

Eine dem Ehlers-Danlos Syndrom des Menschen ähnliche Bindegewebserkrankung der Haut bei einem Fohlen

T. Winter, C. Börgel¹, Heike Aupperle, Heinz-Adolf Schoon

Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig und Tierärztliche Klinik Dres. Markus und Börgel, Bersenbrück¹

Zusammenfassung

Beim Ehlers-Danlos Syndrom (E-D S) des Menschen handelt es sich um eine hereditäre Erkrankung des kollagenen Bindegewebes der Haut, welche in vergleichbarer Weise auch bei Tieren beschrieben wird. Von einem sechs Tage alten Oldenburger Stutfohlen mit den klinischen Symptomen einer dermalen Hyperelastizität und –fragilität wurden Gewebeproben der äußeren Haut und Unterhaut histologisch, immunhistologisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Lichtmikroskopisch wurde in der Dermis eine irreguläre Anordnung der kollagenen Bindegewebsfasern in Form subepidermaler "Faserplaques" und subkutaner "Faserstränge" nachgewiesen. Im polarisierten Licht der Picrosiriusrot-Färbung zeigten die "Faserplaques" einen erhöhten Anteil kollagener Fasern des Typs I und die "Faserstränge" einen erhöhten Anteil von Kollagenfasern des Typs III. Mittels Elektronenmikroskopie konnten neben einzelnen regulären Kollagenfibrillen (Durchmesser ca. 140 nm) irreguläre, fragmentierte "Fibrillenplaques" (Größe ca. 240x350 nm) und schlankere "Fibrillenstränge" (Durchmesser variierend zw. 90 und 180 nm) nachgewiesen werden. Darüber hinaus waren im Bereich einzelner größerer subkutaner Venen z.T. hochgradige Panelastofibrosen erkennbar, die einen erhöhten Anteil Kollagenfasern des Typs III aufwiesen. Die erhobenen Befunde lassen den Schluss zu, dass es sich bei dem vorliegenden Fall um eine „E-D S ähnliche kutane Bindegewebserkrankung“ bei einem Fohlen handelt.

Schlüsselwörter: Ehlers-Danlos Syndrom, Pferd, Hyperfragilität, Kollagenfasern, Haut

A connective tissue disease of the skin in a foal similar to the human Ehlers-Danlos Syndrome

The Ehlers-Danlos syndrome (E-D S) in man is an inherited disease of collagen connective tissue of the skin which is also described in animals. Skin biopsies of a six days old female Oldenburger foal with the clinical signs of fragile and hyperextensive skin were investigated by the use of light microscopical, immunohistochemical and ultrastructural techniques. The results of histopathology revealed an irregular structure of collagen fibres which showed subepidermal fragmented "fibre plaques" and subcutaneous slender "fibre cords". In the polarisation light of the picrosirius-red-stain the "fibre plaques" represented an increased amount of collagen type I while the "fibre cords" showed an increased amount of collagen type III. Electronmicroscopic examination showed some normal sized fibrilles (approx. 140 nm in diameter) and also irregular fragmented "fibrillar plaques" (size: 240x350 nm) and slender "fibrillar cords" (varying from 90 to 180 nm in diameter). In the area of numerous subcutaneous veins a severe panelastofibrosis, containing an increased amount of collagen type III, was present. In the light of the present results, it has been concluded, that this case is an example of a rare, probably idiopathic "E-D S like disease" in a foal.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, horse, hyperfragility, collagen fibres, skin

Einleitung

Das Ehlers-Danlos Syndrom (E-D S) stellt eine 1901 erstmals beschriebene (Ehlers 1901), beim Menschen auftretende hereditäre Erkrankung des kollagenen Bindegewebes der Haut, aber auch der Gelenke, Augen und Zähne dar. Sie wird, entsprechend ihrer klinischen Ausprägung, ihres Vererbungsmusters, bzw. der Form des zugrundeliegenden genetischen Defektes in neun Subtypen unterteilt (Burrows 1999). Bei den als klassisch bezeichneten Formen des E-D S (Typ I und II) wird klinisch eine sehr weiche, dünne, überdehnbare und brüchige Haut, sowie gelegentlich eine Gelenkinstabilität, vorwiegend im Bereich der Hände und Füße, beobachtet (Burrows 1999). In selteneren Fällen werden auch Veränderungen im Bereich der Gefäße (E-D S Typ IV) beschrieben (Burrows 1999).

Die Erkrankung basiert auf verschiedenen Varianten von z.T. noch unbekannten, die Kollagensynthese hemmenden Enzymdefekten, welche zu einer irregulären Synthese, Struk-

turanordnung und/oder Integration der Kollagenfasern im Gewebe führen (Burrows 1996, 1999).

Bei der Dermatosparaxie (E-D S Typ VIIc) des Menschen handelt es sich um einen Defekt der Prokollagen N-Peptidase, wodurch N-terminale Propeptide mit in die α - Ketten der dermalen Kollagenmoleküle integriert werden und somit das "packing" dieser Moleküle zu Kollagenfibrillen und –fasern irregulär verändert wird (Minor 1980). Ein derartiges Phänomen wird in Einzelfällen auch bei Rind und Katze beobachtet (Jayasekara et al. 1979; Collier et al. 1980). Bei Hund und Nerz (Hegreberg et al. 1969) konnten E-D S ähnliche kutane, autosomal dominant vererbte Veränderungen ungeklärter Pathogenese diagnostiziert werden. Im Unterschied dazu sind beim Pferd nur wenige Fälle „E-D S ähnlicher Erkrankungen“ in der Literatur beschrieben (Gunson et al. 1984, Hardy et al. 1988, Witzig et al. 1984), unter anderem die Hereditäre Equine Regionale Dermale Asthenie (HERDA) bei Quarter

Horses in den USA (Tryon et al. im Druck).

Anamnese

Ein sechs Tage altes Warmblutstutfohlen wurde aufgrund einer Umfangsvermehrung im Bereich des linken Kniegelenkes zur klinischen Untersuchung vorgestellt. Es handelt sich um das fünfte Fohlen einer zehnjährigen Oldenburger Stute, das spontan und ohne Komplikationen geboren wurde. Über angeborene Erkrankungen bei den vorangegangenen Fohlen liegen keine Informationen vor.

Klinische Untersuchungen

Das Fohlen zeigte bei ungestörtem Allgemeinbefinden eine faustgroße, weich fluktuierende Umfangsvermehrung lateral am linken Kniegelenk sowie eine Lahmheit der linken Vordergliedmaße. Die weiteren klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen waren unauffällig.

Innerhalb der folgenden Tage traten weitere Umfangsvermehrungen (Gelenkhydrops) im Bereich des rechten Knies und an beiden Tarsalgelenken, sowie Spontanrisse in der Haut über den Umfangsvermehrungen und an der Unterseite der Schweifrübe (Abb. 1) auf.

Bei einer operativen Wundversorgung ließ sich die veränderte Haut im Bereich der Umfangsvermehrungen auffallend leicht von der Unterhaut trennen und wies eine deutlich herabgesetzte mechanische Beanspruchbarkeit auf. Aufgrund

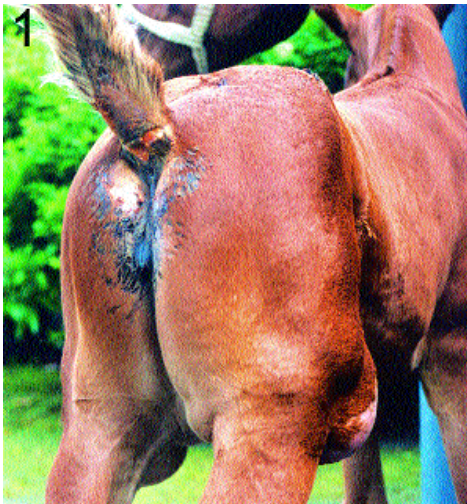


Abb 1 Oldenburger Stutfohlen, 6 Tage alt, mit periarthralen Umfangsvermehrungen im Bereich der Kniegelenke und Spontanrissen in der Haut an der Unterseite der Schweifrübe.
Oldenburger female foal, 6 days old, with periarticular enlargement of the knees and spontaneous ruptures of the skin below the tailhead.

des klinischen Erscheinungsbildes und der Verdachtsdiagnose einer kongenitalen Hauterkrankung wurde das Fohlen intraoperativ euthanasiert.

Material und Methoden

Zur Einsendung gelangten zwei gut auswertbare formalinfizierte Biopsien aus der Haut und Unterhaut des linken Knies bzw. des Oberschenkels. Sie wurden für die histopathologische Untersuchung routinemäßig in Paraplast eingebettet und

mit Hämatoxylin-Eosin und Pikrosiriusrot (nach Konstantin, mod. nach Grüninger 1996) gefärbt. Weiterführende Untersuchungen erfolgten immunhistologisch mittels PAP-Technik (Peroxidase anti-Peroxidase) unter Verwendung monoklonaler Antikörper zum Nachweis von Kollagen Typ III und Elastin. Außerdem erfolgte eine Umfixierung der Proben in Glutaraldehyd, mit anschließender Einbettung in Glycidether 100 und einer Kontrastierung mit Tannin- Uranylazetat für die elektronenmikroskopische Untersuchung.

Histopathologische Untersuchungen

In beiden histologisch untersuchten Hautproben können vergleichbare morphologische Veränderungen festgestellt werden:

Die Epidermis und die adnexalen Strukturen sind unauffällig, aber im Bereich der Dermis ist eine irreguläre Anordnung stark verkürzter, unregelmäßig breiter und unscharf konturierter "Kollagenfaserplaques", eingebettet in ein lockeres, ödematisiertes Bindegewebsgerüst auffällig (Abb. 2a). In der Subkutis ordnen sich die Kollagenfasern in längeren, schlanken, unregelmäßigen "Fasersträngen" an, umgeben von hochgradig metabolisch aktiven Fibroblasten. Daneben ist die Ausbildung eines diffusen fibroangioblastischen Granulationsgewebes sowie eine diffuse geringgradige lymphozytäre Infiltration im Korium nachweisbar. Im polarisierten Licht der Pikrosiriusrot-Färbung können die subepidermalen "Faserplaques" aufgrund ihrer leuchtend gelb-roten Farbe als kollagene Fasern

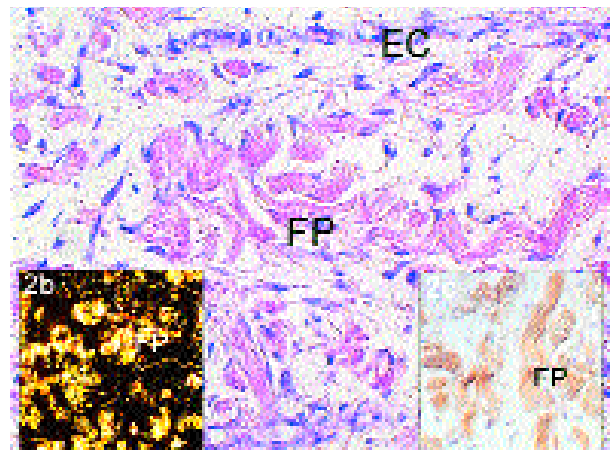


Abb 2a Subepidermale irregulär fragmentierte kollagene "Faserplaques" (FP), eingebettet in ein ödematisiertes kollagenes Bindegewebe (EC); (H.-E.-Färbung, Gerätevergrößerung 62,5x)

Subepidermal irregular fragmented collagen "fibre plaques" (FP) in an edematous collagenous connective tissue (EC); (H.-E. stain, magnification 62.5x)

Abb 2b Nachweis des hohen Anteils kollagener Fasern vom Typ III (leuchtend gelb-rote Farbe) im Bereich der subepidermalen "Faserplaques" (FP); (Pikrosiriusrot-Färbung, polarisiertes Licht, Gerätevergrößerung 62,5x)

High amount of collagen type III (bright shining, yellow-red colour) in the area of the subepidermal "fibre plaques" (FP); (polarisation light of picrosirius-red-stain, magnification 62.5x)

Abb 2c Detailaufnahme der subepidermalen "Faserplaques" (FP); (Immunhistologie: Kollagen Typ III, Normarski-Interferenzkontrast, Gerätevergrößerung 125x)

Detail of the subepidermal "fibre plaques" (FP); (Immunohistochemistry: collagen type III, Normarski-interference contrast, magnification 125x)

vom Typ I identifiziert werden (Abb. 2b). Die subkutanen „Faserstränge“ hingegen zeigen eine leuchtend gelb-grüne Farbe, die einem hohen Anteil kollagener Fasern vom Typ III entspricht. Mit Hilfe des immunhistologischen Nachweises von Kollagen Typ III können diese Befunde bestätigt werden (Abb. 2c). Elastische Fasern können in den Arealen veränderten Bindegewebes weder mit der Pikrosiriusrot Färbung noch immunhistologisch nachgewiesen werden.

In einzelnen größeren Venen fällt eine hyaline Verquellung der Gefäßwände auf, die sich mit Hilfe der Pikrosiriusrot-Färbung als mittel- bis hochgradige Panelastofibrose darstellt und überwiegend aus kollagenen Fasern vom Typ III sowie einzelnen elastischen Fasern besteht. Kleinere arterielle und venöse Gefäße sind unverändert.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Ultrastrukturell zeigen sich neben einzelnen regulären Kollagenfibrillen (Durchmesser ca. 140 nm) fragmentierte, unregelmäßig und unscharf konturierte „Fibrillenplaques“ (Größe ca. 240x350 nm) und ineinander verdrehte, längere, schlanke „Fibrillenstränge“ (Durchmesser zwischen 90 und 180 nm variierend) (Abb. 3). Bei allen beschriebenen Kollagenfibrillen ist eine physiologische periodische Querstreifung (im Abstand von ca. 50 nm) nachweisbar. Die hohe metabolische Aktivität

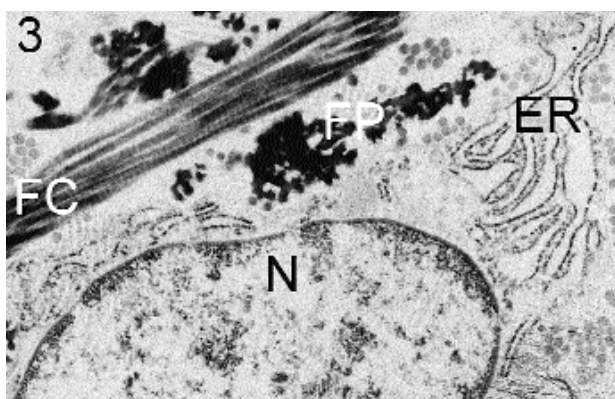


Abb 3 Irregulär fragmentierte „Fibrillenplaques“ (FP) sowie schlanke, ineinander verdrehte „Fibrillenstränge“ (FC) im Bereich der Dermis; N: Zellkern, ER: raues endoplasmatisches Retikulum; (Transmissionselektronenmikroskopie, Gerätevergrößerung 30000x)

Irregular fragmented „fibrillar plaques“ (FP) and slender „fibrillar cords“ (FC) in the dermis; N: nucleus, ER: rough surfaced endoplasmatic reticulum; (transmission electron microscopy, magnification 30000x)

der Fibroblasten ist anhand des prominenten rauen endoplasmatischen Retikulums zu erkennen. Vereinzelt finden sich im Stroma liegende Makrophagen, die Kollagenfaserfragmente phagozytieren.

Diskussion

Bei den „Ehlers-Danlos Syndrom ähnlichen Erkrankungen“ des Pferdes sind in der Literatur vorwiegend kutane Veränderungen im Sinne einer lokalen Hyperelastizität und -fragilität

bei ein- bis zweijährigen Quarter Horses beschrieben (Lerner und McCracken 1978; Hardy et al. 1988), zum Beispiel auch bei der „HERDA“ (Hereditäre Equine Regionale Dermale Asthenie) in den USA (Tryon et al. im Druck). Es wird hier ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet, weiterführende biochemische und genetische Untersuchungen stehen jedoch noch aus. In einem weiteren Fall wurde bei einem zweijährigen Araberhengst eine lokale kutane Hyperfragilität und -elastizität ungeklärter Ätiologie und Heredität diagnostiziert (Gunson et al. 1984).

E-D S ähnliche Veränderungen sind in der Literatur bislang lediglich bei zwei neugeborenen Fohlen beschrieben. Einmal beschreiben Eßer et al. (1999) lediglich das klinische Erscheinungsbild einer deutlich erhöhten Fragilität der Haut bei einem zwei Tage alten weiblichen Kaltblut-Fohlen. In dem zweiten Fall trat bei einem Hannoveraner Hengstfohlen zusätzlich zu einer generalisierten Hyperfragilität der Haut eine Hyperextension aller Gliedmaßen Gelenke auf (Witzig et al. 1984). Dieser Fallbericht beinhaltet weiterhin detaillierte histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen der klinisch festgestellten Gewebeerkrankungen. Weiterführende Untersuchungen bezüglich Ätiologie und Heredität der diagnostizierten Veränderungen liegen in beiden Fällen nicht vor. Die anamnestischen und klinischen Daten des vorliegenden Falles beschreiben eine besondere, sehr seltene Form, eines vermutlich idiopathisch aufgetretenen E-D S bei einem Fohlen.

Die Morphologie der Alterationen im aktuell untersuchten Material stimmt mit den Literaturangaben beim Pferd (Lerner und McCracken 1978; Gunson et al. 1984; Hardy et al. 1988; Eßer et al. 1999), Rind (Jayasekara et al. 1979), Hund und Katze (Freeman et al. 1987; Köhler et al. 2002) und auch beim Menschen (Wechsler und Fisher 1964; Hausser und Anton-Lamprecht 1994) überein: Histopathologisch zeigt sich eine deutliche Irregularität von Länge, Durchmesser, Kontur, Ausrichtung und Anordnung der Kollagenfaserbündel und ultrastrukturell können fragmentierte, separierte und desintegrierte Fibrillen mit deutlicher Variabilität von Faserdichte und -durchmesser dargestellt werden. Die in der Literatur beim Rind als typisch beschriebenen „hieroglyphenartigen Faserquerschnitte“ (Jayasekara et al. 1979) konnten dagegen im eigenen Material nicht nachgewiesen werden.

Als Folge der erhöhten kutanen Fragilität und Elastizität ist im vorliegenden Fall die Ausbildung eines Granulationsgewebes im Bereich der tiefen Dermis sowie die diffuse mononukleäre Zellinfiltration im veränderten Gewebe anzusehen, was beim Pferd auch von Gunson et al. (1984) sowie Lerner und McCracken (1978) beschrieben wurde.

Ebenso weisen bei Gunson et al. (1984) und bei Hardy et al. (1988) die Epidermis und deren Adnexe in den untersuchten Arealen veränderten Bindegewebes keinerlei besondere Befunde auf.

Die mittel- bis hochgradigen Panelastofibrosen einzelner größerer subkutaner Venen sind, abgesehen von den bei Freeman et al. (1987) bei Hund und Katze nachgewiesenen perikapillär akzentuierten irregulären Faserknoten, die einzigen bisher beschriebenen gefäßassoziierten Alterationen im Zusammenhang mit E-D S ähnlichen Erkrankungen beim Tier.

Inwieweit ein Bezug zwischen den von uns erhobenen Befunden und dem vaskulären Typ IV des E-D S des Menschen hergestellt werden kann, bleibt offen, da in der humanmedizinischen Literatur primär arterielle Alterationen in Form einer erhöhten Bruchigkeit der Gefäßwand aufgrund eines erniedrigten Anteils kollagener Fasern vom Typ III beschrieben werden (Burrows 1999).

Die angestellten Untersuchungen lassen den Schluss zu, daß dieses Fallbeispiel durchaus in die Gruppe der „E-D S ähnlichen kutanen Bindegewbserkrankungen“ beim Tier einzuordnen ist, am ehesten als eine vermutlich idiopathisch aufgetretene besondere Form eines E-D S bei einem Fohlen. Weiterführende biochemische und genetische Analysen wären für eine Klärung des zugrundeliegenden Molekulardefektes, bzw. für eine detailliertere Subtypisierung notwendig.

Literatur

- Burrows N. P. (1996): The gene encoding collagen alpha IV (COL5A1) is linked to mixed EDS type I/II. *J. Invest. Dermatol.* 106, 1273-1276
- Burrows N. P. (1999): The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 24, 99-106
- Collier L. L., C. W. Leathers and D. F. Counts (1980): A clinical description of dermatosparaxis in a Himalayan cat. *Fel. Pract.* 10, 25-36
- Ehlers E. (1901): Cutis laxa. Neigung zu Hämorrhagien in der Haut. Lockerung mehrerer Artikulationen. *Derm. Zschr.* 8, 173
- Eber M., V. Niederacher, K. Pfeffer und H. Scheuer (1999): Über die selten auftretende Dermatosparaxie (Ehlers-Danlos-Syndrom) bei einem Fohlen - ein Fallbericht. *Pferdeheilkunde* 16, 434-436
- Freeman L. J., G. A. Hegreberg and D. J. Robinette (1987): Ehlers-Danlos syndrome in dogs and cats. *Sem. Vet. Med. Surg.* 2, 221-227
- Grüniger B. (1996): Zur Pathogenese von Angiopathien im Endometrium der Stute-Morphologisch funktionelle Untersuchungen. Dissertation Universität Leipzig
- Gunson D. E., E. W. Halliwell and R. R. Minor (1984): Dermal collagen degeneration and phagocytosis. Occurrence in a horse with hyperextensible fragile skin. *Arch. Dermatol.* 120, 599-604
- Hardy M. H., K. R. S. Fisher, O. E. Vrablic, J. A. Yager, J. S. Nimmo-Wilkie, W. Parker and F. W. Keeley (1988): An inherited connective tissue disease in the horse. *Lab. Invest.* 59, 253-262
- Hausser I. and I. Anton-Lamprecht (1994): Differential ultrastructural aberrations of collagen fibrils in Ehlers-Danlos syndrome types I-IV as a means of diagnostics and classification. *Hum. Genet.* 3, 394-407
- Hegreberg G. A., G. A. Padgett, J. R. Gorham and J. B. Henson (1969): A connective tissue disease of dogs and mink resembling the Ehlers-Danlos syndrome of man. II. Mode of inheritance. *J. Heredit.* 60, 249-254
- Jayasekara M. U., H. W. Leipold and R. Phillips (1979): Ehlers-Danlos syndrome in cattle. *Zeitsch. Tierzucht. Züchtungsbiol.* 96, 100-107
- Köhler H. B. K., E. Lütkefels, U. Sommer-Radschat, M. Hewicker-Trautwein und I. Nolte (2002): Ehlers-Danlos-ähnliches Syndrom bei einem Pitbullterrier-Mischling. Ein Fallbeispiel mit Diskussion des Krankheitsbildes. *Tierärztl. Prax.* 30 (K), 123-127
- Lerner D. J. und M. D. McCracken (1978): Hyperelastosis cutis in 2 horses. *J. Eq. Med. Surg.* 2, 350-352
- Minor R. R. (1980): Collagen metabolism: A comparison of diseases of collagen and diseases affecting collagen. *Am. J. Pathol.* 98, 247-259
- Tryon R. C., T. R. Famula, S. D. White, P. C. Schultheiss, D. W. Hamar and D. L. Bannasch: Heritability of a skin disease in the American Quarter Horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* (im Druck)
- Wechsler H. L. und E. R. Fisher (1964): Ehlers-Danlos syndrome: Pathologic, histochemical and electron microscopic observations. *Arch. Path.* 77, 613-619
- Witzig P., M. Suter, P. Wild, V. H. Rao, B. Steinmann und A. von Rotz (1984): Dermatosparaxie bei einem Fohlen und einem Rind - eine seltene Krankheit? *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 126, 589-596

Dr. T. Winter
Institut für Veterinär-Pathologie
Universität Leipzig
An den Tierkliniken 33, 04103 Leipzig
twinter@rz.uni-leipzig.de

Pferdeheilkunde Curriculum Berlin

Anästhesiologie

mit Urs Schatzmann und Claudia Spadavecchia

12.-14. März 2004 - Humboldt-Universität Berlin

niedergel. Tierärzte, Assistenten, Studenten: 390, 260, 130

Tel: 0172 727 11 83, Fax: 030 28 04 04 52, E-Mail berlin@pferdeheilkunde.de