

Der vermeintliche Tumor. Auf der Spur der regionalen intestinalen lipogranulomatösen Lymphangitis (ILL) – ein Fallbericht.

Kasuistik: **Fokale intestinale lipogranulomatöse Lymphangitis bei einem Havaneser-Rüden**

Catharina C. Euler¹, Wolf von Bohard², Cora Siebenaller³, Romy M. Heilmann^{1,*}

¹ Abteilung Innere Medizin, Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, An den Tierkliniken 23, 04103 Leipzig

² SYNLAB Tierpathologie München, Hartelstrasse 30, 80689 München

³ Kleintierspezialisten Marienberg, Anton-Günther-Weg 13, 09496 Marienberg

*Korrespondenz: romy.heilmann@kleintierklinik.uni-leipzig.de

Schlüsselwörter:

Panhypoproteinämie, Hypalbuminämie, intestinale Lymphangiectasie, Proteinverlust-Enteropathie

Zusammenfassung:

Ein 4-jähriger Havaneser-Rüde wurde mit chronisch-intermittierenden gastrointestinalen Symptomen, insbesondere Vomitus (seit ca. 2-3 Wochen) und Inappetenz (seit 2 Tagen), hochgradiger Panhypoproteinämie, Hypcholesterinämie, geringgradiger Hypokaliämie und Hyponatriämie, geringgradiger aregenerativer normozytär-normochromer Anämie und Leukozytose mit Neutrophilie vorgestellt. Sonographisch fanden sich verdickte, gasgefüllte Darmschlingen, mit subjektiv „verbackenem“ Gekröse und geringgradigem Aszites. Die weitere Diagnostik beinhaltete eine diagnostische Laparotomie mit Biopatientnahmen von multifokalen Stippchen bis Knötchen auf der serosalen Seite des Dünndarms und des Gekröses. Die stationäre symptomatische Therapie blieb zunächst erfolglos und der Hund wurde zur weiteren internistischen Abklärung und Beratung überwiesen. Der initiale Pathohistologiebefund schein inkongruent mit den bis dahin erhobenen klinischen, labordiagnostischen und bildgebenden Daten.

Der Operationsbefund in Verbindung mit dem pathohistologischen Ergebnis führte zu der Verdachtsdiagnose einer chronischen Proteinverlust-Enteropathie (*protein-losing enteropathy*, PLE) mit der selteneren Ausprägung einer lipogranulomatösen Lymphangitis. In der Pathohistologie zeigten sich eine intestinale Lymphangiectasie und granulomatöse Lymphangitis. Weitere blutchemische und Harnuntersuchungen schlossen andere Hypalbuminämie-Ursachen (Hepato- oder Nephropathie) weitestgehend aus und erhärteten die Verdachtsdiagnose einer regionalen intestinalen lipogranulomatösen Lymphangitis (ILL). Auf eine diätetisch-medikamentöse Therapie, bestehend aus hypoallergener Diät, Cobalamin-Substitution, Immunsuppression und empirischer Endoparasitenbehandlung, zeigte der Hund innerhalb von wenigen Tagen eine Besserung seiner klinischen Symptome und Blutwerte.

Kontrolluntersuchungen 3, 7 und 14 Tage sowie einen Monat nach Erstvorstellung ergaben einen Anstieg der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration im Serum. Der Patient konnte im weiteren Verlauf bis knapp 5 Jahre (58 Monate) nach der Diagnose alleinig unter einem fettreduzierten Diätfuttermittel klinisch und blutchemisch stabil gehalten werden. Bei Hunden mit fokalen, multifokalen bzw. miliaren intestinalen Umfangsvermehrungen und einer Historie von chronischen gastrointestinalen Symptomen sollte eine fokale intestinale lipogranulomatöse Lymphangitis als mögliche Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Einleitung

Die lipogranulomatöse Lymphangitis entsteht durch eine Entzündung im Bereich der intestinalen lymphatischen Einrichtungen (Gefäße) und dem umgebenden Gewebe, hervorgerufen durch eine chronische Leckage von lipid-haltigem Chylus mit der Folge einer Obstruktion dieser Lymphbahnen. Makroskopisch sichtbare Lipogranulome sind charakteristischerweise disseminierte Umfangsvermehrungen im Bereich der lymphatischen Gefäße und der umgebenden Serosa.^{1,2} Es handelt sich bei der fokalen bis regionalen intestinalen lipogranulomatösen Lymphangitis (ILL) um eine Sonderform der intestinalen Lymphangiektasie (ILE), in der Regel als primäre ILE und seltener infolge einer schweren Form der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (idiopathische *inflammatory bowel disease*, IBD) als sekundäre ILE. Häufig geht die ILL mit einem intestinalen Proteinverlust einher (Proteinverlust-Enteropathie; *protein-losing enteropathy*, PLE) und es findet sich mitunter gleichfalls eine mukosale (intramurale) Lymphangiektasie. Eine zugrundeliegende Ätiologie der ILL ist bislang nicht bekannt und ihre Prognose variabel.^{1,2} Die Diagnose der ILL gelingt anhand klinischer und labordiagnostischer Parameter, bildgebender Diagnostik sowie Pathohistologie von endoskopischen und/oder chirurgischen (bzw. laparoskopischen) Biopaten. Es liegen bislang nur wenige Fallberichte zur ILL vor¹⁻³ und eine langanhaltende klinische Remission (im Median mit 17 Monaten berichtet¹) kann durch diätetisch-medikamentöse Therapie, bei Indikation mit chirurgischer Entfernung raumfordernder, obstruierender lipogranulomatöser Veränderungen, erreicht werden.^{1,2}

Folge einer lipogranulomatösen Lymphangitis können eine Hypalbuminämie oder Panhypoproteinämie und Hypokalzämie darstellen. Albumin- und Proteinkonzentrationen im Serum können jedoch insbesondere im frühen Stadium auch innerhalb der Referenzintervalle liegen. Intestinale Umfangsvermehrungen im Rahmen einer ILL können sonographisch wie auch laparotomisch bzw. laparoskopisch identifiziert, aber nicht immer eindeutig von anderen Ätiologien abgegrenzt werden.^{2,4-6} Häufig betroffene Darmabschnitte sind hierbei das Ileum sowie der ileozäkale Übergang.¹ Die pathohistologische Untersuchung kann die Diagnose sichern.^{1,2}

Häufig erscheint die ILL als mögliche Differentialdiagnose in der Kleintiermedizin unbeachtet zu bleiben und die intraoperativen Befunde von intestinalen Zubildungen und serosalen oder mesenterialen Lipogranulomen als neoplastisches Geschehen fehlinterpretiert zu werden. Daher bietet eine diagnostische Laparotomie mit Probenentnahme einen hohen diagnostischen Stellenwert, um ein neoplastisches Geschehen oder eine andere granulomatöse Erkrankung (z.B. Fremdkörper, bakterielle Ursachen wie *Bartonella* sp. oder Mykosen) von einer ILL abgrenzen zu können. Allerdings findet diese Erkrankung als Differentialdiagnose sehr selten Erwähnung, weshalb es auch in der Verantwortung des behandelnden Tierarztes liegt im Vorbericht zur pathologischen Untersuchung die ILL als Verdachtsdiagnose anzuführen.

Beschreibung des Falls

Patient und Anamnese. Ein 4-jähriger, nicht kastrierter Havaneser-Rüde wurde aufgrund von chronisch-intermittierendem, progressivem Vomit in einer tierärztlichen Tagesklinik vorgestellt. Es erfolgte eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, bei der verdickte Dünndarmwände, ein generalisiert gasgefüllter Darmtrakt sowie geringgradiger Aszites diagnostiziert wurden. In der Hämatologie zeigte sich eine geringgradige, aregenerative, normozytäre, normochrome Anämie (Hämatokrit: 33,1%, Referenzintervall [RI]: 37,3–61,7%) sowie eine Leukozytose ($22,62 \times 10^9/l$, RI: $5,05\text{--}16,76 \times 10^9/l$) mit Neutrophilie ($19,51 \times 10^9/l$, RI: $2,95\text{--}11,46 \times 10^9/l$). In der blutchemischen Untersuchung fiel eine Panhypoproteinämie (Albuminkonzentration: 11 g/l, RI: 26–40 g/l; Gesamtproteinkonzentration: 36 g/l, RI: 50–72 g/l) und Elektrolytverschiebungen mit geringgradiger Hypokaliämie (3,3 mmol/l, RI: 3,8–5,0 mmol/l) sowie verminderter Gesamtkalziumkonzentration (2,17 mmol/l, RI: 2,4–3,0 mmol/l) bei normaler ionisierter Kalziumkonzentration (1,4 mmol/l, RI: 1,2–1,5 mmol/l) auf. Diarrhoe oder Gewichtsverlust waren nicht zu verzeichnen; der CCECAI (*canine chronic enteropathy clinical activity index*)-Score betrug somit kumulativ 9–10, interpretiert als mittel- bis hochgradige klinische Erkrankung.⁷ Der Hund wurde stationär aufgenommen und erhielt symptomatische Therapie in Form von intravenöser Infusionstherapie (0,9% NaCl-Lösung, 2,0 ml/kg/Tag i.v.), Analgesie (Novaminsulfon, 50 mg/kg s.c. einmalig), Mono-Antibiose (Amoxicillin/Clavulansäure, 12,5 mg/kg 2× tägl. p.o.), Ursodeoxycholsäure (10 mg/kg 1× tägl. p.o.), sowie ein leichtverdauliches, Magen-Darm-schonendes Diätfutter (VetConcept®). Der Patient konnte zunächst bei verbessertem Allgemeinbefinden, mit diätetischer Therapie (Schonkost) und Weiterführung der Mono-Antibiose für 1 Woche entlassen werden. Drei bis vier Tage nach

der stationären Entlassung und mit dem Absetzen der Antibiose kam es zu einem klinischen Rezidiv, wobei der Hund erneut mit Inappetenz, Vomitus und abdominaler Dolenz vorstellig wurde (CCECAI-Score: 10). Es erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme mit diagnostischer Laparotomie aufgrund der sonographischen Befunde von generalisiert verdickten, gasgefüllten und kompakt angeordneten Darmschlingen sowie geringgradigem Aszites.

Intra operationem zeigten sich an Dünndarm und Dünndarmaufhängung multifokale bis miliare Umfangsvermehrungen (**Abb. 1**) sowie multifokal Anzeichen einer Peritonitis. Das Pankreas war unauffällig zu befunden (**Abb. 2**). Es wurden mikrobiologische Tupfer- und Gewebeproben der serosalen Seite der Darmwand und des Darmgekröses entnommen. Eine neoplastische Ursache erschien zu diesem Zeitpunkt am wahrscheinlichsten, gefolgt von einer infektiösen Ätiologie. Die pathohistologische Untersuchung der entnommenen Proben ergab einen ausgeprägten Entzündungsprozess von granulomatöser Qualität, sowohl im Gekröse als auch in der Darmwand. Eine Ursache war nicht zu erkennen. Differentialdiagnostisch wurde eine Fremdkörperreaktion oder wandernde Parasitenlarven (Larva migrans) in Betracht gezogen, eine eindeutige Abszedierung war jedoch nicht zu erkennen. Auch bestanden keine Hinweise auf eine eosinophile Komponente oder neoplastische Veränderung. In der bakteriologischen und mykologischen Untersuchung der Tupferproben waren keine obligat oder potenziell pathogenen Erreger (z.B. *Salmonella*, *Campylobacter* spp.) nachzuweisen. Nach einem Wechsel des Antibiotikums (Doxycyclin, 5 mg/kg 2× tägl. i.v.) wurde der Hund zur weiteren diagnostischen Abklärung und Beratung überwiesen.

Klinische und labordiagnostische Befunde. Der Hund wies zum Zeitpunkt der Vorstellung ein leicht reduziertes Allgemeinbefinden auf. Das Abdomen erschien bei der Palpation geringgradig angespannt, mäßig durchastbar und geringgradig dolent. Die Auskultation des Herzens ergab ein systolisches Herzgeräusch links apikal, Grad II–III/VI, welches in einer anschließenden echokardiographischen Untersuchung auf eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz (gleichzeitig bestand eine Trikuspidalklappeninsuffizienz) ohne Indikation für eine kardiale Therapie zurückzuführen war. Die Allgemeinuntersuchung ergab sonst unauffällige Befunde. Bei der hämatologischen und blutchemischen Untersuchung waren die Befunde ähnlich denen zur Voruntersuchung. Die Harnuntersuchung einschließlich Protein/Kreatinin-Verhältnis (0,19; RI: <0,5) war unauffällig. Ebenso ergaben ein Gallensäurenstimulationstest (präprandial: <0,1 µmol/l, RI: 0–20 µmol/l; postprandial: <0,1 µmol/l, RI: 0–40 µmol/l) sowie die parasitologische Kotuntersuchung (Flotationsverfahren und Giardia-Antigen-ELISA) einen negativen Befund. Das gastrointestinale Laborprofil ergab einen Vitamin B₁₂ (Cobalamin)-Wert im unteren Referenzintervall (322 pmol/l, RI: 234–812 pmol/l; hinweisend auf eine mögliche suboptimale Cobalaminversorgung⁸). Die spezifische canine Pankreaslipase (Spec cPL), canine Trypsin-ähnliche Immunreaktivität (cTLI) und das Basalkortisol lagen im jeweiligen Referenzintervall.

Diätetisch-medikamentöse Behandlung. Es wurde eine Endoparasitenbehandlung (Fenbendazol 50 mg/kg 1× tägl. p.o. für 3 Tage) empfohlen, trotz negativem parasitologischen Befund, da es gelegentlich zu falsch negativen Befunden kommen kann. Aufgrund der hochgradigen Panhypoproteinämie und dem damit verbundenen Risiko einer Hyperkoagulabilität und der Folge einer Thrombose bzw. Thrombembolie, wurde die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (Clopidogrel 1–3 mg/kg 1× tägl. p.o.) abgewogen, jedoch aufgrund der schnellen klinischen und blutchemischen Besserung des Hundes dagegen entschieden. Zum Ausgleich des suboptimalen Cobalaminstatus wurde Vitamin B₁₂ als Monopräparat supplementiert (Cyanocobalamin 250 µg/kg alle 7 Tage s.c. für 6 Wochen). Der Patient erhielt zunächst eine hydrolysierte Eliminationsdiät (Royal Canin Hypoallergenic; ca. 34% Fettgehalt auf kcal-Basis), welche für ca. 4 Wochen gefüttert werden sollte und im Anschluss auf ein hypoallergenes Futter mit einem reduzierten Fettgehalt (Purina HA; ca. 24% Fettgehalt auf kcal-Basis) oder eine Ultra-low-Fat-Diät (Royal Canin Gastrointestinal Low Fat; ca. 16% Fettgehalt auf kcal-Basis) dauerhaft umgestellt werden sollte. Mit Hinblick auf mögliche Wundheilungsstörungen wurde mit einer Wartezeit von 2 Wochen nach Laparotomie eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin (Atopica[®] 5 mg/kg 2× tägl. p.o.) begonnen.

Weiterer Verlauf. Eine Reevaluierung der histologischen Präparate unter Einbeziehung der erhobenen klinischen, labordiagnostischen und auch bildgebenden Befunde richtete den Blick auf das mögliche Vorliegen einer fokalen intestinalen lipogranulomatösen Lymphangitis (ILL). Hierbei waren die Gewebebiopsien in den vorliegenden Präparaten vereinbar mit einer intestinalen Lymphangiektasie (ILE) und einer granulomatösen Lymphangitis. Bei den Verlaufskontrollen mit klinischer Reevaluierung, Hämatologie und Serumchemie an den Tagen 3, 7 und 14 sowie einen Monat nach der initialen

Vorstellung war ein progressiver Anstieg hin zur Normalisierung der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration festzustellen. Nach Erreichen der Normalalbuminämie wurde die Cyclosporindosis ausgeschlichen, zunächst durch Reduktion von 2× tägl.- auf 1× tägl.-Gabe und in der Folge Absetzen des Präparates bei konstant nachweisbarer Normalalbuminämie). Bei der telefonischen Verlaufskontrolle 35 Monate (ca. 3 Jahre) und 58 Monate (ca. 5 Jahre) nach der Diagnose berichteten die Patientenbesitzer über ein gutes Allgemeinbefinden sowie stabile blutchemische Werte unter einzig der Fütterung der gastrointestinalen Low-fat-Diät, was die Klassifizierung als FR-PLE in diesem Fall einer regionalen ILL bestätigt.

Diskussion

Diese Kasuistik eines 4-jährigen Havaneser-Rüden zeigt, dass die fokale oder regionale intestinal lipogranulomatöse Lymphangitis (ILL) beim Hund eine unterschätzte und vermutlich unterdiagnostizierte Differentialdiagnose darstellt. Der initiale Befund der pathohistologischen Untersuchung ergab Unstimmigkeiten hinsichtlich dieses Verdachts, da eine vorwiegend granulomatöse Entzündung die Folge wandernder Parasitenlarven, eines Fremdkörpergeschehens oder – vermutlich seltener – eines infektiösen Prozesses darstellen kann. Es bestanden keine Hinweise für eine eosinophile Komponente des entzündlichen Infiltrats und die Hämatologie sowie Kotuntersuchung des Patienten lieferten keinen Hinweis auf eine Endoparasitose. Auch ein neoplastisches Geschehen (z.B. Karzinomatose) war ausgeschlossen. Eine weitere Differentialdiagnose war in diesem Fall eine Proteinverlust Enteropathie (*protein-losing enteropathy*, PLE), entweder als primäre intestinale Lymphangiektasie (ILE) mit Malformation der intestinalen Lymphbahnen oder sekundärer ILE infolge chronischer Darmentzündung (idiopathischer *inflammatory bowel disease*, IBD).^{9,10} Die pathohistologischen Befunde sowie der weitere Verlauf zusammen mit dem Signalement des Patienten ließen eine diffuse, neoplastische Infiltration (intestinales Lymphom) als Ursache einer sekundären ILE ebenfalls ausschließen. Da der Hund keine Reiseanamnese ins Ausland und somit relevante geographische Regionen hatte, bestand keine Indikation zur Abklärung anderer infektiöser PLE-Ursachen (Histoplasmose, Heterobilharziose, Pythiose).¹⁰ Das langfristige Ansprechen auf eine alleinige diätetische Therapie mit fettrestriktiver Fütterung deutet auf eine Futtermittel-responsive PLE (FR-PLE), welche Patienten mit einer diagnostizierten PLE beschreibt, die auf Therapie mit in der Regel *Ultra-low-fat* Diätfutter ansprechen.¹¹ Im direkten Vergleich zu einer Immunsuppressiva-responsiven PLE (IR-PLE) oder nicht-responsiven PLE, weist die FR-PLE eine bessere Prognose auf.⁹⁻¹⁶

Nach Ausschluss extragastrointestinaler sowie infektiöser gastrointestinaler Ursachen von chronischem Durchfall ist als initiale therapeutisch-diagnostische Maßnahme eine Eliminationsdiät angezeigt, um eine Futtermittelhypersensitivität/-allergie bzw. Futter-responsive Enteropathie (FRE) auszuschließen. Dies da bis zu 60–70% aller Hunde mit chronisch-entzündlichen Enteropathien mit einer FRE diagnostiziert werden.¹⁷⁻¹⁹ Da eine PLE nicht zwangsläufig mit einer schweren Form der idiopathischen IBD verbunden ist, muss gerade bei FR-PLE-Hunden die Möglichkeit einer primären ILE als wahrscheinlichere Ätiologie in Betracht gezogen werden. Dazu, wie hoch der Anteil Futter-responsiver Hunde mit PLE (FR-PLE) tatsächlich ist, liegen aktuell allerdings noch keine belastbaren Daten vor.¹¹ Insbesondere kleine Hunderassen wie Yorkshire Terrier und Malteser, aber auch Soft Coated Wheaten Terrier, Lundehunde und Basenjis sind einerseits häufig von einer idiopathischen IBD, die sekundär zu einer ILE führen kann, häufiger als andere Hunderassen jedoch auch von einer primären ILE betroffen. Beide Ätiologien führen zum Krankheitsbild der PLE, diagnostisch verkomplizierend kann eine primäre ILE eine entzündliche Reaktion nach sich ziehen („Henne-Ei-Problem“).^{9,10} Diesem Umstand in der Wahl der optimalen Therapie – insbesondere der Wahl eines geeigneten Diätfutters sowie der Entscheidung für oder gegen eine entzündungshemmende bzw. immunsuppressive Therapie – Rechnung zu tragen, kann herausfordernd sein.

Häufig sprechen retrospektiv als FR-PLE-Hunde klassifizierte Patienten klinisch bereits nach wenigen Tagen auf ein Diätfutter (bzw. eine Eliminationsdiät) mit einem deutlich reduzierten Fettgehalt an.^{13,14} Alternativ zu einem kommerziell erhältlichen Diätfutter kann auch eine hausgemachte fettrestriktive Ration (z.B. mit fettarmer Hühnerbrust und Kartoffel oder Süßkartoffel; ca. 4% Fettgehalt auf kcal-Basis) gefüttert werden,¹⁴ bei deren beabsichtigter Langzeitfütterung jedoch die Ausgewogenheit (z.B. Vitamin-, Mineralstoff- und löslicher Ballaststoffgehalt) und der Energiegehalt zu prüfen sind. Voraussetzung für den Beginn mit einer rein diätetischen Intervention ist ein stabiler Patient, ohne Inappetenz

und Ödemen oder Aszites aufgrund hochgradiger Hypalbuminämie. In solchen Fällen ist eine entzündungshemmende oder immunsuppressive Therapie in Erwägung zu ziehen.⁹⁻¹¹ Aufgrund der proteinkatabolen, hyperlipidämischen und prothrombotischen Wirkung hoch-dosierter Glukokortikoide (z.B. Prednisolon), sind hierfür andere immunmodulatorische Medikamente (z.B. Cyclosporin) als Mittel der ersten Wahl anzudenken.⁹⁻¹¹ Da Mycophenolat zu erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen führen kann, ist es für die Behandlung der IR-PLE eher ungeeignet,²⁰ und die Kombination immunmodulatorischer Wirkstoffe sollte ausschließlich therapierefraktären Fällen vorbehalten sein.^{9,12,15} Antibiotika spielen in der PLE-Behandlung keine Rolle, eine Ausnahme bilden nachgewiesene infektiöse Ätiologien oder Komplikationen (z.B. aus Vomitus folgende Aspirationspneumonie mit Sepsis).²¹ Die Möglichkeit vorteilhafter Wirkungen einer zusätzlichen Gabe von insbesondere löslichen Ballaststoffen (z.B. Psyllium), Prä-, Pro- oder Synbiotika bedarf weiterer systematischer Untersuchungen.

Eine diagnostische Laparotomie mit chirurgischer Entnahme von Darmbiopsaten, wie in diesem Fall, erlaubt die Beurteilung auch der serosalen Anteile der Darmwand (Full-Thickness-Biopsie). Nichtsdestotrotz, sind beim Vorliegen einer hochgradigen Hypalbuminämie (Serumalbuminkonzentration <20 g/l) Nutzen und Risiko einer chirurgischen Darmbiopsie gründlich abzuwägen. Insbesondere besteht die Gefahr von Wundheilungsstörungen (u.a. Nahtdehiszenz) mit der Folge einer septischen Peritonitis. Im Gegensatz hierzu führt die endoskopische Untersuchung als weniger invasive und risikoärmere Methode zur Entnahme oberflächlicher Mukosabiopsate und erlaubt nicht die Beurteilung aller Darmwandschichten, der serosalen Darmwandoberfläche oder des Mesenteriums.

Eine Hypalbuminämie ist ein wichtiger, wenn auch nicht immer vorhandener Indikator einer PLE und ist zudem von prognostischer Relevanz, insbesondere bei Vorliegen einer hochgradigen Panhypoproteinämie.⁷ Weitere Differentialdiagnosen einer Hypalbuminämie gilt es auszuschließen. Dazu zählen eine Proteinverlust-Nephropathie (PLN), welche durch die Harnuntersuchung mit bakteriologischer Untersuchung und Bestimmung der UP/C auszuschließen war, sowie eine Hepatopathie mit eingeschränkter Syntheseleistung der Leber, welche in Anbetracht der Gesamtheit aller labordiagnostischen Befunde ebenfalls als unwahrscheinlich erachtet wurde.

Folsäure und Cobalamin (Vitamin B₁₂) sind wasserlösliche B-Vitamine, die bei Mangel einen Hinweis auf ein Absorptionsproblem im Dünndarm und somit auf das Vorliegen einer chronischen Enteropathie geben können. Hierbei ist eine Hypocobalaminämie (Vitamin B₁₂-Mangel) auch als negativ-prognostisch Faktor hervorzuheben.⁸ Bereits bei einer Serumcobalaminkonzentration im unteren Referenzintervall (<250 pmol/l) ist ein suboptimaler Cobalaminstatus anzunehmen und, wie im beschriebenen Fall, eine Substitutionstherapie zu empfehlen und anschließend der Therapieerfolg durch Bestimmung des Vitamin B₁₂-Spiegels im Blut zu kontrollieren. Die Aufnahme von Vitamin B₁₂ erfolgt im distalen Abschnitt des Dünndarms (Ileum) mit Hilfe von Intrinsic-Faktor, deren Komplex die intestinale Resorption ermöglicht.⁸ Da Intrinsic-Faktor beim Hund überwiegend aus dem exokrinen Pankreas stammt, ist bei Hunden mit einer Hypocobalaminämie differentialdiagnostisch eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) zu berücksichtigen. Eine EPI wurde im berichteten Fall anhand der normalen Serum-cTLI-Konzentration, bestimmt als 12-Stunden-Nüchternwert, ausgeschlossen.

Hinweise auf eine Hypokalzämie gab es anhand der ionisierten Kalziumbestimmung nicht, der Vitamin D-Status wurde jedoch nicht eruiert.²² Neben dem Schweregrad der klinischen Erkrankung (CCECAI-Score >8) bestanden keine weiteren negativ-prognostischen Parameter (z.B. erhöhter Serumharnstoff-Stickstoff, BUN).²³

Die diagnostische Abklärung einer chronischen Enteropathie, insbesondere PLE, bedarf neben den genannten speziellen Parametern einer minimalen Datenbasis in Form von Hämatologie und Blutchemie, um einen Gesamteindruck über den Patientenzustand zu gewinnen. Die hämatologische Untersuchung dient, neben den allgemeinen Hinweisen auf eine Entzündung bzw. das Vorhandensein eines Stressleukogramms, insbesondere dem Aufspüren möglicher chronischer gastrointestinaler Blutungen (Hypoproteinämie mit Anämie, reaktive Thrombozytose) oder einer Anämie chronisch-entzündlicher Erkrankungen, deren Zustandekommen multifaktoriell bedingt ist. Im Gegensatz zur Eisenmangelanämie bei chronischen gastrointestinalen Blutungen steht bei der Anämie chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie im beschriebenen Fall eine aregenerative und meist normozytäre, normochrome Anämie im Vordergrund. Die Therapie richtet sich hierbei nach der Grunderkrankung und verlangt nicht nach der Substitution von Eisen.

In der Auswertung der blutchemischen Parameter rückten typische Elektrolytverschiebungen mit Hinweis auf einen möglichen (typischen) Hypoadrenokortizismus (Hyperkaliämie und Hyponatriämie, mit fehlenden Stressleukogramm) in den Hintergrund. Da insbesondere ein atypischer Hypoadrenokortizismus (d.h. entweder reine Glukokortikoiddefizienz oder Glukokortikoid- und Mineralokortikoiddefizienz ohne Elektrolytverschiebungen) vorrangig mit gastrointestinalen Symptomen verbunden sein kann, sollte bei entsprechender klinischer Symptomatik die Basalkortisolkonzentration im Blut bestimmt werden. Liegt diese bei >55 nmol/l (>2 µg/dl), wie im berichteten Fall, ist ein Hypoadrenokortizismus ausgeschlossen.^{24,25}

Zusammenfassend ist bei Hunden, die in der sonographischen Untersuchung des Abdomens und/oder im Rahmen einer diagnostischen Laparotomie fokale, multifokale bzw. miliare intestinale Umfangsvermehrungen im Bereich des Dünndarms (und Gekröses) aufweisen und die Anamnese des Patienten Hinweise auf chronische, persistierende oder intermittierende gastrointestinale Symptome liefert, nicht voreilig von einem neoplastischen Geschehen mit generell schlechter Prognose (z.B. Karzinomatose) auszugehen. Es ist das Anliegen, mit diesem Fallbericht darauf aufmerksam zu machen, dass die zum Teil noch wenig bekannte PLE- bzw. ILE-Sonderform der fokalen bis regionalen intestinalen lipogranulomatösen Lymphangitis (ILL) als Differentialdiagnose bei entsprechender klinischer Symptomatik und labordiagnostischen Befunden, welche eine deutlich bessere Langzeitprognose besitzt, differentialdiagnostisch Berücksichtigung findet.

Literaturverweise

1. Lecoindre A, Lecoindre P, Cadoré JL, et al. Focal intestinal lipogranulomatous lymphangitis in 10 dogs. *J Small Anim Pract* 2016; 57: 465–471.
2. Watson VE, Hobday MM, Durham AC. Focal intestinal lipogranulomatous lymphangitis in 6 dogs (2008–2011). *J Vet Intern Med* 2014; 28: 48–51.
3. Van Kruiningen HJ, Lees GE, Hayden DW, Meuten DJ, Rogers WA. Lipogranulomatous lymphangitis in canine intestinal lymphangiectasia. *Vet Pathol* 1984; 21: 377–383.
4. Paoloni MC, Penninck DG, Moore AS. Ultrasonographic and clinicopathologic findings in 21 dogs with intestinal adenocarcinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 43: 562–567.
5. Sutherland-Smith J, Penninck DJ, Keating JH. The morphological significance of ultrasonographic intestinal hyperechoic striations in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 51–57.
6. Papazoglou LG, Tontis D, Loukopoulos P, et al. Foreign body associated intestinal pyogranuloma resulting in intestinal obstruction in four dogs. *Vet Rec* 2010; 166: 494–497.
7. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, et al. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 700–708.
8. Kather S, Grütznert N, Kook PH, et al. Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 13–28.
9. Craven MD, Washabau RJ. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 383–402.
10. Jablonski SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of canine intestinal lymphangiectasia: a comparative review. *Animals (Basel)* 2022; 12: 2791.
11. Jergens AE, Heilmann RM. Canine chronic enteropathy—current state-of-the-art and emerging concepts. *Front Vet Sci* 2022; 9: 923013.
12. Dandrieux JR, Noble PJ, Scase TJ, et al. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242: 1705–1714.
13. Okanishi H, Yoshioka R, Kagawa Y, et al. The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 809–817.
14. Rudinsky AJ, Howard JP, Bishop MA, et al. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract* 2017; 58: 103–108.
15. Salavati Schmitz S, Gow A, Bommer N, et al. Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 2005–2013.
16. Nagata N, Ohta H, Yokoyama N, et al. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 659–668.
17. Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Vet Rec* 2016; 178: 368.
18. Dandrieux JRS. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *J Small Anim Pract* 2016; 57: 589–599.

19. Volkman M, Steiner JM, Fosgate GT, et al. Chronic diarrhea in dogs—retrospective study in 136 cases. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1043–1055.
20. Swann JW, Garden OA, Fellman CL, et al. ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1141–1172.
21. Cerquetella M, Rossi G, Suchodolski JS, et al. Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with diarrhoea. *J Small Anim Pract* 2020; 61: 211–215.
22. Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, et al. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res* 2017; 13: 96.
23. Kathrani A, Sánchez-Vizcaíno F, Hall EJ. Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 536–543.
24. Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 413–416.
25. Bovens C, Tennant K, Reeve J, et al. Basal serum cortisol concentration as a screening test for hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1541–1545.



Abb. 1: Befunde an Dünndarm und Mesenterium in der diagnostischen Laparotomie. Auf der serosalen Oberfläche des Dünndarms und der Dünndarmaufhängung fanden sich multifokale bis miliaire, weißliche Umfangsvermehrungen (eine Auswahl dieser angedeutet durch weiße Pfeile), welche in der pathohistologischen Untersuchung als granulomatöse Veränderungen befundet wurden.

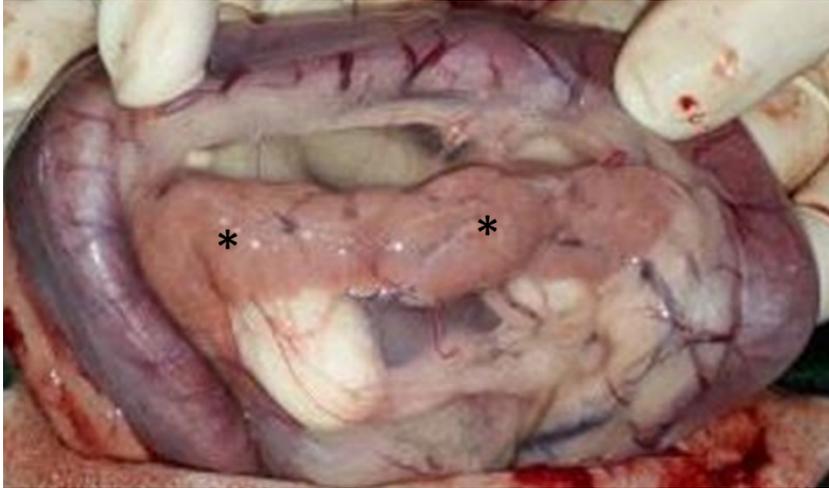


Abb. 2: Befunde am Pankreas in der diagnostischen Laparotomie. Das Pankreas und die peripankreatischen Bereiche stellten sich unauffällig dar. Dargestellt ist der Duodenalschenkel des Pankreas (Sternchen).