (ES), häufig in Europa
- **Bovines Papillomavirus Typ 2** ES, ca. 20% aller Fällen in Europa
- **Bovines Papillomavirus Typ 13** ES, Berichte nur im Süden von Brasilien
- **Equines Papillomavirus Typ 2** mögliche Ursache für Plattenepithelkarzinom

Nicht viral

- **Fibrom** ähnliches Aussehen wie die nodulären Form des ES
- **Fibrosarkom** ähnlich wie die gemischte ES Form
- **Melanom** sind häufige Hauttumoren bei Pferden und Mauleseln
- **Abszess**
- **Lipom**
- **Mastzelltumore**

Erhobene Proben

Resektion der Knoten (keine Teilresektion vornehmen, da Verdacht auf Equines Sarkoid (ES), kann aktiviert werden und lokal invasiver werden)

- Gewebeprobe in Formalin für Histologie
- unbehandelte Probe für Virologie (PCR); wenn Läsion oberflächlich ulzeriert wäre, könnten auch Tupferprobe/Zytobrush verwendet werden

Veranlasste Untersuchungen

- **PCR:** Broadrange PCR → Sequenzanalyse zur Unterscheidung von EcPV und BPV bzw. auch den jeweiligen Typen
- **Histologie:** Biopsieentnahme für zusätzliche histologische Untersuchung

Erreger (ein- und auszuschliessende Begründungen)

- Bovines Papillomavirus (ES)
 - Histologie: v.a. Fibroblasten betroffen
 - Makroskopischer Befund: Schnell wachsender Tumor (innerhalb 3 Wochen); glatter, gut begrenzter, subkutaner verschieblicher Nodulus; nicht schmerzhaft
 - Prädilektionsstellen: Bauch, Kopf, Gliedmassen, Zwischenschenkelspalt, Präputium.
 - Rasseprädisposition: Appaloosas, Araber, Quarter Horses, Warmblüter.
- Equines Papillomavirus (Plattenepithelkarzinom)
 - Histologie: v.a. Keratinozyten betroffen

Diagnose

- Bestätigung des ES durch histologische Untersuchung der Biopsie, v.a. entartete Fibroblasten.
- Virologie: mittels Broadrange PCR und Sequenzanalyse wurde BVP-1 DNA nachgewiesen.

→ Equines Sarkoid, nodulärer Typ.

Behandlungsoptionen und weiteres Vorgehen

Das Pferd wurde stationär aufgenommen, am nächsten Tag operiert und der Tumor komplett entfernt. Das Pferd wurde ein paar Tage nach der OP mit Entzündungshemmer (Danilon) und Antibiose (Rota) nach Hause geschickt und wird nun wieder vom Haustierarzt überwacht.

Weitere mögliche Behandlungsmethoden für ES:

Chirurgie	Zytostatika	Immunotherapie	Radiotherapie	Thermotherapie
- Exzision - Kryochirurgie - CO ₂ - Laser	- In Sesamöl suspendiertes Cisplatin - 5- Fluorourazil - Bleomycin - Salbe nach Knottenbelt	- BCG- Vakzine - Imiquimod	- Teletherapie - Brachytherapie	- Tumor wird für kurze Zeit auf 50°C erhitzt

Equines Sarkoid

- Typische Lokalisationen: Kopf, Gliedmassen, Rumpf, Brust, Genitalregion
- Hohe Gefahr für Rezidive, dann oftmals aggressiveres Wachstum
- Übertragung: vermutlich direkter Kontakt, kontaminierte Gegenstände, od. Fliegen
- Prädisposition ist noch nicht genau bekannt, Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Allele ELA W13 häufig bei Pferden gefunden werden, welche Sarkoide aufweisen (Rassen: schwedische, irische und helvetische Warmblutpferd wie auch für die Selle Francais), oder Allel Be 108 bei Freibergern
- Weitere Faktoren wie alte (Kastrations-)Narben, stark beanspruchte Körperregionen und Rassen (z.B. Appaloosas) scheinen eine Rolle zu spielen
- Auch bei gesunden Tieren kann BPV im Blut oder in der Haut nachgewiesen werden
- Typen
 - Okkultes ES: flache, meist haarlose und raue, leicht verdickte Hautveränderung
 - Verruköses ES: trockene, schuppige Bezirke, welche teilweise oder gänzlich haarlos sind, zerklüftete Oberfläche, grau-weiss verfärbt
 - Fibroblastisches ES: harte, bindegewebige, knotige Massen in der Dermis, ulzerierte und blutige Oberfläche, evtl. eitrig
 - Noduläres ES: vollständig subkutan liegend, Haut ohne Veränderungen
 - Bösartiges ES: extrem invasiv, infiltriert Lymphgefässe, lässt multiple Tumore entstehen
 - Gemischtes ES: versch. Charakteristiken der untersch. Formen

Virus – Papillomavirus

- sehr wirtsspezifisch, bovines Papillomavirus bildet eine Ausnahme
- Typen, die Equines Sarkoid auslösen können: BPV-1,-2,-(-13)
- doppelsträngiges DNA-Virus mit zirkulärem Genom
- ikosaedrales Kapsid, unbehüllt
- Replikationszyklus von Differenzierungsprozess der Keratinozyten abhängig
- Gene in einer frühen (early) und späten (late) Region organisiert
- keine virale Polymerase, Rekrutierung der zellulären DNA-Polymerasen

- Rezeptor/Entry
 - infizieren Basalzellen und regen diese zur fortwährenden Teilung an
 - Virusgenom wird darin als Episom mitvermehrt
 - Virion bindet an Heparansulfatproteoglykane auf der Basalmembran
→ Konformationswechsel des Kapsids
 - L1 kann mit seiner Rezeptorbindungsdomäne an zellulären Rezeptor binden
 - Aufnahme des Kapsids via Endozytose
 - Durch L2 kommt es zur Lyse des Endosoms
 - An L2-Protein gebundenes Genom wird entlang der Mikrotubuli zum Zellkern transportiert
- Vermehrungsfähige, undifferenzierte Zelle:
 - early phase: Nichtstrukturproteine E1-E8
 - E1 und E7 davon sind für Replikation des Virusgenoms verantwortlich
 - E2 steuert die virale Transkription
 - E6 stimuliert die Zellteilung
 - E6 und E7 führen zur onkogenen Wirkung des Virus → Tumorsuppressor-Gene inaktiviert oder Proto-Onkogene aktiviert
 - E6 bindet p53 → Ubiquitinierung und Degradation von p53
 - E7 induziert die C-terminale Spaltung des pRb (eine Calcium-aktivierte Cystein Protease → Proteindegradation von pRb
→ inhibitorische Wirkung wird unterbunden)
- Differenzierten, nicht teilungsfähigen Zellen:
 - Viruspartikelproduktion findet erst in verhornenden, nicht mehr teilungsfähigen Zellen statt → durch diese funktionelle Teilung von Infektion und Virusproduktion kann das Virus nicht in Zellkultur vermehrt werden
 - late phase: L1 und L2 (Bestandteile des Kapsids) erst in äußerster Schicht der Epidermis exprimiert → DNA im Zellkern in diese Kapside verpackt

Quellen und Literatur

- Ackermann, M., 2013. Virus-Handbuch für Veterinärmediziner, Haupt.
- Funciello, B. & Roccabianca, P., 2020: Equine Sarcoid. DOI: 10.5772/intechopen.91013
- Fürst, A; Martens, A; Bogaert, L (2009). Das Equine Sarkoid. Continuing Veterinary Education - Pferd, 1(4):1-32.
- Loschelder J., Winter J., Gehlen H. (2019). Therapien Möglichkeiten bei Equinen Sarkoiden. Pferdeheilkunde 35, 25-27; DOI 10.21836/PEM20190104
- Narisawa-Saito, M. & Kiyono, T., 2007. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. Cancer Science, 98(10), pp.1505–1511.
- Tobler, K., Ackermann, M., Fraefel, C., and Guerra, D. Allgemeine Virologie. 1. Auflage ed. Vol. 4516. Utb Basics. Bern: Haupt, 2016.
- Ramsauer, A. S., 2015. Viral and cellular transcription profiles in Equine Papillomavirus Type 2 positive squamous cell carcinomas.