

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010-2011

PANOSTEITIS BIJ EEN JONGE DUITSE HERDER

door

Iris VAN CAPPELLEN

Promotor: Dierenarts Y. Samoy

Medepromotor: Prof. Dr. B. Van Ryssen

Literatuurstudie in het kader

van de Masterproef

De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze literatuurstudie berust bij de promotor(en). Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijk auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotor(en) zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
1. INLEIDING	2
2. LITERATUURSTUDIE	3
2.1. PANOSTEITIS	3
2.1.1. Signalement	3
2.1.2. Etiologie	4
2.1.3. Pathogenese	5
2.1.4. Klinische symptomen	5
2.1.5. Diagnose	6
2.1.6. Differentiaal diagnose	8
2.1.7. Behandeling	13
2.1.8. Prognose	13
3. KLINISCHE CASE	14
4. DISCUSSIE	16
5. LITERATUURLIJST	18

SAMENVATTING

Een vrouwelijke Duitse Herder van 7 maanden is gediagnosticeerd met panosteïtis ter hoogte van de rechterelleboog. Panosteïtis is een frequent voorkomende orthopedische aandoening die de lange beenderen van jonge honden van grote rassen, zoals voornamelijk de Duitse Herder, aantast. De aandoening kan aanleiding geven tot acute mankheid en kan typisch verspringen naar andere ledematen. De diagnose kan gesteld worden aan de hand van de radiografische afwijkingen, die verschillend zijn afhankelijk van de fase waarin de aandoening zich bevindt. In de vroege en laatste fase van de aandoening zijn de radiografische tekenen het minst duidelijk, waardoor de aandoening snel kan worden gemist. Bij deze hond werden eveneens minimale radiografische letsels vastgesteld, wat de diagnose bemoeilijkte. Rekening houdend met het typische signalement en de typische distributie kon de diagnose van panosteïtis worden gesteld.

1. INLEIDING

Panosteïtis is een veel voorkomende aandoening die bij jonge honden van grote rassen acuut manken kan veroorzaken. Voor in 1951 het eerste geval in de literatuur werd beschreven, werd de aandoening niet onderkend. Sindsdien zijn meer studies gepubliceerd en onderzoeken verricht omtrent de etiologie, pathogenese en diagnosetechnieken. Hoewel intussen al veel gekend is over de aandoening, is tot op heden nog steeds niet helemaal duidelijk wat de oorzaak juist is. Voorlopig worden verschillende oorzaken aangehaald terwijl de zoektocht naar de echte oorzaak nog gaande is. Aangezien verschillende ontwikkelingsstoornissen zoals elleboogdysplasie en osteochondritis dissecans (OCD) eveneens manken kunnen veroorzaken bij jonge honden van grote rassen, moet hiermee rekening worden gehouden in de differentiaal diagnose. Panosteïtis heeft, in tegenstelling tot andere ontwikkelingsstoornissen, een zeer gunstige prognose, waardoor het belangrijk is om radiografische afwijkingen juist te interpreteren.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1. PANOSTEITIS

Panosteitis is een zelflimiterende idiopathische aandoening, die de metafyse en de diafysen van lange beenderen aantast bij grote hondenrassen (Böhning et al., 1970). Het is een belangrijke orthopedische aandoening waarmee in de differentiaal diagnose van manken bij de jonge hond rekening moet worden gehouden. Andere benamingen die in de literatuur worden gebruikt, zijn “eosinofiele panosteitis” en “enostosis” (Barrett et al., 1968; Burt en Wilson, 1972).

2.1.1. Signalement

Panosteitis komt het meest voor bij jonge honden van 5 tot 18 maanden (*Fig. 1*). In zeldzame gevallen kan het bij honden tot de leeftijd van 5 jaar voorkomen. Eveneens is panosteitis reeds op de vroege leeftijd van 2 maanden gediagnosticeerd (Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996).

Age (mo.)	No. of dogs												Total
	Jan.	Feb.	March	April	May	June	July	Aug.	Sept.	Oct.	Nov.	Dec.	
2			1										1
3													0
4													0
5	1			3				1	1		1	1	7
6	1	1		1				1	1				5
7	2			1	1		1		2	1			8
8				1				2			2		5
9	3	2	2		3				3			1	14
10	2	1	3	1		2	1	1	2	1			14
11			3		1			1	1			3	9
12			1	1	3	1	1				1	1	9
13						1					1		2
14													0
15										1	1		2
16		1								1			2
17												2	2
18				1					1				2
19	1												1
20										1			1
21			1										1
22													0
23													0
24	3	1	1		2						2	1	10
25													0
26					1				1				2
27													0
28													0
29													0
30											1	1	2
													
60									1				1
Total	13	6	12	9	11	4	3	5	13	5	9	10	100

Fig. 1. Overzicht van de leeftijd, uitgedrukt in maanden, waarop panosteitis is gediagnosticeerd in een studie bij 100 aangetaste honden (uit Böhning et al., 1970).

Uit onderzoek blijkt dat reuen vaker aangetast zijn dan teven (4:1) (*Fig. 2*) (Barrett et al., 1968; Böhning et al., 1970). De aandoening kan voorkomen bij alle rassen, maar voornamelijk grote hondenrassen worden aangetast. Zo werd de aandoening al beschreven bij de Duitse Herder, Deense Dog, Sint-Bernard, Basset, Dobermann Pinscher, Golden Retriever, Labrador Retriever, Schnauzer,

etc. (Böhning et al., 1970; Tandy en Haywood, 1977; Stead et al., 1983). Aangezien de incidentie van de aandoening hoog blijkt bij Duitse Herders werd al eerder gesuggereerd dat panosteïtis een erfelijke factor heeft, maar dit werd echter nooit bewezen (Burt en Wilson, 1972; Stogdale, 1981). De aandoening werd bij andere diersoorten nooit beschreven (Böhning et al., 1970).

Breed	No. of cases	
	Male	Female
Miniature Schnauzer	1	0
Airedale	1	0
Irish Setter	1	0
German Shorthair Pointer	1	0
Doberman Pinscher	2	0
Great Dane	2	0
Basset Hound	3	0
Saint Bernard	2	1
German Shepherd Dog	66	20
Total	79	21

Fig. 2. Illustratie van de ras- en geslachtsprevalentie bij panosteïtis in een studie van 100 aangetaste honden. De Duitse Herder is het meest aangetast. Ongeveer 80% van de aangetaste honden zijn mannelijk (uit Böhning et al., 1970).

2.1.2. Etiologie

Sinds het eerste geval in 1951 in Wenen werd beschreven, werden al verschillende oorzaken aangehaald (Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996). Eerst werd aangenomen dat het om een bacteriële osteomyelitis ging, die werd veroorzaakt door een streptokokkeninfectie (Bauman en Pommer, 1951; Gratzl, 1951). In een studie kon echter geen oorzakelijke bacterieel antigen worden aangetoond in het aangetaste beenmerg (Zeskov en Marzan, 1960). Toch was men er wel in geslaagd panosteïtis over te brengen naar gezonde honden door intramedullaire injectie van beenmerg van aangetaste honden (Zeskov en Marzan, 1960). In 1968 werd gesuggereerd dat een virale infectie aan de basis lag van panosteïtis (Barrett et al., 1968). Bij slechts een aantal aangetaste honden werden ook koorts, tonsillitis en leukocytose opgemerkt, die een systemische virale infectie deed vermoeden (Barrett et al., 1968; Böhning et al., 1970; Stead et al., 1983). In vroegere studies werd ook dikwijls eosinofilie vastgesteld, waardoor ook van 'eosinofiele' panosteïtis werd gesproken en bijgevolg een parasitaire infectie werd vermoed (Barrett et al., 1968; Kasström et al., 1972). Toch werd deze eosinofilie in latere studies slechts zelden gevonden, waardoor werd verondersteld dat het om een toevalsbevinding ging (Böhning et al., 1970). Verder werden ook metabole afwijkingen, genetische afwijkingen, hyperoestrogenisme, hemofilie, vasculaire afwijkingen en immuungemedieerde aandoeningen vermeld als mogelijke oorzaken van panosteïtis (Böhning et al., 1970; Sprinkle en Krook, 1970; Muir et al., 1996; Cook, 2001).

2.1.3. Pathogenese

Panosteitis is een aandoening die gekarakteriseerd wordt door overmatige beenremodellering (Barrett et al., 1968; Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996). In de eerste fase ontstaat er lekkage van eiwitrijk oedeemvocht uit de gestuwde bloedvaten van de mergholte. Dit oedeem wordt georganiseerd door fibroblasten, waardoor een soort fibreus weefsel ontstaat dat het normale beenmerg vervangt (Muir et al., 1996; Demko en McLaughlin, 2005). De volgende fase wordt gekenmerkt door een verhoogde activiteit van fibroblasten, osteoblasten en osteoclasten, waardoor endosteale en periostale nieuwbeenvorming optreedt (Kasström et al., 1972; Muir et al., 1996; Cook, 2001). Endosteale nieuwbeenvorming is vaak het meest uitgesproken en leidt tot vorming van nieuwe trabeculae die de mergholte geleidelijk opvullen (Tandy en Haywood, 1977; Stead et al., 1983; Muir et al., 1996). Periosteale nieuwbeenvorming treedt iets later op en leidt tot de vorming van radiaal georiënteerde nieuwe trabeculae, waardoor het periost enkele millimeters dik kan worden (Kasström et al., 1972; Tandy en Haywood, 1977; Muir et al., 1996). In de herstelfase zal dit gevormde been door de osteoclasten worden geresorbeerd (Muir et al., 1996).

2.1.4. Klinische symptomen

Vaak zijn de dieren acuut mank, met of zonder verhaal van trauma. De graad van manken varieert van licht tot zeer erg. Typisch zal het manken een cyclisch of recurrent verloop hebben en kan het tevens naar andere ledematen verspringen (Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996). De dieren vertonen meestal een sterke pijnreactie bij diepe palpatie van de aangetaste beenderen (Böhning et al., 1970). De klinische symptomen verdwijnen vaak binnen enkele dagen tot 2 weken (Tandy en Haywood, 1977; Demko en McLaughlin, 2005). Zelden kan ook koorts, anorexie, lethargie, tonsillitis en leukocytose gepaard gaan met de aandoening. Er is tevens beschreven dat panosteitis samen kan voorkomen met andere ontwikkelingsproblemen, zoals heupdysplasie en osteochondrose van de schouder en de elleboog (Fig. 3) (Stead et al., 1983; Muir et al., 1996). Hierdoor wordt aangeraden de gewrichten van deze honden steeds zorgvuldig te onderzoeken.

Disease	No. of dogs
Initial radiographs made for hip dysplasia	53
Panosteitis and normal hip joints	34
Panosteitis and hip dysplasia	19
Initial radiographs made for osteochondritis dissecans	49
Panosteitis and normal humeral heads	44
Panosteitis and osteochondritis dissecans	5
Concurrent panosteitis, hip dysplasia, and ununited anconeal process	2

Fig. 3. Aandoeningen die samen kunnen voorkomen met panosteitis. Bij 19 van de 53 honden met panosteitis werd ook heupdysplasie vastgesteld (ca. 36%). In ongeveer 10% van de gevallen werd ook OCD geconstateerd (uit Böhning et al., 1970).

2.1.5. Diagnose

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het signalement, anamnese, klinische symptomen en radiografische bevindingen. De radiografische letsels zijn het meest frequent gelokaliseerd rond de elleboog; de proximale ulna, de distale humerus en het centraal deel van de radius zijn het meest aangetast (Böhning et al., 1970). Aan de achterpoten zijn meestal het proximale en centrale deel van de femur en de proximale tibia betrokken. Zelden kunnen ook de metacarpaalbeentjes en het bekken worden aangetast (Böhning et al., 1970; Stead et al., 1983; Muir et al., 1996). Sedatie met analgetica of $\alpha 2$ -agonisten kan soms nodig zijn alvorens de radiografieën te nemen (Cook, 2001). Er is geen correlatie tussen de ernst van de klinische symptomen en de radiografische bevindingen (Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996). Zo vertonen sommige honden met klinische symptomen slechts minimale radiografische letsels (Böhning et al., 1970). Anderzijds worden ook duidelijke radiografische letsels opgemerkt bij honden die niet mank zijn (Burt en Wilson, 1972). De radiografische bevindingen kunnen onderverdeeld worden volgens 3 fasen (Böhning et al., 1970):

- 1) In de **vroege** fase van de aandoening ontstaan onduidelijke, slecht afgelijnde radiodense zones in de mergholte, soms met korrelig aspect. Er is tevens een verlies van contrast tussen de cortex en de medulla (Böhning et al., 1970). Deze verhoogde radiodensiteiten wordt vaak het eerst opgemerkt rondom het *foramen nutricium*, de opening waarlangs de *arteria nutricia* de mergholte binnendringt om het beenmerg van bloed te voorzien (Muir et al., 1996). De eerste fase is veruit de moeilijkste fase om panosteïtis radiografisch te diagnosticeren, aangezien de letsels vaak zo subtiel zijn dat ze niet meteen worden opgemerkt. Radiografische opnamen moeten daarom van hoge kwaliteit zijn om deze subtiele veranderingen op te merken (Stead et al., 1983; Muir et al., 1996). Indien men twijfelt aan de diagnose, wordt aangeraden aanvullende opnamen te maken 2 tot 3 weken later (Muir et al., 1996).
- 2) In de **middelste** fase zijn de radiografische tekenen meestal duidelijker. Er ontstaan duidelijke radiodense sclerotische vlekken in de mergholte, waarvan de radiodensiteit deze van het corticaal been evenaart (Böhning et al., 1970). De vlekken zijn variabel van grootte, gaande van een enkele kleine vlek ter grootte van een erwten, die gemakkelijk kan worden gemist, tot grotere vlekken die eventueel later kunnen samenvloeien. In dat laatste geval ontstaat er één homogene densiteit die een groot deel van de diafyse opvult (Böhning et al., 1970). De cortices van de lange beenderen kunnen dikker worden en een ruwere aflijning krijgen. Soms ziet men nieuwe trabeculae als kleine spiculae binnendringen in de mergholte (Böhning et al., 1970). Deze veranderingen zijn het gevolg van de endosteale en periosteale nieuwbeenvorming die optreedt tijdens deze fase (Muir et al., 1996). De veranderingen van de middelste fase houden gemiddeld 4 tot 6 weken aan (Böhning et al., 1970).

- 3) De **laatste** fase is de herstelfase, waarin de radiodense vlekken verdwijnen en de mergholte geleidelijk haar normale densiteit terugkrijgt (Böhning et al., 1970). Toch blijft de mergholte vaak iets radiodenser dan voor het ontstaan van de aandoening. Ook kan in sommige gevallen de ruw afgelijnde en verdikte cortex blijven bestaan. Het duurt gemiddeld 2 tot 3 maanden alvorens het been volledig geremodelleerd wordt (Muir et al., 1996).

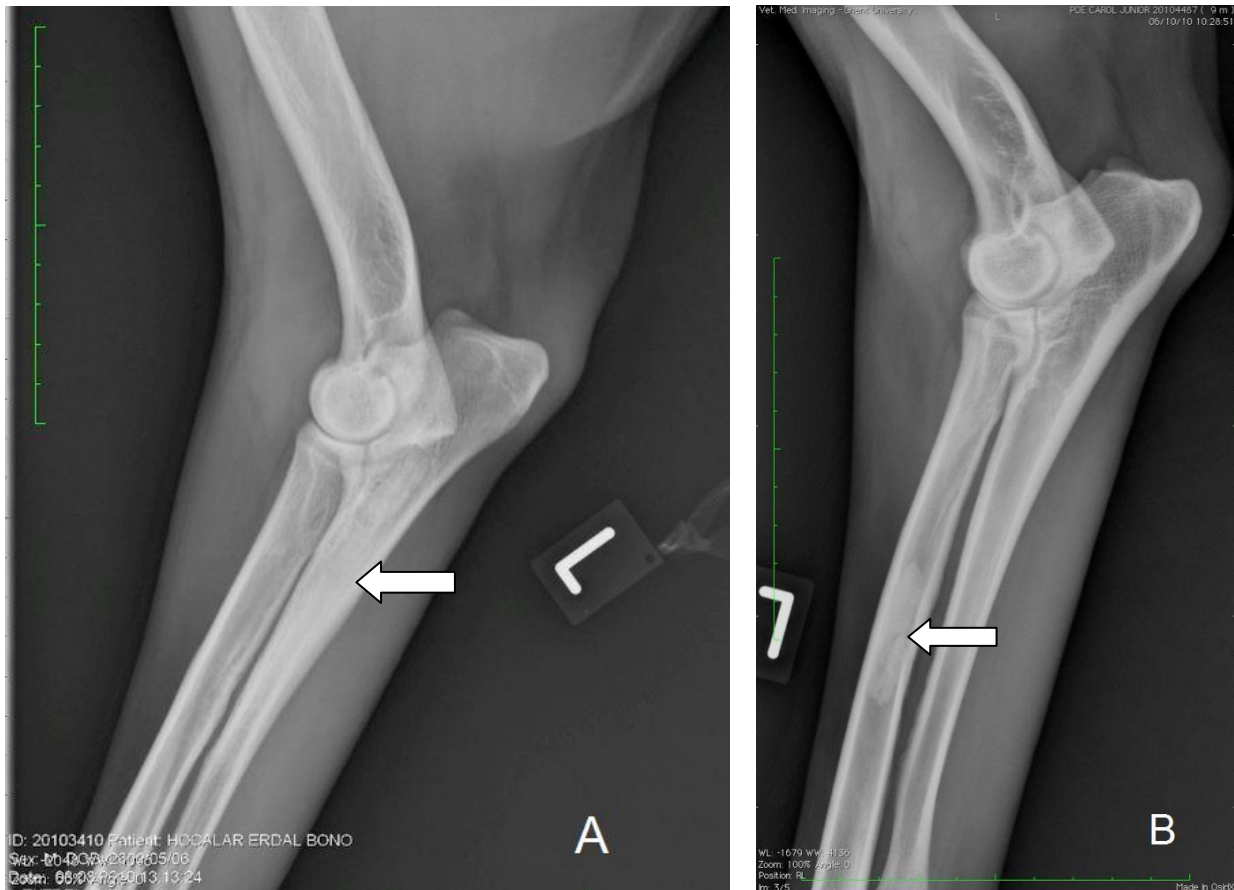


Fig. 4. A) Laterale opname van de linkerelleboog van een Duitse Herder van 15 maanden verdacht van panosteïtis. Ter hoogte van de proximale ulna is een slecht afgelijnde radiodense zone zichtbaar (pijl). B) Laterale opname van de linkerelleboog van een 9 maanden oude Duitse Herder met panosteïtis. Ter hoogte van de centrale radius, net distaal van het foramen nutricium, is een duidelijke radiodense zone zichtbaar (pijl). (Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde Merelbeke)

Scintigrafie kan gebruikt worden als aanvullend onderzoek om de diagnose te bevestigen indien de radiografische letsels onduidelijk zijn of om de ernst van de letsels in te schatten (Demko en McLaughlin, 2005).

2.1.6. Differentiaal diagnose

In de differentiaal diagnose van manken ter hoogte van de voorpoot bij de jonge hond kunnen heel wat aandoeningen worden opgesomd (zie Tabel 1).

Tabel 1. Differentiaal diagnose van manken ter hoogte van de voorpoot bij de jonge hond.

	Aandoening	Voorkomen	Leeftijd	M/V	Ras	Prognose
Congenitaal	Schouderluxatie	Zeldzaam	Eerste weken tot maanden	n	Dwergrassen (CH, DK, DP)	Gereserveerd - goed
	Elleboogluxatie	Zeldzaam	Eerste weken tot maanden	M>V	AK, BD, Bs, BT, CH, DH, DPS, MP, PK, SH, TK, YT	Slecht - gereserveerd
Ontwikkelingsstoornis	OCD schouder	Vaak	4-10 maanden	M>V	Grote en reuzenrassen	Gereserveerd - uitstekend
	OCD elleboog	Vaak	5-8 maanden	M>V	Grote en reuzenrassen (BSH, GR, LR)	Slecht - gereserveerd
	LPA	Vaak	5-12 maanden	M>V	Grote en reuzenrassen (DH)	Gereserveerd - uitstekend
	LPC	Vaak	4-9 maanden	M>V	Grote en reuzenrassen	Gereserveerd - goed
Trauma	Fracturen	Vaak	Elke leeftijd	n	n	Gereserveerd - uitstekend
	Luxaties	Soms	Elke leeftijd	n	n	Gereserveerd - uitstekend
Idiopathisch	Panosteïtis	Vaak	5-18 maanden	M>V	Grote en reuzenrassen (DH, Bs, SB, DB, GR)	Goed - uitstekend
	Hypertrofische osteodystrofie	Soms	2-8 maanden	n	Grote en reuzenrassen	Gereserveerd - uitstekend
Infectieus	Septische arthritis / osteomyelitis	Zeldzaam	Elke leeftijd	n	n	Slecht - gereserveerd
Nutritioneel/ metabool	Secundaire hyperparathyroidie	Zeer zeldzaam	Elke leeftijd	n	n	Gereserveerd - goed
Neoplasie	Osteosarcoma	Zeer zeldzaam	Elke leeftijd	n	n	Slecht

M=mannelijk, V=Vrouwelijk, n= geen predispositie, AK= Akita, BD= Bulldog, Bs= Basset, BSH= Berner Sennenhond, BT= Boston Terriër, CH= Chihuahua, DB= Dobermann Pinscher, DH= Duitse Herder, DK= Dwerkkees, DP= Dwerppoedel, DPS= Dwergpinscher, GR= Golden Retriever, MP= Mopshond, PK= Pekinees, SB= Saint Bernard, SH= Sheltie, TK= Teckel, YT= Yorkshire Terriër (naar Cook, 2001).

Elleboogdysplasie (OCD, LPA, LPC) is bijgevolg de belangrijkste aandoening in de differentiaal diagnose van panosteïtis aangezien de leeftijds- en de rasprevalentie grotendeels overeenkomen (zie Tabel 1). Elleboogdysplasie is een term die verschillende ontwikkelingsstoornissen ter hoogte van de elleboog omvat: losse processus coronoïdeus (LPC) (Fig. 5), losse processus anconeus (LPA) (Fig. 5), osteochondritis dissecans (OCD) van de mediale humeruscondyl en elleboogincongruentie.

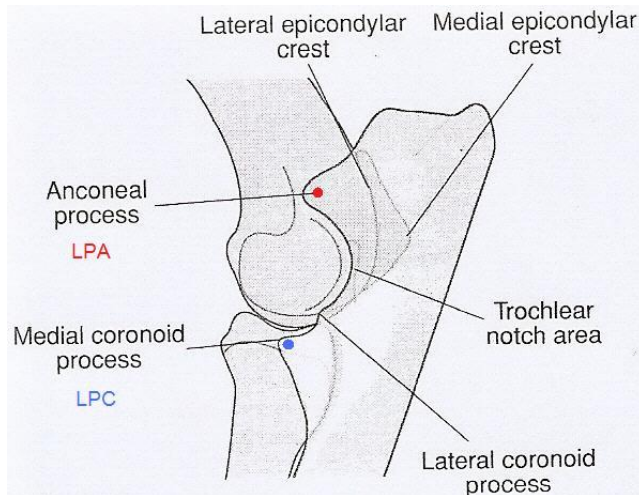


Fig. 5. Overzicht van het ellebooggewricht met aanduiding van de processus anconeus (rood) en de mediale processus coronoïdeus (blauw) (naar Barr en Kirberger, 2006).

Achtereenvolgens zullen elk van deze aandoeningen worden besproken:

1) **Losse processus coronoïdeus (LPC)**

Fragmentatie van de mediale processus coronoïdeus komt meestal voor bij grote hondenrassen zoals de Berner Sennen, Rottweiler, Labrador Retriever, Golden Retriever en Duitse Herder (Fox et al., 1983; Lewis et al., 1989). Het komt meer voor bij reuen dan bij teven en komt vaak typisch bilateraal voor. Klinische symptomen treden zelden op voor de leeftijd van 5 maanden (Lewis et al., 1989). Gemiddeld worden de dieren aangeboden op de leeftijd van 6-9 maanden (Kirberger en Fourie, 1998). Typisch ontstaat een variabele graad van manken die duidelijker wordt na rust en na inspanning. Bij inspectie in rust kan een lichte exorotatie van de ondervoet worden opgemerkt. Bij palpatie wordt vaak een gewrichtsopzetting gevoeld en kan er pijn uitgelokt worden bij flexie en extensie. Spieratrofie kan aanwezig zijn, afhankelijk van de duur en ernst van het probleem (Lewis et al., 1989; Lewis en McCarthy, 1992; Cook, 2001). De diagnose wordt gesteld aan de hand van de radiografische bevindingen. Radiografische tekenen zijn vaak pas duidelijk vanaf de leeftijd van 7 maanden (Lewis en McCarthy, 1992; Kirberger en Fourie, 1998). In slechts enkele gevallen zal een los fragment ter hoogte van de processus coronoïdeus zichtbaar zijn. Meestal wordt enkel een onscherp afgelijnde processus coronoïdeus, sclerose ter hoogte van de trochlear notch en tekenen van secundaire artrose, zoals de vorming van osteofyten, gezien (Fig. 6) (Lewis et al., 1989). Een losse processus coronoïdeus kan eveneens aanleiding geven tot zogenaamde 'kissing lesions', kraakbeenletsels ter hoogte van de

mediale humeruscondyl, die moeilijk te onderscheiden zijn van echte OCD letsels van de mediale humerucondyl (Fox et al., 1983; Barr en Kirberger, 2006). Indien de diagnose bemoeilijkt worden door de superpositie van de verschillende botstructuren, bij te discrete letsels of bij erg jonge dieren, kan CT en arthroscopie nuttig zijn (Lewis en McCarthy, 1992; Cook, 2001).



Fig. 6. Laterale opname van de linkerelleboog van een 1,5 - jarige Bordeaux dog met LPC. De mediale processus coronoïdeus is onregelmatig afgelijnd (pijl). Er zijn tekenen van matige sclerose ter hoogte van de trochlear notch en eveneens tekenen van secundaire artrose, zoals nieuwbeenvorming ter hoogte van de mediale processus coronoïdeus, caput radialis en de processus anconeus. (Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde Merelbeke)

2) Losse processus anconeus (LPA)

Een losse processus anconeus komt eveneens het meest voor bij grote hondenrassen, in het bijzonder bij de Duitse Herder (Fox et al., 1983; Lewis en McCarthy, 1992; Cook, 2001). De aandoening komt meer voor bij mannelijke dieren en vaak tussen de leeftijd van 5 tot 12 maanden. In 20 tot 35% van de gevallen komt het bilateraal voor (Cook, 2001). Bij de Duitse Herder is er ter hoogte van de processus anconeus een aparte verbeningskern aanwezig, die pas fusioneert met de ulna op de leeftijd van 16 tot 20 weken ouderdom (Kirberger en Fourie, 1998). Bijgevolg kan de definitieve diagnose pas gemaakt worden vanaf de leeftijd van 5 maanden. De klinische symptomen en bevindingen bij orthopedisch onderzoek zijn gelijkaardig aan deze van LPC. De diagnose wordt gesteld aan de hand van radiografisch onderzoek, waarbij de laterale flexieopname de beste opname is om de processus anconeus in beeld te brengen (Barr en Kirberger, 2006). In sommige gevallen kan een verplaatst

fragment gezien worden of enkel een onregelmatige radiolucente scheidingslijn ter hoogte van het caudaal deel van de processus anconeus (Fig. 7). Tekenen van secundaire artrose kunnen ook zichtbaar zijn, afhankelijk van de duur en ernst van het probleem (Kirberger en Fourie, 1998).

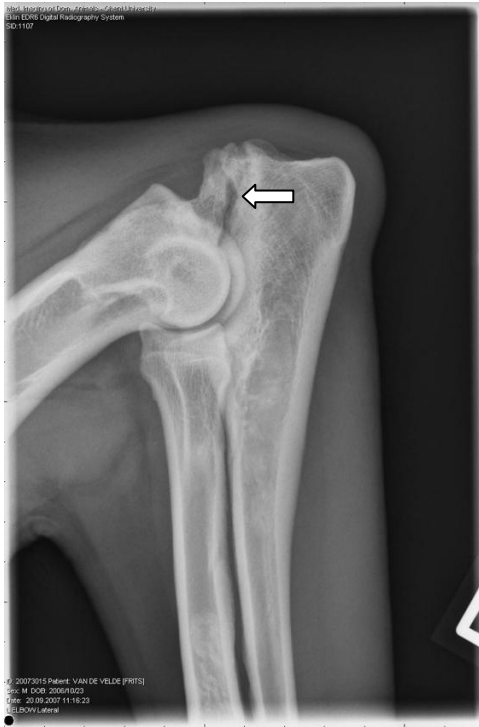
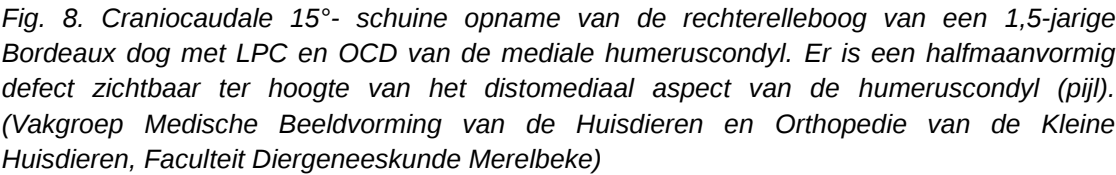


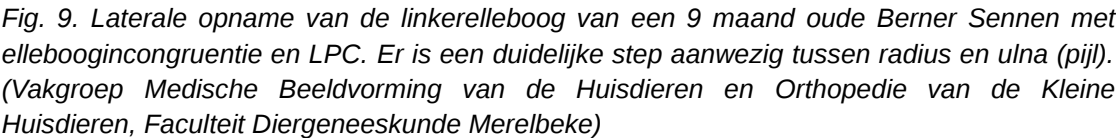
Fig. 7. Laterale opname van de linkerelleboog in flexie van een 11 maanden oude Duitse Herder met LPA. Een onregelmatige radiolucente lijn is zichtbaar tussen de processus anconeus en het olecranon (pijl). De processus anconeus is eveneens licht verplaatst in cranioproximale richting. (Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde Merelbeke)

3) OCD van de mediale humeruscondyl

Bij OCD van de elleboog ontstaat er een losse kraakbeenflap ter hoogte van de mediale humeruscondyl (Fox et al., 1983). Net als LPC en LPA komt deze aandoening eveneens voor bij jonge honden van grote rassen. De aandoening treedt dikwijls bilateraal op en komt bijna altijd voor samen met LPC (Kirberger en Fourie, 1998). De radiografische tekenen zijn het best op te merken met een craniocaudale en 15°- schuine craniocaudale opname (Lewis en McCarthy, 1992; Kirberger en Fourie, 1998). Ter hoogte van het mediale deel van de humeruscondyl ziet men een radiolucent defect in het subchondrale been (Fig. 8), soms omgeven door een sclerotische zone (Fox et al., 1983). OCD letstels kunnen moeilijk onderscheiden worden van de kissing lesions die gepaard kunnen gaan met LPC (Fox et al., 1983). Tekenen van artrose kunnen eveneens zichtbaar zijn (Kirberger en Fourie, 1998; Cook, 2001).



Elleboogincongruentie ontstaat ten gevolge van een abnormale ontwikkeling van de trochlear notch van de ulna, waardoor bepaalde delen van het gewricht onderhevig zijn aan verhoogde mechanische krachten (Kirberger en Fourie, 1998). Aangezien incongruentie kan predisponeren tot LPC, LPA en OCD, kan deze soms samen gezien worden tegelijkertijd met één van deze aandoeningen. Radiografisch wordt incongruentie gekarakteriseerd door een step tussen de laterale processus coronoïdeus en de proximale radius (*Fig. 9*) (Kirberger en Fourie, 1998).



2.1.7. Behandeling

De behandeling van panosteïtis is voornamelijk ondersteunend en bestaat uit NSAIDS, beperking van de activiteit en gewichtscontrole (Böhning et al., 1970; Muir et al., 1996; Demko en McLaughlin, 2005). Corticosteroiden worden in de literatuur vaak afgeraden wegens de mogelijke infectieuze oorzaak of omwille van de nadelige effecten van lange termijntherapie (Muir et al., 1996).

2.1.8. Prognose

Panosteïtis heeft een gunstige prognose (Muir et al., 1996). Het is een zelflimiterende aandoening, waarbij normaal spontane genezing optreedt binnen enkele weken. In sommige gevallen kan het manken echter nog maanden aanhouden (Böhning et al., 1970). Gedurende deze periode kan het manken om de paar weken verspringen op de andere ledematen. Andere honden kunnen na een mankvrije periode, die gemiddeld 1 maand bedraagt, ook terug hervallen (Böhning et al., 1970). Meestal is de aandoening volledig verdwenen rond de leeftijd van 18 tot 20 maanden (Barrett et al., 1968; Böhning et al., 1970; Cook, 2001). Indien op deze leeftijd het manken nog steeds aanwezig is, moet verder worden gezocht naar een andere oorzaak (Muir et al., 1996). Secundaire complicaties zijn zeldzaam. Hoewel de overmatige beenremodellering vaak gepaard gaat met een sterk verhoogde porositeit van de beenderen, worden pathologische fractures niet vermeld als mogelijke complicatie. (Kasström et al., 1972).

3. KLINISCHE CASE

Een vrouwelijke Duitse Herder van 7 maanden werd op 6 augustus 2010 aangeboden op de Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren aan de Faculteit Diergeneeskunde. De hond was sinds enkele dagen beginnen manken ter hoogte van de rechter voorpoot. Na het trainen (werkhond) op 5 augustus was het manken duidelijker geworden. Het manken was constant. Er werd geen trauma waargenomen door de eigenaar.

Op algemeen lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij inspectie in beweging was duidelijk dat de hond matig mank was. Orthopedisch onderzoek was moeilijk uit te voeren zonder sedatie. Een injectie met medetomidine (0,03 mg/kg, Sededorm®) en butorphanol (0,1 mg/kg, Dolorex®) werd intramusculair toegediend. Ter hoogte van de rechter voorpoot werd een lichte spieratrofie gevoeld. Bij zowel linker als rechterelleboog werd een lichte opzetting van het gewricht vastgesteld. Er werd een twijfelachtig lichte pijnreactie uitgelokt bij extensie van de rechterelleboog.

Aangezien bij orthopedisch onderzoek geen overduidelijke afwijkingen werden vastgesteld, werd besloten om radiografieën te nemen van beide schouders en ellebogen. Ter hoogte van beide schouders werden geen radiografische afwijkingen vastgesteld (Fig. 10).

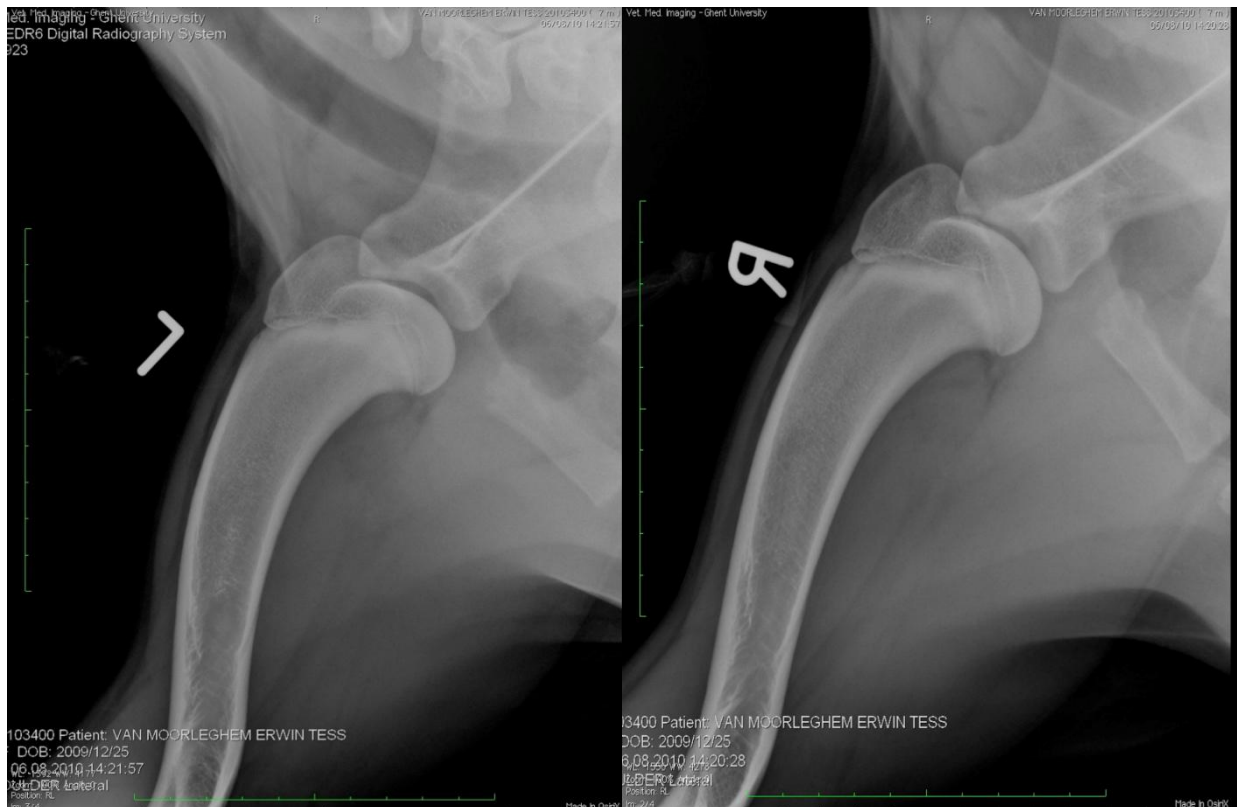


Fig. 10. Laterale opname van linker (links) en rechter (rechts) schouder. Het caput humeri is mooi afgelijnd, er is geen indeuking of afvlakking zichtbaar en er zijn geen tekenen van artrose.

Bij de rechterelleboog werd een milde sclerose van de trochlear notch opgemerkt. Ter hoogte van de proximale deel van de ulna, distaal van het foramen nutricium, was een onduidelijk afgelijnde wazige radiodense zone in de mergholte zichtbaar (Fig. 11). Bij de linkerelleboog werd een kleine radio-ulnaire step opgemerkt. Net als bij de rechterelleboog was er lichte sclerose zichtbaar ter hoogte van de trochlear notch (Fig. 11). Bijgevolg werd aan de hand van de radiografische afwijkingen ter hoogte van de rechterelleboog de vermoedelijke diagnose van panosteïtis gesteld. Bij de linkerelleboog werd een lichte elleboogincongruentie vastgesteld, waarvan het klinisch belang twijfelachtig was.

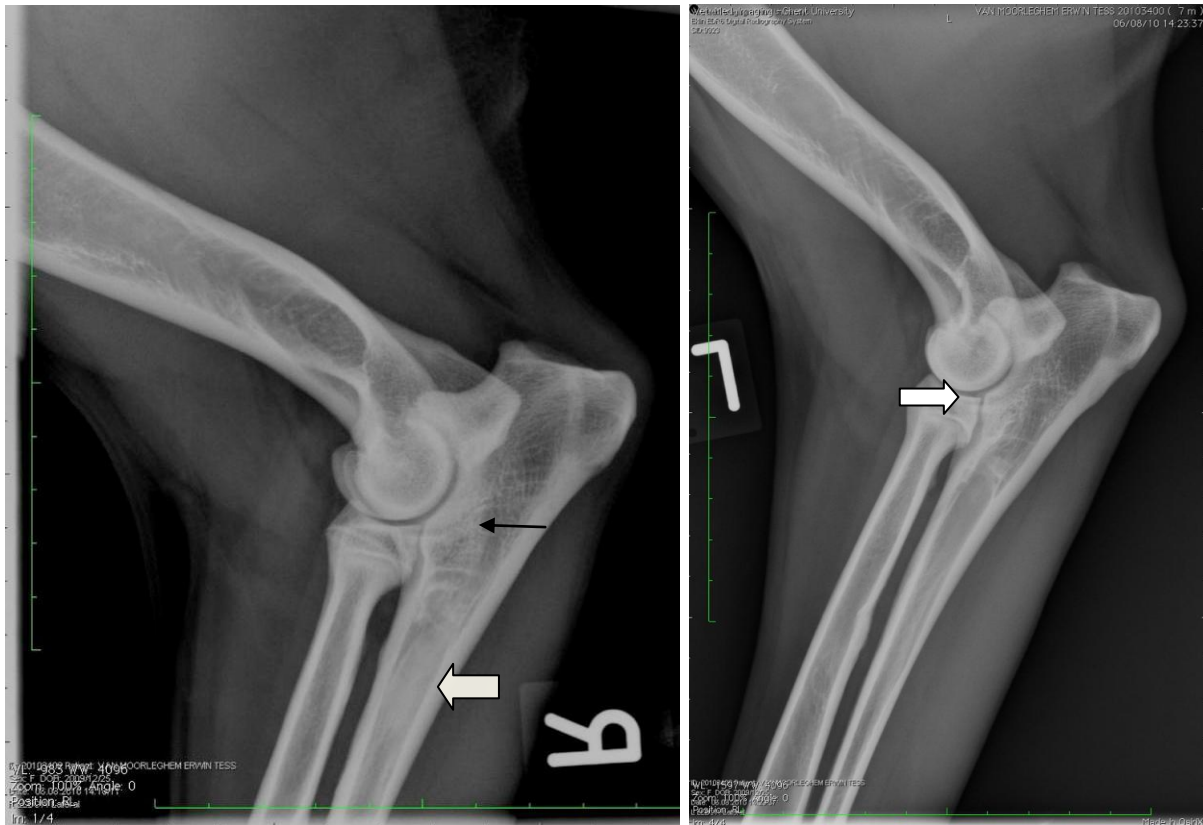


Fig. 11. Links: Laterale opname van de rechterelleboog. Nabij het foramen nutricium in de proximale ulna is een grote wazige radiodense zone zichtbaar (witte blokpijl). Er is milde sclerose aanwezig ter hoogte van de trochlear notch van de ulna (zwarte pijl). Rechts: Laterale opname van linkerelleboog. Een kleine radio-ulnaire step is aanwezig (witte blokpijl).

Er werd een orale therapie met NSAID's (Rimadyl®, 4 mg/kg SID) voorgeschreven. Na enkele dagen medicatie werd verbetering opgemerkt en verdween het manken geleidelijk aan. In de daaropvolgende 5 maanden is de hond nog twee keer hervallen, waarbij ze de eerste keer mank was ter hoogte van de linker voorpoot en de tweede keer ter hoogte van de rechterachterpoot. Telkens werd gedurende 3 dagen behandeld met NSAID's (Rimadyl®, 2mg/kg SID). Na enkele dagen werd weer beterschap opgemerkt.

4. DISCUSSIE

Panosteïtis komt zeer typisch voor bij jonge honden van grote rassen, voornamelijk bij de Duitse Herder (Böhning et al., 1970). Bijgevolg voldoet dit klinisch geval aan de typische criteria qua leeftijd en ras. Aangezien de prevalentie van panosteïtis beduidend hoger is bij reuen (4:1) (Böhning et al., 1970), is het geslacht in dit geval minder typisch.

Uit anamnese en klinisch onderzoek kon enkel vastgesteld worden dat de hond acuut mank was aan de rechtersvoorpot zonder verhaal van trauma. Op orthopedisch onderzoek vertonen de meeste honden met panosteïtis een duidelijke pijnreactie bij druk op de lange beenderen (Böhning et al., 1970). Bij deze hond was deze pijnreactie moeilijk uit te lokken, aangezien de hond zich slecht liet onderzoeken. Ook minder typisch was de lichte gewrichtsopzetting die na sedatie kon gevoeld worden aan beide ellebogen. Dit kan immers een symptoom zijn van andere elleboogaandoeningen zoals o.a. een losse processus coronoïdeus (Lewis et al., 1989). Andere zeldzame symptomen die in de literatuur beschreven staan zoals koorts, lethargie, tonsillitis en eosinofilie (Böhning et al., 1970), werden bij deze hond niet waargenomen. Toen panosteïtis voor het eerst beschreven werd in 1951, werden deze bevindingen echter wel vaak gerelateerd aan panosteïtis (Bauman en Pommer, 1951; Zeskov en Marzan, 1960). Mogelijk waren dit meestal toevalsbevindingen, want in de moderne literatuur worden deze symptomen slechts zelden waargenomen bij aangetaste honden.

Aangezien op orthopedisch onderzoek geen overduidelijke afwijkingen werden vastgesteld, werd besloten om röntgenopnamen te nemen van zowel de schouders als de ellebogen. Zoals eerder aangehaald is het mogelijk dat een aantal aandoeningen, zoals OCD van de schouder en elleboogdysplasie, tegelijk kunnen voorkomen met panosteïtis (Muir et al., 1996). Aangezien deze ontwikkelingsstoornissen eveneens bij ongeveer dezelfde leeftijd en rassen optreden, moet men hier steeds op bedacht zijn bij het stellen van de diagnose. De radiografieën moeten daarom best van hoge kwaliteit zijn en dienen grondig te worden bestudeerd. In veel gevallen zal blijken dat de radiografische letsels bij panosteïtis vaak zeer subtiel zijn, waardoor ze snel kunnen worden gemist (Böhning et al., 1970). Dit was eveneens het geval bij deze Duitse Herder. Ter hoogte van de proximale ulna werd een zeer wazige radiodense vlek vastgesteld. Zoals in de literatuur vermeld, verschillen de radiografische tekenen naargelang de fase waarin de aandoening zich bevindt (Böhning et al., 1970). De eerste en de laatste fase van de aandoening zijn de moeilijkste om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen (Muir et al., 1996). Mogelijk bevond de aandoening zich nog in een vroege fase. Typisch aan dit klinisch geval is wel de distributie; de elleboog is een predilectieplaats voor het voorkomen van panosteïtis (Böhning et al., 1970). Bij zowel de linker- als rechterelleboog werd ook een milde sclerose opgemerkt ter hoogte van de trochlear notch van de ulna. Samen met de lichte gewrichtsopzetting die vooraf werd gevoeld bij orthopedisch onderzoek, kunnen deze afwijkingen een losse processus coronoïdeus doen vermoeden (Lewis et al., 1989). In geval van hervallen of persisterend manken wordt best aangeraden om nieuwe röntgenopnamen te maken. Gezien de goede afloop bij deze hond hadden deze afwijkingen wellicht geen betekenis.

Er werd eveneens elleboogincongruentie aan de linkerelleboog vermoed. Elleboogincongruentie kan een teken zijn van elleboogdysplasie (Kirberger en Fourie, 1998). Aangezien de radiografische tekenen echter zeer discreet waren, was dit mogelijk een toevalsbevinding los van de oorzaak van het manken of zelfs het gevolg zijn van een slechte positionering.

Het is ook een typisch verschijnsel bij panosteïtis dat de aandoening verspringt naar andere ledematen (Böhning et al., 1970), zoals eveneens bij deze hond werd waargenomen. Na de rechtersvoorpot was ook de linkervoorpot en de rechterachterpot aangetast. Bijgevolg kan het nuttig zijn om de mergholte van andere lange beenderen grondig te bekijken, aangezien letsels tegelijkertijd kunnen voorkomen bij verschillende beenderen van dezelfde hond (Böhning et al., 1970). Zo kunnen tegelijkertijd verschillende fasen worden waargenomen in verschillende lange beenderen. Nadat een been alle fasen heeft doorlopen, wordt het wel nog zelden opnieuw aangetast (Böhning et al., 1970).

Bijgevolg is het belangrijk radiografische afwijkingen juist te interpreteren om panosteïtis van andere ontwikkelingsstoornissen te kunnen onderscheiden en zo de juiste diagnose te stellen. Panosteïtis heeft in tegenstelling tot de meeste ontwikkelingsstoornissen wel een uitstekende prognose, waarbij met medicamenteuze therapie de pijn onder controle kan worden gehouden en op een latere leeftijd volledig klinisch herstel optreedt zonder blijvende schade (Muir et al., 1996).

5. LITERATUURLIJST

1. Barr F.J., Kirberger R.M. (2006). BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Imaging. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p.103-118.
2. Barrett R.B., Schall W.D., Lewis R.E. (1968). Clinical and radiographic features of canine eosinophilic panosteitis. Journal of the American Animal Hospital Association 4, 94-104. Bron: Acta Radiology (1972) 319, p.13.
3. Baumann R., Pommer A. (1951). Die chronische Osteomyelitis der jungen Schäferhunde. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 38, 670-676. Bron: Acta Radiology (1972) 319, p.13.
4. Böhning R.H., Suter P.F., Hohn R.B., Marshall J. (1970). Clinical and Radiologic Survey of Canine Panosteitis. Journal of the American Veterinary Medical Association 156(7), 870-883.
5. Burt J.K., Wilson G.P. (1972). A study of eosinophilic panosteitis (enostosis) in German shepherd dogs. Acta Radiology 319, 7-13.
6. Cook J.L. (2001). Forelimb lameness in the young patient. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 31(1), 55-83.
7. Demko J., McLaughlin R. (2005). Developmental Orthopedic Disease. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 35, 1111-1135.
8. Fox S.M., Bloomberg M.S., Bright R.M. (1983). Developmental Anomalies of the Canine Elbow. Journal of the American Animal Hospital Association 19, p. 605-615.
9. Gratzl E. (1951). Die eosinophile Panostitis der Junghunde (Osteomyelitis der jungen Schäferhunde). Wiener Tierärztliche Monatsschrift 38, 629-670. Bron: Acta Radiology (1972) 319, p.13.
10. Kasström H., Olsson S., Suter P.F. (1972). Panosteitis in the dog. A radiographic, scintimetric and trifluorochrome investigation. Acta Radiology 319, 15-23.
11. Kirberger R.M., Fourie S.L. (1998). Elbow dysplasia in the dog: pathophysiology, diagnosis and control. Journal of the South African Veterinarian Association, 69(2), p. 43-54.
12. Lewis D.D., McCarthy R.J., Pechman R.D. (1992). Diagnosis of common developmental orthopedic conditions in canine pediatric patients. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 14(3), 287-301.
13. Lewis D.D., Parker R.B., Hager D.A. (1989). Fragmented medial coronoid process of the canine elbow. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 11(6), p. 703-715.
14. Muir P. Dubielzig R.R., Johnson K.A. (1996). Panosteitis. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 18(1), 29-33.

15. Sprinkle T.A., Krook L. (1970). Hip dysplasia, elbow dysplasia and "eosinophilic panosteitis". Three clinical manifestations of hyperestrinism in the dog. The Cornell Veterinarian 60, 476-470. Vermeld in: Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian (1996) 18(1), ref. 17, p. 33.
16. Stead A.C., Stead M.C.P., Galloway F.H. (1983). Panosteitis in dogs. Journal of Small Animal Practice 24, 623-635.
17. Stogdale L. (1981). Panosteitis. Veterinary Practice 1, 7-8. Vermeld in: Journal of Small Animal Practice (1983) 24, p. 635.
18. Tandy J., Haywood S. (1977). A case of panosteitis. Veterinary Record 100, 287-282.
19. Zeskov B., Marzan B. (1960). A contribution to "Eosinophilic Panosteitis" in dogs. Zentralblatt für Veterinärmedizin 7, 671-680. Bron: Acta Radiology (1972) 319, p.13.

DANKWOORD

Graag wil ik mijn promotor Dierenarts Y. Samoy en medepromotor Prof. Dr. B. Van Ryssen bedanken voor hun begeleiding bij mijn literatuurstudie.

Ik bedank mijn vriend Philippe De Mulder voor zijn geduld, advies en steun. Niet alleen voor deze literatuurstudie, maar voor de voorbije jaren tijdens mijn opleiding.

Ik bedank Bart Broeckx voor de hulp bij mijn literatuurstudie en het geven van zijn eerlijke commentaar en advies.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010-2011

VERWORVEN MYASTHENIA GRAVIS BIJ EEN STAFFORDSHIRE BULL TERRIËR

door

Iris VAN CAPPELLEN

Promotor: Prof. Dr. L. Van Ham

Klinische casus in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze literatuurstudie berust bij de promotor(en). Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijk auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotor(en) zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING.....	1
1. INLEIDING.....	2
2. CASUSBESPREKING.....	4
<i>Signalement en anamnese.....</i>	<i>4</i>
<i>Algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek</i>	<i>4</i>
<i>Neurologisch syndroom en differentiaal diagnose</i>	<i>4</i>
<i>Diagnose.....</i>	<i>4</i>
<i>Behandeling.....</i>	<i>5</i>
<i>Verdere opvolging.....</i>	<i>5</i>
3. DISCUSSIE	8
4. LITERATUURLIJST	17

SAMENVATTING

Bij een 5 jaar oude, mannelijk intacte Staffordshire Bull Terriër met episodische spierzwakte en inspanningsintolerantie werd verworven myasthenia gravis vermoed op basis van de afwijkingen op lichamelijk onderzoek, het positief resultaat op de Tensilon-test en de significante decrementie van de amplitude van de zenuwactiepotentialen met repetitieve zenuwstimulatie. De definitieve diagnose werd gesteld aan de hand van het verhoogd gehalte aan antistoffen in het bloed, gericht tegen de acetylcholinereceptoren (1,44 nmol/l). Met behulp van thoraxradiografieën werd een bijkomende megaoesofagus en een mild bronchiaal patroon vastgesteld. Initieel reageerde de hond onvoldoende op de therapie met pyridostigmine. Vervolgens werd een bijkomende prednisonetherapie opgestart, waarmee een duidelijke verbetering van de klinische symptomen werd bekomen.

1. INLEIDING

Verworven myasthenia gravis is een immuungemedieerde aandoening waarbij autoantilichamen worden geproduceerd tegen de nicotine acetylcholinereceptoren (AChR) ter hoogte van de neuromusculaire eindplaat van de dwarsgestreepte spieren (Lindstrom et al., 1988; Drachman, 1994; Dewey, 1997; Shelton, 1999). Bijgevolg leidt dit tot een gestoorde neuromusculaire prikkeloverdracht die zich klinisch uit als spierzwakte, waarbij zowel de oculaire, aangezichts-, orofaryngeale en oesofageale spieren als de spieren van het bewegingsapparaat kunnen betrokken zijn (Dewey, 1997; Shelton, 1999). Naast de verworven vorm bestaat er ook een zeldzame congenitale vorm van myasthenia gravis, waarbij er door een autosomaal recessief genedefect een absoluut tekort bestaat aan acetylcholinereceptoren (Shelton, 2002; Jaggy, 2010).

Voorbij de decennia werd veel onderzoek verricht naar myasthenia gravis. Studies hebben aangetoond dat verworven myasthenia gravis frequenter voorkomt bij honden dan voorheen werd gedacht (Shelton et al., 1997). Inmiddels zijn ook de verschillende klinische vormen van verworven myasthenia gravis uitvoerig onderzocht en beschreven, zijn er sensitieve en specifieke diagnostische testen beschikbaar en zijn er verschillende therapieën voorhanden (Dewey et al., 1997; Shelton, 2009; Shelton 2010). Hoewel er nog steeds onbeantwoorde vragen zijn inzake de pathofysiologie, therapie en prognose van deze aandoening, is myasthenia gravis wellicht de best gekende immuungemedieerde aandoening bij zowel de mens als de hond (Lindstrom et al., 1988; Drachman, 1994; Dewey, 1997). Verworven myasthenia gravis kan voorkomen bij honden van elk ras en elke leeftijd (Shelton et al., 1997). Toch blijkt er een rasprevalentie te zijn, waarbij de Akita, verschillende soorten Terriërs, de Duitse kortharige pointer en de Chihuahua een verhoogd risico hebben (Shelton et al., 1997). Duitse Herders, Golden Retrievers en Labrador Retrievers blijken de rassen met de hoogste morbiditeit (Shelton et al., 1997). Verworven myasthenia gravis komt ook zeldzaam voor bij de kat (Shelton et al., 2000) en recent werd ook het eerste geval bij de fret beschreven (Couturier et al., 2009).

De 'klassieke' klinische uitingsvorm bij een hond met myasthenia gravis is de typische episodische, gegeneraliseerde spierzwakte, die verergert bij inspanning en verbetert bij rust (DeLahunta, 1983; Dewey et al., 1997; Shelton, 2002). Zoals bij de mens al meerdere klinische vormen werden beschreven, hebben studies aangetoond dat er ook verschillende vormen bij de hond voorkomen (Dewey et al., 1997). Zo zijn er drie belangrijke vormen te onderkennen: de focale vorm, de gegeneraliseerde vorm en de acuut fulminante vorm (Dewey et al., 1997). Bij de focale vorm worden enkel de slokdarm-, farynx- en/of aangezichtsspieren aangetast (Shelton et al., 1990). Klinisch uit zich dit onder andere als regurgiteren (ten gevolge van megaoesofagus), dysfagie en dysfonie zonder de aanwezigheid van gegeneraliseerde spierzwakte (Shelton et al., 1990). De 'klassieke' gegeneraliseerde vorm wordt gekenmerkt door algemene spierzwakte met typische symptomen zoals stijve gang met kortere pasjes, door de poten zakken en niet meer verder kunnen stappen. Na rust kan de activiteit weer hervat worden. In een studie met 1154 honden had 57% van de aangetaste honden deze gegeneraliseerde vorm (Shelton et al., 1997).

De zeldzame, acuut fulminante vorm wordt gekarakteriseerd door een snel progressieve zwakte, megaoesofagus, ademhalingsproblemen en hoge mortaliteit (King en Vite, 1998).

Verworven myasthenia gravis bij de hond heeft opmerkelijk veel gelijkenissen met myasthenia gravis bij de mens (Shelton et al., 1988; Shelton, 1999). Hoewel de aandoening bij de mens mits correcte therapie een zeer gunstige prognose heeft (Drachman, 1994), blijft de prognose bij honden gereserveerd (Shelton, 1998). Het frequent optreden van megaoesofagus bij honden met myasthenia gravis predisponeert immers voor het ontstaan van aspiratiepneumonie, wat in veel gevallen levensbedreigend is (Shelton et al., 1990; Dewey et al., 1997). In tegenstelling tot bij de mens bestaat de slokdarm bij de hond uit een proportioneel groter aandeel dwarsgestreepte spieren dan gladde spieren (Shelton et al., 1990). Dit maakt de slokdarm van de hond beduidend vatbaarder voor de immuunrespons tegen de acetylcholinereceptoren, waardoor frequent megaoesofagus optreedt (Shelton et al., 1990; Dewey, 1997).

2. CASUSBESPREKING

Signalement en anamnese

Een 5 jaar oude, mannelijk intacte Staffordshire Bull Terriër van 28 kg werd aangeboden op de Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren aan de Universiteit van Gent met de klacht van inspanningsintolerantie, stijve gang met korte pasjes en partiële anorexie sinds 1 week. Tijdens het wandelen weigerde de hond vaak nog verder te stappen, had meer moeite met springen en lag de laatste tijd veel neer. Er was geen verhaal van trauma bekend. Bij de eigen dierenarts werd al een therapie ingesteld met onbekende medicatie, waarmee geen verbetering optrad.

Algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek

Op algemeen lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij inspectie tijdens het stappen werd een duidelijke stijve gang met erg korte pasjes opgemerkt. Deze stijve gang was vooral duidelijk aan de achterpoten, maar ook mild aanwezig ter hoogte van de voorpoten. Vervolgens weigerde de hond verder te stappen. Na een tijdje rusten kon de hond de activiteit weer hervatten. Bij palpatie werden geen afwijkingen vastgesteld. Op verder neurologisch onderzoek werden normale houdingsreacties, normale spinale reflexen en normaal pijngevoel vastgesteld.

Neurologisch syndroom en differentiaal diagnose

Aan de hand van de anamnese en klinische bevindingen werd duidelijk dat het om een episodische spierzwakte ging, gerelateerd aan inspanning. Differentiaal diagnostisch kon bij spierzwakte gedacht worden aan diffuus perifere neuromusculaire aandoeningen. Het typische episodisch karakter van de spierzwakte deed myasthenia gravis vermoeden. Andere neuromusculaire aandoeningen zoals polymyositis en organofosfaat- en carbamaatesterintoxicatie, maar ook niet-neuromusculaire aandoeningen zoals cardiovasculaire, endocriene en metabole aandoeningen konden de oorzaak zijn van spierzwakte. Hiervoor werden echter geen aanwijzingen gevonden in de anamnese of op algemeen lichamelijk onderzoek.

Diagnose

Met een vermoeden van myasthenia gravis werd een Tensilon-test uitgevoerd met behulp van intraveneuze injectie van 1 ml edrophonium chloride (dosis 0,1 mg/kg), waarmee een duidelijke verbetering van de klinische symptomen optrad. Dit ondersteunde al deels het vermoeden van de aanwezigheid van myasthenia gravis. Vervolgens werd een bloedonderzoek uitgevoerd ter bepaling van de antistoffen tegen acetylcholinereceptoren. Elektromyografisch onderzoek (EMG) gaf geen spontaanactiviteit aan in de spieren van de achterpoot. Met repetitieve zenuwstimulatie (RZS) kon echter wel een duidelijke decrementie van de zenuwactiepotentiaal worden

aangetoond (1: 100%, 4: 79%, 9: 83%), wat het vermoeden van myasthenia gravis ondersteunde (Figuur 1).



Figuur 1. Decrementie van de amplitude van de actiepotentialen bij repetitieve zenuwstimulatie (Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, dienst Neurologie, Faculteit diergeneeskunde Universiteit Gent).

Twee weken later werd de diagnose van myasthenia gravis bevestigd door een positief resultaat op aanwezigheid van AChR-antistoffen. De antistoftiter bedroeg 1,44 nmol/l (referentiewaarde <0,6 nmol/l). Rekening houdend met de klinische symptomen was het duidelijk dat het om de gegeneraliseerde vorm van myasthenia gravis ging. Hoewel geen symptomen van megaoesofagus of aspiratiepneumonie opgemerkt waren, werden voor de volledigheid radiografieën van de thorax genomen. Hierbij werd een bronchiaal tot broncho-interstitieel patroon vastgesteld, voornamelijk ter hoogte van de caudodorsale longkwabben.

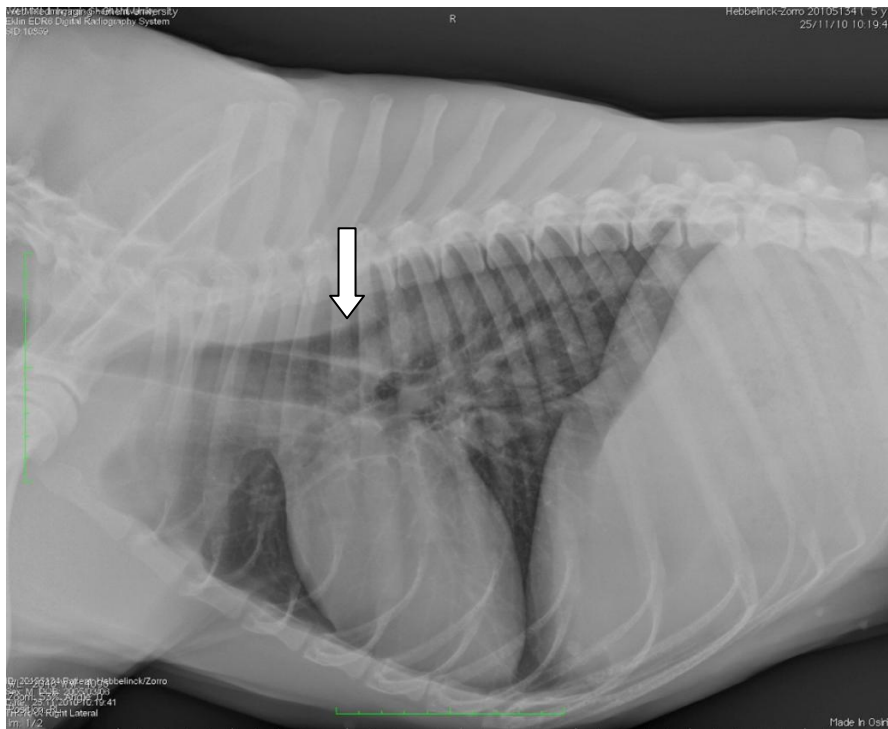
Behandeling

Er werd een therapie opgestart met pyridostigmine bromide (Mestinon®) 30mg BID. Aan de hand van de afwijkingen opgemerkt op de radiografieën van de thorax werd eveneens besloten om te starten met een antibioticumtherapie (amoxicilline-clavulaanzuur) gedurende 2 weken.

Verdere opvolging

Bij het controlebezoek twee weken nadien bleek dat de hond nog steeds veel problemen had met spierzwakte tijdens het wandelen. Bijgevolg was duidelijk dat de medicatie nog ondergedoseerd was en werd de dosis pyridostigmine opgedreven naar 40 mg BID.

Een week nadien werd de hond gehospitaliseerd wegens aanhoudende problemen met spierzwakte tijdens het wandelen, erg gewichtsverlies (2kg in 1 maand), partiële anorexie en regurgiteren. Radiografie van de thorax werd herhaald en er werd een milde megaesofagus vastgesteld (*Figuur 2*). Er was nog steeds een mild bronchiaal patroon aanwezig en een milde bronchiëctasie in de rechter caudale longkwab, mogelijk secundair ten gevolge van een chronische longaandoening.



Figuur 2. Laterale opname van de thorax. Er is een mild bronchiaal patroon aanwezig. In de rechter caudale longkwab is een mild gedilateerde bronchus merkbaar. Het caudale deel van de oesofagus is matig gevuld met gas (witte pijl). (Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde Merelbeke).

Hospitalisatie was tevens ideaal om de dosis van pyridostigmine te optimaliseren, middels het effect van de medicatie dagelijks op te volgen en te beoordelen. Uiteindelijk werd de dosis van pyridostigmine veranderd naar 20 mg TID (Tabel 1). Wegens onvoldoende effect op de therapie met pyridostigmine alleen, werd eveneens gestart met prednisolone 7,5 mg BID (Tabel 1). Gedurende hospitalisatie werd steeds rechtopstaand gevoederd met Eukanuba Intestinal blikvoeding, verdeeld over 7 maaltijden per dag. Na opname van voeder of water werd de hond 10 minuten sternaal gehouden ter preventie van regurgiteren en aspiratiepneumonie.

Tabel 1. Overzicht van dagelijkse dosis pyridostigmine en prednisolone met waargenomen effect gedurende hospitalisatie, ter optimalisering van de medicatie.

	Pyridostigmine	Prednisolone	Effect
Dag 1	15 mg TID	-	Onvoldoende effect, enkele meters stappen
Dag 2	20 mg TID	-	Onvoldoende effect, tiental meters stappen
Dag 3	25 mg TID	7,5 mg BID	Beduidend beter: langere afstand stappen
Dag 8	20 mg TID	7,5 mg BID	Opnieuw verlaagd wegens terug zwakte en braken/regurgiteren

Het controlebezoek 1 maand later wees aan dat een gunstige evolutie merkbaar was. Er werden geen episodische zwaktes meer waargenomen en de hond was terug actiever. Ondanks het verbeteren van de klinische symptomen wees een nieuw bloedonderzoek aan dat de AChR-antistoftiter nog steeds hoog was (2,08 nmol/l). Bij herhaalde radiografische opnamen werd nog steeds een mild bronchiaal patroon en milde megaoesofagus waargenomen. De eigenaar werd geadviseerd om de medicatie verder te zetten (pyridostigmine 20 mg TID, prednisolone 7,5 mg BID), blijvend rechtopstaand te voederen en langzaam de beweging terug op te bouwen.

3. DISCUSSIE

Om tot de diagnose van verworven myasthenia gravis te komen, zijn verschillende testen beschikbaar. Een voorlopige diagnose kan gesteld worden aan de hand van de combinatie van de waargenomen klinische symptomen, de Tensilon-test en de elektrodiagnostiek (repetitieve zenuwstimulatie) (Shelton, 1998). De definitieve diagnose wordt gesteld aan de hand van de bepaling van circulerende AChR-antistoffen in het bloed aan de hand van een immunoprecipitatie radioimmunoassay (RIA) (Shelton, 2010).

Bij de Tensilon-test wordt edrophonium chloride (Tensilon®), een ultrakortwerkende acetylcholinesteraseremmer, intraveneus toegediend aan een dosis van 0,1 tot 0,2 mg/kg (Dewey, 1997). Indien bij de patiënt na deze injectie een opmerkelijke verbetering van de spieractiviteit wordt opgemerkt, is dit suggestief voor myasthenia gravis (Dewey, 1997). Het voordeel van deze test is dat deze relatief gemakkelijk uitvoerbaar is en dat het resultaat zeer snel bekend is (Dewey, 1997). Het grootste nadeel van deze test is zijn gebrek aan sensitiviteit en specificiteit (Shelton, 1998). Sommige honden met myasthenia gravis vertonen geen positieve respons op de Tensilon-test (Dewey, 1997). Anderzijds kan een licht positieve respons opgemerkt worden bij honden met andere myopathische of neuropathische aandoeningen (Shelton, 1998). Bij repetitieve zenuwstimulatie wordt de zenuw van een bepaalde spier herhaaldelijk gestimuleerd aan een frequentie van 3-5 Hz. Een decrementie in de amplitude van actiepotentialen van minimaal 10% ten opzichte van de initiële waarde, is suggestief voor myasthenia gravis (Dewey, 1997; Jaggy, 2010). Bij deze patiënt werden beide testen uitgevoerd en gaven allebei een duidelijk positief resultaat. Dit gaf de mogelijkheid om reeds te starten met de therapie terwijl de resultaten van het bloedonderzoek werden afgewacht. Rekening houdend met de gereserveerde prognose van myasthenia gravis bij de hond, is het immers van groot belang dat zo snel mogelijk met de juiste therapie wordt gestart.

De bepaling van de AChR-antistoftiter wordt beschouwd als de "gouden standaard". Deze test is zeer sensitief en specifiek (Shelton, 2010). Bij 98% van de honden met verworven myasthenia gravis kunnen AChR-antistoffen worden aangetoond in het serum (Shelton, 1999). Een antistoftiter van $>0,6$ nmol/l is indicatief voor de aandoening (Shelton, 1999; Shelton, 2010). Bij deze patiënt werd een antistoftiter van 1,44 nmol/l vastgesteld, waarmee de diagnose definitief bevestigd werd. Er is geen significante correlatie tussen de antistoftiter en de ernst van de aandoening (Roses et al., 1981; Dewey et al., 1997).

Bij elke patiënt verdacht van verworven myasthenia gravis, moeten routinematig thoraxradiografieën genomen worden (Dewey, 1997). Ongeveer 90% van de honden met verworven myasthenia gravis heeft een gedilateerde slokdarm (Shelton et al., 1997). Met het oog op een zo goed mogelijke prognose is het immers belangrijk megaoesofagus en aspiratiepneumonie snel te diagnosticeren zodat indien nodig onmiddellijk kan worden ingegrepen. Bij deze hond werd initieel geen megaoesofagus vastgesteld, maar bij controlebezoek bleek wel een milde megaoesofagus aanwezig.

Ter volledigheid van de diagnose kan ook een volledig bloed- en urineonderzoek uitgevoerd worden (Dewey, 1997). Op deze manier kunnen andere aandoeningen worden aangetoond die eveneens spierzwakte kunnen verklaren (vb. hypoglycemie, elektrolytenafwijkingen). Serum creatine kinase (CK) waarden kunnen worden bepaald om myopathiën uit te sluiten (Shelton, 2010). De bijnier- en schildklierfunctie kan in het bloed worden nagegaan om metabole oorzaken op te sporen. Deze analyses werden bij deze hond niet uitgevoerd, omdat uit de anamnese en de waarnemingen op lichamelijk en neurologisch onderzoek een duidelijk vermoeden was van myasthenia gravis.

Er bestaat heel wat discussie over de behandeling van myasthenia gravis. Aangezien er een aanzienlijke variabiliteit bestaat in de distributie en ernst van de klinische symptomen, wordt aangeraden voor elke patiënt een individuele therapie in te stellen zoals bij de mens vaak wordt gedaan (Dewey, 1998). Het is belangrijk om de juiste keuzes te maken tussen de verschillende behandelingsmogelijkheden om zo het best mogelijke klinisch resultaat te bekomen met zo weinig mogelijk neveneffecten (Shelton, 2009). In de humane geneeskunde bestaat de therapie bij myasthenia gravis vaak uit drie aspecten: anticholinesterasetherapie (acetylcholinesteraseremmers), immunosuppressieve therapie en thymectomie (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Er is voldoende wetenschappelijk bewijs voorhanden om de effectiviteit van elk van deze therapieën te staven (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Bij de mens worden deze therapieën vaak in combinatie gebruikt om de aandoening onder controle te houden (Drachman, 1994). Bij de hond heeft hoofdzakelijk de anticholinesterasetherapie zijn doorbraak gevonden bij de behandeling van myasthenia gravis (Dewey, 1998). De andere therapieën werden ook al beschreven bij de hond in meerdere studies (Van Heerden en Van Schouwenburg, 1983; Maddison et al., 1984; Dewey et al., 1999; Bexfield et al., 2006), maar toch is er nog steeds onvoldoende klinisch bewijs voor hun effectiviteit bij de hond. Bij deze hond werd initieel behandeld met acetylcholinesteraseremmers. Toen bleek dat deze medicatie alleen onvoldoende effectief was om de klinische symptomen te onderdrukken, werd bijkomende prednisonetherapie gestart. Aangezien het, net zoals bij deze hond, bij vele andere honden met verworven myasthenia gravis een zoektocht is naar de geschikte medicatie wordt hier vervolgens een overzicht gegeven van de verschillende behandelingsmogelijkheden (zie ook Tabel 2).

Acetylcholinesteraseremmers zijn de eerste keuze medicatie bij de behandeling van myasthenia gravis (Lindstrom et al., 1988). Acetylcholinesterase (AChE) is het enzym dat zorgt voor een snelle hydrolyse van acetylcholine ter hoogte van de synaptische spleet, waardoor het zijn werking verliest. Bijgevolg zullen acetylcholinesteraseremmers door reversiebele inhibitie van dit enzyme zorgen voor een verlengde werking van acetylcholine ter hoogte van de synaptische spleet, waardoor de neuromusculaire prikkeloverdracht kan blijven verdergaan. Dit zorgt reeds in de eerste dagen na het starten van de therapie voor een duidelijke verbetering van de spieractiviteit (Dewey, 1998). Meestal wordt pyridostigmine bromide (Mestinon®) gebruikt. Dit is een langwerkende acetylcholinesteraseremmer die oraal wordt toegediend aan een dosis van 1 - 3 mg/kg BID of TID (Shelton, 2002). De dosis wordt best individueel per patiënt opgesteld, afhankelijk van de respons op therapie en het optreden van neveneffecten (Shelton, 2009). Het is

bijgevolg aangeraden om te starten met een lage dosis en vervolgens geleidelijk te verhogen tot het beoogde effect wordt bereikt (Dewey, 1998). Bij deze hond werd initieel een dosis van 30 mg of 1,1 mg/kg BID voorgeschreven. Bij controlebezoek werd deze dosis opgedreven naar 40 mg of 1,4 mg/kg BID wegens onvoldoende effect. Een andere acetylcholinesteraseremmer die gebruikt kan worden, is neostigmine bromide (Prostigmin®, 2 mg/kg/dag PO verdeeld over meerdere dosissen per dag) (Shelton, 2009). Bij patiënten die frequent regurgiteren kan orale medicatie een probleem vormen. Bij deze honden kan neostigmine tijdelijk intramusculair worden toegediend aan een dosis van 0,04 mg/kg tot de orale medicatie weer kan worden voortgezet (Dewey, 1998). Anderzijds kan ook pyridostigmine bromide als CRI (constant rate infusion) worden toegediend aan een dosis van 0,01-0,03 mg/kg/u (Shelton, 2002). Een ander alternatief is het plaatsen een gastrostomietube waarlangs orale medicatie wel kan worden toegediend (Dewey, 1998). Neveneffecten van het gebruik van acetylcholinesteraseremmers zijn onder andere misselijkheid, buikkrampen, braken, diarree, hypersalivatie, overmatige traanproductie en bradycardie (Shelton, 2002; Shelton, 2009). Bradycardie wordt uitsluitend gezien na parenterale injectie van acetylcholinesteraseremmers (Shelton, 2009). Deze neveneffecten kunnen verminderd worden door toediening van een lage dosis atropine of door de medicatie na de maaltijd te geven indien mogelijk (Shelton, 2002). Net als onderdosering kan ook overdosering leiden tot spierzwakte; ten gevolge van een overaccumulatie van ACh ter hoogte van de synaptische spleet zal een depolarisatie of desensitisatie van de postsynaptische membraan ontstaan, wat spierzwakte tot gevolg heeft (Shelton, 2009).

De respons op therapie met cholinesteraseremmers is verschillend van dier tot dier (Dewey, 1998). Bij sommige honden treedt voldoende klinische verbetering op met enkel deze medicatie. De meeste honden hebben echter aanvullende therapie nodig om de klinische symptomen te onderdrukken (Dewey, 1998). Anticholinesterasen werken enkel symptomatisch; ze hebben zelf geen invloed op de immuunrespons (Dewey, 1998; Shelton, 2009). Bijgevolg wordt de onderliggende oorzaak niet aangepakt, wat een mogelijke verklaring is voor het feit dat meeste honden met deze therapie niet voldoende klinisch verbeteren (Dewey, 1998). Aangezien de grootte van de immuunrespons ten opzichte van de acetylcholinereceptoren verschilt tussen myastheniapatiënten onderling en de anticholinesterasetherapie geen invloed heeft op deze immuunrespons, geeft de klinische respons op de therapie de beschikbaarheid van acetylcholinereceptoren weer bij een patiënt (Dewey, 1998). Zo is mogelijk uit de slechte respons op therapie bij deze patiënt af te leiden dat de onderliggende immuunrespons tegen de acetylcholinereceptoren dermate hoog is dat onvoldoende beschikbare receptoren overblijven om een adequate neuromusculaire prikkeloverdracht toe te laten. De werking van de anticholinesterasen op de slokdarmspieren wordt verondersteld minder effectief te zijn ten opzichte van de werking op de spieren van het bewegingsapparaat (Shelton et al., 1990). Zo bleek ook bij controlebezoeken bij deze hond dat megaoesofagus aanwezig bleef terwijl de normale fysieke activiteit al snel kon worden hervat.

Immunosuppressieve therapie bleek al bij de mens een grote stap vooruit in de behandeling van myastheniapatiënten waarbij met anticholinesterasen onvoldoende klinische verbetering optrad (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Bij de meeste humane patiënten kon de aandoening dikwijls niet volledig onder controle worden gehouden zonder aanvullende immunosuppressieve therapie (Drachman, 1994). In tegenstelling tot de cholinesteraseremmers wordt het onderliggende auto-immune proces hier wel beïnvloed (Drachman, 1994). Toch blijft het gebruik van immunosuppressiva controversieel. Naast de verhoogde vatbaarheid voor infecties hebben immunosuppressiva heel wat andere belangrijke potentiële neveneffecten (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Glucocorticoïden, azathioprine en cyclosporine zijn de meest gebruikte immunosuppressiva bij myasthenia gravis (Van Heerden en Van Schouwenburg, 1983; Drachman, 1994; Dewey et al., 1999; Bexfield et al., 2006).

- **Glucocorticoïden** zijn de meest gebruikte immunosuppressiva bij de behandeling van humane myasthenia gravis (Drachman, 1994). Ook bij de hond werd het al enkele malen in de literatuur beschreven (Van Heerden en Van Schouwenburg, 1983; Maddison et al., 1984; Bartges et al., 1990). Het precieze werkingsmechanisme is nog niet gekend, maar men vermoedt dat het zijn effectiviteit haalt uit zijn inhibitorisch effect op de vorming en vrijstelling van ontstekingsmediatoren, op de lymfocytendeling en -reactiviteit ten opzichte van Ach-receptoren en op de leukocyten chemotaxis (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Meestal wordt prednisone gebruikt in anti-inflammatoire dosis (0.5 mg/kg per os, elke 24u) (Shelton, 2009). Deze hond kreeg 7,5 mg BID of 0,5 mg/kg/dag. Indien mogelijk wordt de dosis prednisone gradueel afgebouwd tot een alternerend dagschema (Dewey, 1998). Het nadeel van deze therapie is het voorkomen van veel neveneffecten: polyurie/polydipsie (PU/PD), polyfagie met gewichtstoename, hypertensie, osteoporose en gastro-intestinale irritatie (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Polyurie en polyfagie zijn zeker ongewenste neveneffecten bij patiënten met megaoesofagus, aangezien deze het risico op aspiratiepneumonie verhogen (Dewey et al., 1999). Bijgevolg werd het bij deze hond extra belangrijk om steeds rechtopstaand te voederen, en na elke inname van water of voedsel 10 minuten sternaal te houden om aspiratiepneumonie te voorkomen. Steroid-geïnduceerde myopathie kan eveneens optreden in sommige gevallen (Dewey, 1998). Bij gebruik van glucocorticoïden kan initieel in de eerste weken van de therapie een verslechtering van de neuromusculaire prikkeloverdracht optreden, waardoor hospitalisatie soms noodzakelijk is (Dewey, 1998; Shelton, 2009). Dit fenomeen wordt vooral gezien wanneer gestart wordt met een hoge immunosuppressieve dosis (Dewey, 1998). Bijgevolg kan het gebruik van corticosteroïden initieel zorgen voor het verergeren van de spierzwakte. De klinische betekenis van dit neveneffect wordt aanzienlijk groter bij toenemende ergheid van de aandoening (Dewey, 1998). In de acuut fulminante vorm bijvoorbeeld kan deze verergering in spierzwakte zeer ernstige gevolgen hebben indien de ademhalingsspieren niet meer naar behoren kunnen functioneren (Dewey, 1998). Bijgevolg wordt aangeraden steeds te starten met een lage (anti-inflammatoire) dosis en eventueel geleidelijk te verhogen in een periode van 1 tot 2 weken (Drachman, 1994;

Dewey, 1998). Bij de mens wordt klinische verbetering opgemerkt binnen 2 tot 4 weken na het starten van de therapie (Drachman, 1994). Contra-indicaties voor deze therapie zijn erge obesitas, diabetes mellitus, ongecontroleerde hypertensie, gastro-intestinale ulceraties, aanhoudende infecties en aspiratiepneumonie (Shelton, 2009).

- **Azathioprine** (Imuran®) is een cytotoxische antimetabool, die in de lever wordt omgevormd tot 6-mercaptopurine (Beale, 1988; Dewey, 1998). Azathioprine bleek al zeer effectief te zijn bij de behandeling van myasthenia gravis bij de mens (Drachman, 1994). Het interfereert met de DNA en RNA synthese, wat leidt tot een verminderde aanmaak van lymfocyten met daaropvolgende daling van de immunoglobulineproductie (Beale, 1988; Dewey et al., 1999). Azathioprine heeft tevens vooral een inhibitorisch effect op de proliferatie van de T-lymfocyten (Beale, 1988; Dewey, 1998). Aangezien T-lymfocyten een voorname rol spelen bij de aanmaak van auto-antilichamen bij myasthenia gravis, is de effectiviteit van azathioprine hier mogelijk aan te danken (Drachman, 1994; Dewey et al., 1999). De dosis bij honden bedraagt 1 tot 2 mg/kg PO elke 24 tot 48 u (Beale, 1988). Azathioprine wordt over het algemeen zeer goed verdragen door honden (Beale, 1988). Het grootste nadeel van het gebruik van azathioprine is de laattijdige aanvang van het klinisch effect (Dewey, 1998; Dewey et al., 1999). Het tijdsparre tussen het instellen van de therapie en de klinisch respons is variabel, maar kan 2 tot 8 maanden bedragen bij de mens (Drachman, 1994; Dewey, 1998). Bijgevolg wordt soms gelijktijdig gestart met prednisonetherapie, waardoor reeds klinische verbetering optreedt binnen 2 weken. Vervolgens kan na 2 tot 4 maanden de prednisone afgebouwd worden tot een minimumdosis of volledig worden gestopt, terwijl de azathioprine wordt voortgezet. Met dit protocol kan bij sommige patiënten klinische verbetering worden bekomen met een minimum aan neveneffecten (Dewey, 1998; Dewey et al., 1999). Toch zijn er aanwijzingen dat de klinische respons bij het gebruik van azathioprine bij de hond sneller optreedt, met een gemiddelde van meerdere weken tot 3 maanden (Beale, 1988; Dewey et al., 1999). Potentiële neveneffecten zijn beenmergsuppressie met leukopenie en in mindere mate thrombocytopenie en anemie tot gevolg, gastro-intestinale irritatie, acute pancreatitis en hepatotoxiciteit (Beale, 1988; Dewey, 1998). Bijgevolg is het noodzakelijk een volledig bloedonderzoek uit te voeren om de 14 dagen gedurende de eerste acht weken van de therapie en vervolgens maandelijks om de eventuele beenmergsuppressie te evalueren (Beale, 1988; Dewey, 1998). Indien het aantal leukocyten daalt tot $<4000/\text{mm}^3$ of het aantal neutrofielen daalt tot $<1000/\text{mm}^3$, moet de therapie tijdelijk worden stopgezet (Beale, 1988; Dewey et al., 1999). Het optreden van leukopenie is meestal reversiebel nadat de medicatie wordt stopgezet (Beale, 1988).
- **Cyclosporine**, een calcineurine inhibitor, inhibeert de synthese van interleukine-2 (IL-2) door de T-helpercellen (Drachman, 1994). Zonder deze productie van IL-2 wordt de productie van T-cellen verder geïnhibeerd en bijgevolg hun cytotoxische activiteit verhinderd (Bexfield et al., 2006). Net als bij azathioprine verklaart deze T-celspecifieke werking de effectiviteit van cyclosporine voor de behandeling van verworven myasthenia

gravis (Drachman, 1994). Cyclosporine werd reeds meermaals bij de mens gebruikt voor de behandeling van verworven myasthenia gravis, vooral bij patiënten waar aceylcholinesteraseremmers en/of andere immunosuppressiva onvoldoende effectief bleken (Drachman, 1994). Ook bij de hond bleek cyclosporine al succesvol bij de behandeling van verscheidene andere aandoeningen (Guaguere, 2000; Guaguere et al., 2004; Adamo en O'Brien, 2004). Recent bleek uit een casereport deze therapie ook effectief te zijn bij 2 honden met verworven myasthenia gravis (Bexfield et al., 2006), maar er zijn bijkomende studies vereist om de effectiviteit van cyclosporine ter behandeling van verworven myasthenia gravis te bewijzen en om na te gaan wat de potentiële neveneffecten zijn op lange termijn. Qua effectiviteit is cyclosporine gelijkwaardig aan azathioprine, maar cyclosporine geeft wel een sneller klinisch resultaat (Drachman, 1994; Bexfield et al., 2006). Bij de mens wordt gemiddeld beterschap opgemerkt binnen 1 tot 2 maanden na starten van therapie (Drachman, 1994). Bij de 2 honden, hoger vermeld, werd klinisch herstel opgemerkt over een gemiddelde tijdspanne van 4 weken (Bexfield et al., 2006). Hoewel cyclosporine bij de mens soms gepaard kan gaan met ernstige neveneffecten zoals nefrotoxiciteit, hepatotoxiciteit en hypertensie (Drachman, 1994), wordt cyclosporine bij de hond over het algemeen goed verdragen en treden deze neveneffecten niet vaak op (Ryffel et al., 1983; Bexfield et al., 2006). Andere neveneffecten zoals braken, diarree, gingivale hyperplasie, gewichtsverlies en onwillekeurig beven worden ook in de literatuur vermeld (Shelton, 2009). De dosis bedraagt 5-10 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag (Shelton, 2009). Hoewel deze therapie heel wat voordelen lijkt te hebben, wordt deze therapie toch niet vaak gebruikt omwille van de nadelige hoge kostprijs (Dewey, 1998; Bexfield et al., 2006).

- **Mycophenolaat mofetil (MMF)** inhibeert de proliferatie van T- en B-lymfocyten en vermindert bijgevolg de productie van antilichamen (Dewey et al., 2010; Whitley en Day, 2011). Omwille van deze reden werd het al voorgesteld als therapie voor verworven myasthenia gravis bij de hond (Dewey et al., 2000; Dewey et al., 2010). Mycophenolaat mofetil als therapie bij verworven myasthenia gravis werd reeds beschreven in een aantal casereports (Dewey et al., 2000; Abelson et al., 2009) en recent werden ook de resultaten van een retrospectieve studie met 27 honden met verworven myasthenia gravis gepubliceerd (Dewey et al., 2010). Hieruit bleek dat therapie met mycophenolaat mofetil onvoldoende effectief was en dat frequent (67%) gastro-intestinale neveneffecten optraden (Dewey et al., 2010). De resultaten van deze studie moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden wegens het klein aantal onderzochte honden en het feit dat de honden niet *ad random* werden toegewezen aan de verschillende behandelingsgroepen (Dewey et al., 2010). De dosis bedraagt 20 mg/kg BID (Shelton, 2009). Bijkomende studies zijn vereist om de effectiviteit van mycophenolaat mofetil ter behandeling van verworven myasthenia gravis bij de hond te evalueren.

Tabel 2. Overzicht van de voor- en nadelen van de verschillende behandelingsmogelijkheden bij verworven myasthenia gravis.

	VOORDELEN	NADELEN
Pyridostigmine bromide (Mestinon®)	- Snel resultaat	- Werkt enkel symptomatisch; geen invloed op onderliggend auto-immuun proces - Vaak niet effectief als alleenstaande therapie
Prednisone	- Goedkoop - Snel resultaat (1 tot 2 weken) - Invloed op onderliggend auto-immuun proces - Kan in combinatie gebruikt worden met pyridostigmine bromide, azathioprine	- Veel neveneffecten (PU/PD, PF) - Kan initieel de spierzwakte verergeren; soms hospitalisatie nodig in eerste dagen/weken van de therapie - Tegenindicaties: vnl. aspiratiepneumonie
Azathioprine (Imuran®)	- Effectief (T-celspecifieke werking) - Goede tolerantie; weinig optreden van neveneffecten - Kan in combinatie gebruikt worden met prednisone, waardoor diens dosis kan worden verlaagd	- Laattijdig klinisch effect na aanvang van therapie (weken tot maanden) - Optreden van beenmergsuppressie met vnl. leukopenie mogelijk
Cyclosporine	- Snel resultaat - Effectiviteit ~ azathioprine - Goede tolerantie, weinig neveneffecten	- Hoge kostprijs
Mycophenolaat mofetil		- Onvoldoende bewijs over klinische effectiviteit - Gastro-intestinale neveneffecten

Nutritionele ondersteuning is eveneens een belangrijk deelaspect van de behandeling van myasthenia gravis met gelijktijdig optreden van megaesofagus (Dewey, 1998). Gedurende de opname van water of voedsel en vervolgens 10 tot 15 minuten na de opname, moet de hond steeds rechtopstaand worden gehouden om een adequate passage naar de maag toe te laten (Shelton et al., 1990; Dewey, 1998). Op deze manier kan regurgiteren en het optreden van aspiratiepneumonie worden voorkomen. Bij sommige honden zal dit rechtopstaand voederen goed gaan; andere honden blijven regurgiteren (Dewey, 1998). Indien regurgitatie blijft optreden en het geven van orale medicatie problematisch wordt, kan overwogen worden om een gastrostomietube te plaatsen. Zo kan orale medicatie gemakkelijk worden toegediend via de tube, is het rechtopstaand voederen niet meer nodig en is er minder risico op aspiratiepneumonie (Dewey, 1998).

De prognose van myasthenia gravis is bij de mens, in vergelijking tot vroeger, mits een accurate therapie goed tot uitstekend (Drachman, 1994). Dit is in tegenstelling tot bij de hond, waarbij de prognose nog steeds gereserveerd blijft (Shelton et al., 1990; Dewey et al., 1997). Zoals eerder vermeld heeft dit te maken met het frequent optreden van megaoesofagus en aspiratiepneumonie (Shelton et al., 1997). Ongeveer 90% van de honden met verworven myasthenia gravis heeft ook een megaoesofagus (Shelton et al., 1997). Aspiratiepneumonie blijft de voornaamste oorzaak van sterfte of reden tot euthanasie bij aangetaste honden (Dewey et al., 1997). In een retrospectieve studie werden 10 van de 30 honden (33%) geëuthanaseerd of stierven ten gevolge van pneumonie (Bartges et al., 1997), in een andere studie met 25 honden was dit percentage 48% (Dewey et al., 1997). Dit illustreert het belang van deze complicatie. De mortaliteit is het hoogst in de eerste twee maanden na het stellen van de diagnose (Shelton en Lindstrom, 2001). Volgens Dewey et al. (1997) bedraagt het overlevingspercentage na 1 jaar gemiddeld 40%. De belangrijkste factoren voor het bekomen van een zo goed mogelijke prognose zijn het vroegtijdig stellen van een juiste diagnose en het instellen van een accurate therapie. Gemotiveerde eigenaars zijn ook belangrijk, aangezien de therapie en het rechtopstaand voederen nauwgezet moeten worden voortgezet gedurende maanden tot jaren.

De prognose is eveneens afhankelijk van het gelijktijdig optreden van andere aandoeningen. Verschillende studies hebben aangetoond dat myasthenia gravis samen kan voorkomen met hypothyroïdie (Dewey et al., 1995), hypoadrenocorticisme (Whitley, 1995), thrombocytopenie (Shelton, 1998), derdegraads atrioventriculaire block (Hackett et al., 1995), kauwspiermyositis (Clooten et al., 2003), dysautonomie (Gajanayake et al., 2008) en als paraneoplastisch syndroom geassocieerd met thymoma (Rusbridge et al., 1996; Stenner et al., 2003), osteosarcoma (Moore et al., 1990), cholangiocellulair carcinoma (Krotje et al., 1990), cutaan lymfoma (Ridyard et al., 2000) en anaalzakadenocarcinoma (Shelton, 1998). Bijgevolg is een algemeen bloed- en urineonderzoek nuttig om systemische afwijkingen op te sporen en routinematig radiografieën te nemen van de thorax om megaoesofagus en eventuele abnormaliteiten van de thymus op te sporen (Shelton, 2002).

Een interessante ontdekking is het feit dat bij honden met myasthenia gravis spontane remissies kunnen optreden (Garlepp et al., 1984; Shelton, 1999; Shelton en Lindstrom, 2001), in tegenstelling tot bij de mens, waar dit eerder zeldzaam is. Bij een spontane remissie dalen de AChR-antistoffen weer tot de normale waarden en verdwijnen de klinische symptomen zonder behoefte aan anticholinesterase- of immunosuppressieve therapie (Shelton, 1999). Spontane remissie kan optreden bij elke klinische uitingsvorm van myasthenia gravis (Shelton en Lindstrom, 2001). In een uitgevoerde studie gingen 47 van de 53 onderzochte honden (88,7%) in spontane remissie binnen een gemiddelde tijdspanne van 6,4 maanden na het stellen van de diagnose, met een range van 1 tot 18 maanden (Shelton en Lindstrom, 2001). Bij deze studie werd eveneens opgemerkt dat chirurgische ingrepen en toedienen van vaccinaties aanleiding konden geven tot het heroptreden van myasthenia gravis met opnieuw verschijnen van klinische symptomen en een verhoogde AChR-antistoftiter (Garlepp et al., 1984; Shelton en Lindstrom, 2001).

Tegenwoordig gebeurt er meer onderzoek naar het ontwikkelen van specifieke immunotherapieën die gericht zijn tegen de B-cellen, T-cellen of antigeen-presenterende cellen (APC's) die betrokken zijn bij de immuunrespons tegen de acetylcholinereceptoren (Drachman, 1994; Dewey, 1998; Galin et al., 2007). In een recente studie werden T- en B-cel vaccins getest bij 20 honden met verworven myasthenia gravis, respectievelijk gericht tegen T- en B-celepitopen (Galin et al., 2007). Opmerkelijk is dat beide vaccins in staat waren om de AChR-antistoftiters te verlagen en de symptomen van spierzwakte te doen laten verdwijnen. Remissies traden ook vaker op (75%). De vaccins waren eveneens in staat om de tijdspanne tot remissie tot drie keer toe te versnellen in vergelijking met spontane remissies (Galin et al., 2007). Hoewel al eerder vermeld werd dat routinevaccinatie aanleiding kon geven tot terugkeren van myasthenia gravis (Garlepp et al., 1984; Shelton en Lindstrom, 2001), kwam dit bij geen enkele hond voor met deze vaccins (Galin et al., 2007). Hoewel deze studie werd uitgevoerd in de zoektocht naar nieuwe humane therapieën, openen deze resultaten hopelijk ook nieuwe wegen inzake therapeutische mogelijkheden bij de hond.

4. LITERATUURLIJST

1. Abelson A.L., Shelton G.D., Whelan M.F., Cornejo L., O'Toole T.E. (2009). Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 369-374.
2. Adamo F.P., O'Brien R.T. (2004). Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225, 1211-1216.
3. Bartges J.W., Klausner J.S., Bostwick E.F., Hakala J.E., Lennon V.A. (1990). Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196(8), 1276-1278.
4. Bartges J.W., Hansen D., Hardy R.M. (1997). Outcome of 30 cases of acquired myasthenia gravis (1982-1992). *Journal of Veterinary Internal Medicine* (abstract) 11(2), 144.
5. Beale K.M. (1988). Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192(9), 1316-1318.
6. Bexfield N.H., Watson P.J., Herrtage M.E. (2006). Management of Myasthenia Gravis Using Cyclosporine in 2 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1487-1490.
7. Clooten J.K., Woods J.P., Smith-Maxie L.L. (2003). Myasthenia gravis and masticatory muscle myositis in the dog. *The Canadian Veterinary Journal* 44, 480-83.
8. Couturier J., Huynh M., Boussarie D., Cauzinille L., Shelton G.D. (2009). Autoimmune myasthenia gravis in a ferret. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235(12), 1462-1466.
9. DeLahunta A. (1983). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 2nd edition. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 69-70.
10. Dewey C.W., Shelton G.D., Bailey C.S., Willard M.D., Podell M., Collins R.L. (1995). Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Progress in Veterinary Neurology* 6, 117-123.
11. Dewey C.W., Bailey C.S., Shelton G.D., Kass P.H., Cardinet III G.H. (1997). Clinical Forms of Acquired Myasthenia Gravis in Dogs: 25 Cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11(2), 50-57.
12. Dewey C.W. (1997). Acquired Myasthenia Gravis in Dogs – Part I. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 19(12), 1340-1353.

13. Dewey C.W. (1998). Acquired Myasthenia Gravis in Dogs – Part II. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 20(1), 47-57.
14. Dewey C.W., Coates J.R., Ducoté J.M., Meeks J.C., Fradkin J.M. (1999). Azathioprine Therapy for Acquired Myasthenia Gravis in Five Dogs. Journal of the American Animal Hospital Association 35, 396-402.
15. Dewey C.W., Boothe D.M., Rinn K.L., et al. (2000). Treatment of a myasthenic dog with mycophenolate mofetil. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 10, 177-187.
16. Dewey C.W., Cerda-Gonzalez S., Fletcher D.J., Harb-Hauser M.F., Levine J.M., Badgley B.L., Olby N.J., Shelton G.D. (2010). Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). Journal of the American Veterinary Medical Association 236(6), 664-668.
17. Drachman D.B. (1994). Myasthenia gravis. The New England Journal of Medicine 330, 1797-1810.
18. Gajanayake I., Niessen S.J.M., Cherubini G.B., Shelton G.D. (2008). Autoimmune myasthenia gravis and dysautonomia in a dog. Journal of Small Animal Practice 49, 593-595.
19. Galin F.S., Chrisman C.L., Cook Jr. J.R., Xu L., Jackson P.L., Noerager B.D., Weathington N.M., Blalock J.E. (2007). Possible therapeutic vaccines for canine myasthenia gravis: Implications for the human disease and associated fatigue. Brain, Behavior and Immunity 21, 323-331.
20. Garlepp M.J., Kay P.H., Farrow B.R., Dawkins R.L. (1984). Autoimmunity in spontaneous myasthenia gravis in dogs. Clinical Immunology and Immunopathology 31, 301-306.
21. Guaguere E. (2000). Efficacy of cyclosporine in the treatment of idiopathic sterile nodular panniculitis in two dogs. Veterinary Dermatology 11 (Suppl 1), 22-26.
22. Guaguere E., Steffan J., Olivry T. (2004). Cyclosporine A: A new drug in the field of canine dermatology. Veterinary Dermatology 15, 61-74.
23. Hackett T.B., Van Pelt D.R., Willard M.D., Martin L.G., Shelton G.D., Wingfield W.E. (1995). Third degree atrioventricular block associated with acquired myasthenia gravis in four dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 206, 1173-1176.
24. Jaggy A., Platt S.R. (2010). Small Animal Neurology. Hannover, Schlütersche, p. 304-308.
25. King L.G., Vite C.H. (1998). Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 212, 830-834.
26. Krotje L.J., Fix A.S., Pothoff A.D. (1990). Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association 197, 488-490.

27. Lindstrom J., Shelton G.D., Fujii Y. (1988). Myasthenia gravis. *Advances in Immunology* 42, 233-284.
28. Maddison J.E., Waelchi-Suter C.M., Johnson R.P. (1984). Clinical remission after corticosteroid therapy of acquired myasthenia in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184(7), 845-848.
29. Moore A.S, Madewell B.R., Cardinet III G.H., Shelton G.D. (1990). Osteogenic sarcoma and myasthenia gravis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 226-227.
30. Ridyard A.E., Rhind S.M., French A.T., Munro E.A., Hill P.B. (2000). Myasthenia gravis associated with cutaneous lymphoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 41, 348-351.
31. Roses A.D., Olanow C.W., McAdams M.W., Lane R.J.M. (1981). No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology* 31, 220-224.
32. Rusbridge C., White R.N., Elwood C.M., Wheeler S.J. (1996). Treatment of acquired myasthenia gravis associated with thymoma in two dogs. *Journal of Small Animal Practice* 36, 376-380.
33. Ryffel B., Donatsch P., Madorin M. (1983). Toxicological evaluation of cyclosporine A. *Archives of Toxicology* 53, 107-141.
34. Shelton G.D. Cardinet III G.H., Lindstrom J.M. (1988). Canine and human myasthenia gravis recognize similar regions on the acetylcholine receptor. *Neurology* 38, 1417-1423.
35. Shelton G.D., Willard M.D., Cardinet III G.H., Lindstrom J. (1990). Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of esophageal, pharyngeal and facial muscles. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 281-284.
36. Shelton G.D., Schule A., Kass, P.H. (1997). Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1154 cases (1991-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 1428-1431.
37. Shelton G.D. (1998). Myasthenia gravis: lessons from the past 10 years. *Journal of Small Animal Practice* 39, 368-372.
38. Shelton G.D. (1999). Acquired myasthenia gravis: what we have learned from experimental and spontaneous animal models. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 69, 239-249.
39. Shelton G.D., Ho M., Kass P.H. (2000). Risk factors for acquired myasthenia gravis in cats: 105 cases (1986-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 55-57.

40. Shelton G.D., Lindstrom J.M. (2001). Spontaneous remission in canine myasthenia gravis: implications for assessing human MG therapies. *Neurology* 57, 2139-2141.
41. Shelton G.D. (2002). Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32(1), 189-206.
42. Shelton G.D. (2009). Treatment of Autoimmune Myasthenia gravis. In: Bonagura J.D., Twedt D.C., Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, Saunders Elsevier, p. 1108-1111.
43. Shelton G.D. (2010). Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* 39(3), 278-295.
44. Stenner V.J., Parry B.W., Holloway S.A. (2003). Acquired myasthenia gravis associated with a non-invasive thymic carcinoma in a dog. *Australian Veterinary Journal* 81(9), 543-546.
45. Van Heerden J., Van Schouwenburg S.J. (1983). The use of corticosteroids in a dog with myasthenia gravis. *Journal of the South African Veterinary Association* 54(2), 135-137.
46. Whitley N.T. (1995). Megaoesophagus and glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 36(3), 132-135.
47. Whitley N.T., Day M.J. (2011). Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *Journal of Small Animal Practice* 52, 70-85.

DANKWOORD

Allereerst bedank ik mijn promotor Prof. Dr. L. Van Ham voor de begeleiding en het nalezen van mijn literatuurstudie.

Mijn vriend, Philippe De Mulder, bedank ik omdat hij altijd voor mij klaarstaat.

Mijn ouders en mijn zus wil ik bedanken voor de steun tijdens mijn hele opleiding diergeneeskunde. Zonder hen was dit nooit mogelijk geweest.

Mijn medestudenten wil ik ook niet vergeten. Met velen van heb ik onvergetelijke momenten beleefd die me steeds zullen bijblijven! Momenten van plezier, samenwerking en steun!