

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010 – 2011

GRANULOSACELTUMOR BIJ DE MERRIE

Door

Ilona VAN RIEL

Promotor: Dierenarts Jan Govaere

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor geven de toelating deze literatuurstudie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen hiervan te kopiëren 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. De auteur en de promotor zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

Voorwoord

Graag zou ik mijn promotor Dr. Jan Govaere willen bedanken voor het mede mogelijk maken van deze literatuurstudie. Ook wil ik graag mijn huisgenoten en tevens medestudenten, Lydia van Exsel en Stephanie Verschuren, bedanken. Zij waren een morele steun voor mij op de momenten dat ik het even niet meer wist. Mijn vriend Sander Amara verdient het ook om vernoemd te worden. Hij heeft me aangespoord om vooral door te zetten. Ook heeft hij mij geholpen met het herlezen van deze literatuurstudie. En tenslotte bedank ik mijn ouders, die een enorm belangrijke rol spelen in mijn leven. Zij zijn het die mijn studie mogelijk maken, mij onvoorwaardelijk steunen en nog zoveel meer doen waarvoor ik hen ontzettend dankbaar ben.

Inhoudsopgave

Samenvatting

1.	INLEIDING	3
2.	LITERATUURSTUDIE	3
2.1	OVARIIUM TUMOREN	4
2.2	DE GRANULOSA-CEL TUMOR	6
2.2.1	<i>Epidemiologie</i>	6
2.2.2	<i>Pathologie</i>	7
2.2.3	<i>Klinisch symptomen</i>	11
2.2.4	<i>Diagnose</i>	13
2.2.4.1	Anamnese	13
2.2.4.2	Klinische symptomen	14
2.2.4.3	Rectaal onderzoek	14
2.2.4.4	Echografie	15
2.2.4.5	Endocrinologie	16
2.2.4.6	Histopathologisch onderzoek en Immunohistochemisch onderzoek	19
2.2.5	<i>Behandeling</i>	19
2.2.6	<i>Prognose</i>	26
3.	CASUS	27
3.1	ANAMNESE	27
3.2	KLINISCH ONDERZOEK	27
3.3	DIFFERENTIAAL DIAGNOSE	28
3.4	DIAGNOSE	29
3.5	BEHANDELING	32
3.6	RESULTAAT	35
4.	LITERATUURLIJST	35

Samenvatting

Ovarium tumoren kunnen ontstaan uit de 3 soorten weefsels van het ovarium, namelijk het oppervlakte epitheel, de kiemcellen of het ovariëel stroma. Ook uit het ovarium bindweefsel kunnen tumoren ontstaan. Tevens geven metastasen aanleiding tot ovarium tumoren.

De ovarium tumoren zijn bij alle diersoorten zeldzame tumoren. Bij de merrie ontstaan de meest voorkomende ovarium tumoren uit het ovariëel stroma. De sexstreng tumoren die voornamelijk granulosa-cellen bevatten worden granulosa-celtumoren genoemd. Wanneer deze tumoren zijn samengesteld uit granulosa-cellen en theca-cellen wordt er gesproken over een granulosa-theca-celtumor.

De granulosa(-theca)-celtumoren zijn bij alle diersoorten endocrien actief. De gesecreteerde dominante hormonen, geproduceerd door de aanwezige cellen in de granulosa(-theca)-celtumor, kunnen bij de merrie verschillende types van gedrag ter expressie brengen. Gedragsveranderingen kunnen uiteenlopen van het vertonen van continue oestrussymptomen tot een verlengd anoestrusbeeld. Ook hengstengedrag is niet ongevoelen voor een merrie met een granulosa(-theca)-celtumor.

Bij de merrie zijn de hormonaal actieve granulosa(-theca)-celtumoren niet enkel verantwoordelijk voor gedragsveranderingen maar hebben de gesecreteerde hormonen ook een invloed op het tegenoverliggende ovarium. Naast het vergrootte ovarium met een granulosa(-theca)-celtumor wordt een inactief en klein contralateraal ovarium waargenomen door inhibitie van de folliculaire ontwikkeling en inhibitie van de ovulaties. Dit houdt ook in dat de merrie met een granulosa(-theca)-celtumor niet meer cyclisch is in het voortplantingsseizoen.

De diagnose van een granulosa(-theca)-celtumor bij een merrie kan via verschillende methoden gesteld worden. Bij een merrie met als klacht een gedragsverandering of bij een merrie die niet vol te krijgen is moet aan een granulosa(-theca)-celtumor gedacht worden. Met behulp van rectaal onderzoek is er in het geval van een granulosa(-theca)-celtumor een vergroot ovarium te voelen en een klein, inactief tegenoverliggend ovarium. Echografisch onderzoek geeft voor een granulosa(-theca)-celtumor geen specifiek beeld. Deze ovarium tumoren kunnen zich presenteren in 3 verschillende vormen, namelijk een polycysteuze vorm, een cysteuze vorm en een vaste vorm. Endocrinologisch onderzoek kan de waarschijnlijkheidsdiagnose van een granulosa(-theca)-celtumor bevestigen. Op dit moment wordt aangeraden om een combinatie van inhibine, testosteron en progesteron te gebruiken om een zo betrouwbaar mogelijke uitslag te bekomen. Histopathologisch onderzoek van de granulosa(-theca)-celtumor na ovariëctomie leidt tot een definitieve diagnose.

Ovariëctomie van het aangetaste ovarium is de aangewezen wijze van behandeling voor een granulosa(-theca)-celtumor. Na verwijdering van de tumor zullen de hormoonwaarden normaliseren. Het tegenoverliggende ovarium zal dus na ovariëctomie terug actief worden.

1. INLEIDING

Granulosa(-theca)celtumoren zijn de meest voorkomende ovarium tumoren bij de merrie (Frederico et al., 2007). De granulosa(-theca)celtumor vorm 97% van alle ovarium tumoren en maakt 2,5% uit van alle tumoren voorkomend bij het paard (Westermann et al., 2003). De tumor wordt voornamelijk gezien bij oudere dieren maar kan bij alle leeftijden worden waargenomen (MacLachlan en Kennedy, 2002). Over het algemeen is de tumor niet kwaadaardig. Deze neoplasie heeft normaal gesproken een unilateraal voorkomen met een inactief en klein contralateraal ovarium (McCue et al., 2006).

In deze casus werd een 22-jarige arabier merrie binnengebracht omdat de merrie sinds een maand agressief gedrag vertoonde ten opzichte van de andere paarden en omwille van een onregelmatige cyclus. De merrie was 8 jaar geleden opgenomen geweest voor gelijkaardige symptomen. Toen bleek het na onderzoek te gaan om een granulosa(-theca)celtumor die chirurgisch verwijderd is geweest.

Deze casus is bijzonder aangezien het hier zou gaan om een bilaterale granulosa(-theca)celtumor. Het voorkomen van een bilaterale granulosa(-theca)celtumor is gepubliceerd geweest, maar blijft zeldzaam. Wat het voorkomen van een bilaterale tumor veroorzaakt is nog niet geheel gekend. Een bilaterale tumor zou te wijten kunnen zijn aan metastasen. In dit geval lijkt dat toch onwaarschijnlijk omdat er bij de merrie geen andere organen of lymfeknopen zijn aangetast en er geen sprake is van systemische ziekte.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1 OVARIUM TUMOREN

Tumoren van het ovarium kunnen met een variable prevalentie bij alle diersoorten voorkomen (Jubb et al., 2007). Ze blijven echter wel relatief zeldzaam (MacLachlan, 1987).

De primaire ovarium tumoren kunnen zich ontwikkelen uit specifieke weefsels van het ovarium. Histologisch worden deze ovarium tumoren geclassificeerd in 3 categorieën: tumoren van het oppervlakte epitheel, tumoren van de kiemcellen en tumoren van het ovariële stroma (Jubb et al., 2007). Andere ovarium tumoren kunnen zich ontwikkelen uit het ovarium bindweefsel of kunnen na uitzaaiing van een andere tumor in de ovaria terecht komen. Het voorkomen van meer dan één tumortype is beschreven bij de merrie (McCue et al., 2006).

De epitheelceltumoren zijn zeldzaam bij bijna alle huisdieren. Ze zijn een enkele keer beschreven bij de merrie (MacLachlan, 1987). Ze ontstaan uit het oppervlakte epitheel of uit epitheelresten net onder de oppervlakte (McGavin en Zachary, 2007). De adenoma's zijn papillair of cysteus van vorm. De kwaadaardige adenocarcinoma's worden vooral waargenomen als papillaire tumoren (Jubb et al., 2007). Adenoma's en adenocarcinoma's komen over het algemeen bilateraal voor. De kwaadaardige tumoren hebben de neiging om te metastaseren richting het peritoneum (McGavin en Zachary, 2007) (fig. 1).

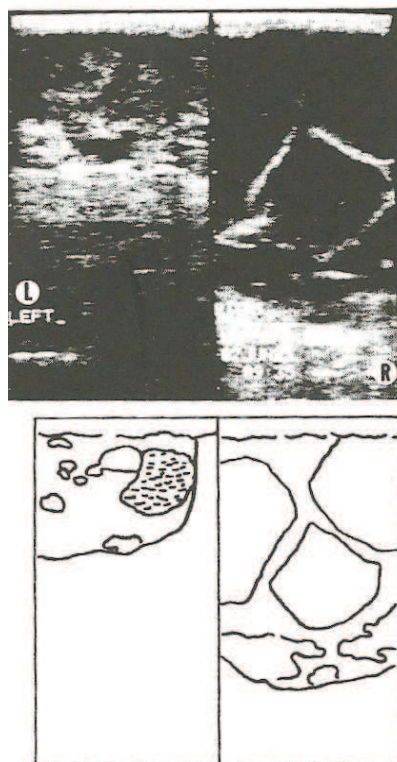


Fig. 1 Echografisch beeld cystadenoma. (uit Hinrichs et al., 1990).

Teratoma's en dysgerminoma's ontstaan uit de kiemcellen van de ovaria. Dysgerminoma's zijn zeldzame tumoren bij de teef, de zeug, de koe en de merrie (MacLachlan, 1987; McGavin en Zachary, 2007). De cellen van de dysgerminoma gelijken morfologisch nog enigszins op de orginele kiemcellen. De dysgerminoma is analoog met de seminoma die wordt waargenomen bij het mannelijk dier. De tumor komt meestal unilateraal voor (Jubb et al., 2007). Dysgerminoma's hebben een hoge mitotische index. Mestastasen van deze tumoren komen echter weinig voor bij de verscheidene diersoorten (McGavin en Zachary, 2007). Bij de merrie blijkt deze tumor wel een meer agressief karakter te hebben (Jubb et al., 2007).

Teratoma's zijn eveneens relatief zeldzame tumoren. Na de granulosaceltumor is dit wel de meest voorkomende ovarium tumor bij de merrie (Catone et al., 2004). De verhouding teratoma: granulosaceltumor is 1:18 (McCue et al., 2006). De cellen van de teratoma ondergaan een extensieve differentiatie tot 2 of meer kiemcellagen (Jubb et al., 2007). Uit deze lagen ontstaat een grote verscheidenheid aan weefsel die niet eigen zijn aan de ovaria. Onder andere haar, huid, bot, kraakbeen, tanden, spieren en nog andere weefsels (fig. 2). Teratoma's zijn bij de merrie over het algemeen unilateraal (Catone et al., 2004; Vanhaesebrouck et al., 2010). Verder is de teratoma zelden kwaadaardig en groeit de tumor langzaam wat resulteert in een verlengde pre-symptomatische periode (MacLachlan, 1987; Catone et al., 2004; Jubb et al., 2007; Vanhaesebrouck et al., 2010).

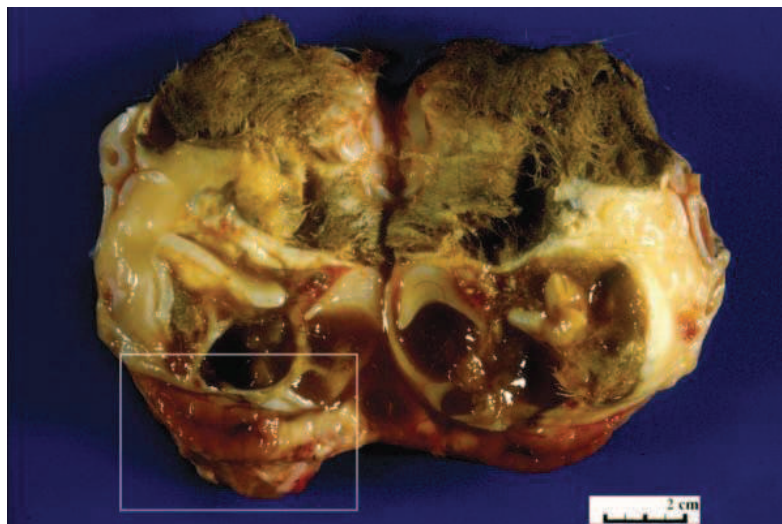


Fig. 2 Doorsnede van een teratoma met verschillende weefsels. (uit Catone et al., 2004).

De tumoren van het ovariële stroma zijn de meest voorkomende ovarium tumoren bij alle diersoorten (MacLachlan, 1987). Het zijn tumoren van de granulosa- en thecacellen en hun geluteïniseerde tegenhangers. Meestal komen deze tumoren unilateraal voor. Verder zijn de tumoren over het algemeen goedaardig. Deze groep van tumoren is in staat steroïd hormonen te produceren (MacLachlan en Kennedy, 2002; Jubb et al., 2007). De tumoren van het ovariële stroma zijn de enige ovarium tumoren die hormonaal actief zijn (MacLachlan en Kennedy, 2002). De belangrijkste tumor is de granulosa(-theca)celtumor. Andere tumoren die tot deze groep behoren zijn de luteoma's, de thecoma's, de Sertoliceltumoren, de Leydigceltumoren, de androblastoma's, de arrhenoblastoma's en de vetceltumoren (MacLachlan, 1987).

De tumoren die kunnen ontstaan uit mesodermale componenten van het ovarium zijn fibroma's, hemangioma's, leiomyoma's en leiomyosarcoma's (MacLachlan, 1987; Westermann et al., 2003).

Secundaire ovarium tumoren ten gevolge van metastasen zijn net zo zeldzaam als de primaire ovarium tumoren bij de merrie (Westermann et al., 2003).

De granulosa(-theca)celtumor is de meest voorkomende ovarium tumor bij de merrie en zal in deze literatuurstudie verder worden besproken (White en Allen, 1985).

2.2 DE GRANULOSACELTUMOR

De sexstrengstroma tumoren die het meest voorkomen bij de merrie zijn de granulosaceltumor en de granulosa-thecaceltumor (MacLachlan, 1987; Westermann et al., 2003). De granulosaceltumor bestaat voornamelijk uit granulosacellen, terwijl de granulosa-thecaceltumor naast granulosacellen ook thecacellen bevat (McCue et al., 2006). Bij de merrie is er vrijwel altijd sprake van een combinatie tussen beide vormen met zowel granulosacellen als thecacellen (Westermann et al., 2003; Jubb et al., 2007). Aangezien deze 2 vormen in één tumor kunnen worden waargenomen zal hier vooral de term granulosaceltumor gebruikt worden.

2.2.1 *EPIDEMIOLOGIE*

Bij de merrie is de granulosaceltumor de meest voorkomende tumor van het geslachtsstelsel (Chopin et al., 2002; MacLachlan en Kennedy, 2002; Reed et al., 2010). De granulosaceltumor maakt ongeveer 97% van de ovarium tumoren uit en neemt 2,5% van alle paarden tumoren voor zijn rekening (Westermann et al., 2003).

Granulosaceltumoren komen bij alle paardenrassen voor. Er is geen predispositie voor een bepaald ras. De incidentie van deze tumor neemt toe met toenemende leeftijd (MacLachlan en Kennedy, 2002; Jubb et al., 2007). De gemiddelde leeftijd van voorkomen van deze ovarium tumor bij de merrie is 10,6 jaar (McEntee, 1990; Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006; Reed et al., 2010). De tumor is beschreven bij zowel neonaten, veulens en volwassen merries. Bij volwassen merries kan deze tumor voorkomen bij zowel merries die onvruchtbaar zijn, bij drachtige merries en bij nog nooit drachtig geweest zijnde merries. De tumor ontstaat bij drachtige merries pas na conceptie (Westermann et al., 2003).

2.2.2 PATHOLOGIE

Bij de merrie zijn de granulosaceltumoren over het algemeen goedaardig en traag groeiend. Metastasen van granulosaceltumoren komen dus weinig voor (Chopin et al., 2002; Ellenberger et al., 2007; Jubb et al., 2007). De tumor wordt voornamelijk unilateraal aangetroffen bij de merrie (Westermann et al., 2003). Het voorkomen van de unilaterale tumor is evenwichtig verdeeld tussen het linker en het rechter ovarium (McEntee, 1990).

Er zijn enkele uitzonderingen op bovenstaande regels. Kwaadaardige granulosaceltumoren zijn namelijk een enkele keer beschreven bij de merrie (Gift et al., 1992; Chopin et al., 2002; McCue et al., 2006; Ellenberger et al., 2007). De maligne tumor is groot, polycysteus en vertoont vaak necrose- en hemorrhagische haarden. De tumor vertoont een combinatie van patronen, zoals een roset patroon, een macro-folliculair patroon, een tubulair patroon of een trabeculair patroon (Ellenberger et al., 2007). Mitose wordt waargenomen in de tumorale cellen. In de ovariële bloedvaten worden embolieën gezien van neoplastische cellen (fig. 3). De neoplastische cellen zijn voornamelijk abdominaal terug te vinden. Extra-abdominale metastase zijn beschreven door Gift et al. (1992). Een kwaadaardige tumor kan eventueel secundaire complicaties veroorzaken zoals manken, colon obstructie, adhesies, ovarium torsie en hemoperitoneum (Gift et al., 1992; Frederico et al., 2007).

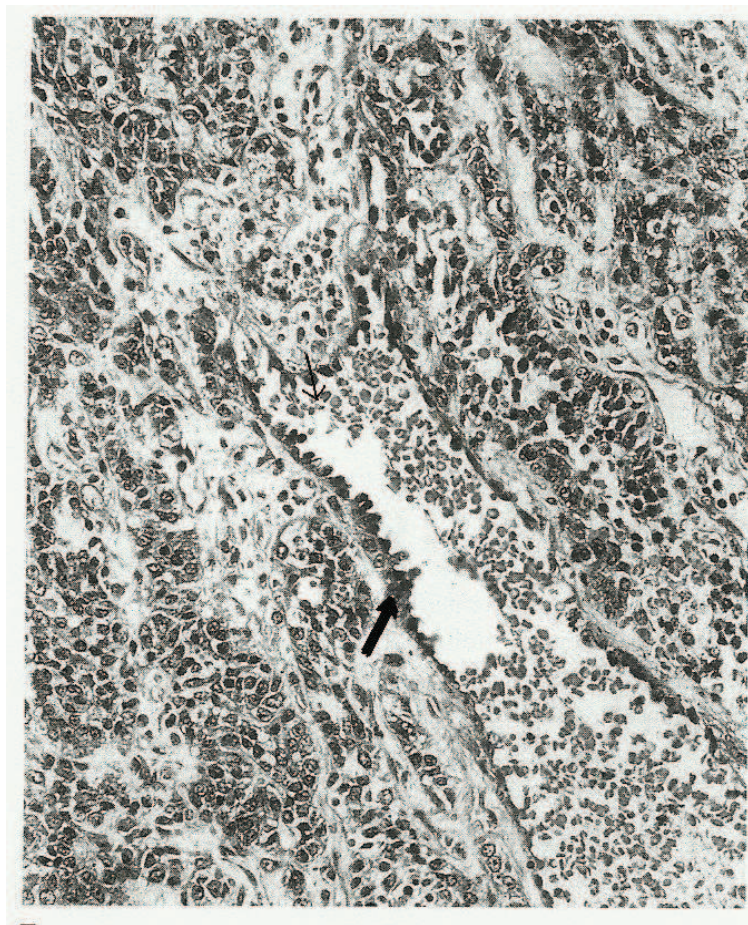


Fig. 3 Kwaadaardige slecht gedifferentieerde granulosaceltumor die de bloedvaten (pijl) invadeert (pijl). (Uit MacLachlan en Kennedy, 2002).

Een andere afwijking is het voorkomen van bilaterale tumoren zoals beschreven in enkele casussen (Turner en Manno, 1983; McCue et al., 2006; Frederico et al., 2007). Bilaterale granulosaceltumoren kunnen mogelijks ontstaan als gevolg van een metastase. In dat geval verwacht men dat er ook andere abdominale organen en/of lymfeknopen aangetast zouden zijn. Tevens zou de merrie in een slechtere algemene toestand verkeren (Frederico et al., 2007).

Macroscopisch wordt een sterk vergroot ovarium waargenomen (MacLachlan en Kenney, 2002). Het ovarium is rond van vorm met een diameter van 6 tot 40 cm. Het grootste aantal granulosaceltumoren valt echter tussen de 10 en 20 cm (McEntee, 1990). De oppervlakte van de granulosaceltumor is glad. De kleur van de vaste delen van de tumor kan uiteenlopen van wit/grijs tot geel, afhankelijk van het vetgehalte (Jubb et al., 2007; McGavin en Zachary, 2007). Op doorsnede kan de tumor vast (fig. 4), cysteus (fig. 5) of polycysteus (fig. 6) zijn (McGavin en Zachary, 2007). De cysten kunnen sterk verschillen in formaat, van microscopisch klein tot enkele centimeters groot zijn. De cysten bevatten een rood-bruine vloeistof waarin hoge concentraties steroïd hormonen aanwezig zijn (Turner en Manno, 1983; White en Allen, 1985; McGavin en Zachary, 2007). Een dikke fibreuze wand omgeeft de met vloeistof gevulde cysten (Nie en Momont, 1992). In het focale gedeelte van de tumor kunnen necrose haarden en bloedingen aanwezig zijn (MacLachlan en Kennedy, 2002).



Fig. 4 Vaste granulosaceltumor met meerdere bloedingen. (Uit Ellenberger et al., 2007).



Fig. 5 Cysteuze granulosaceltumor. (uit Frederico et al., 2007).

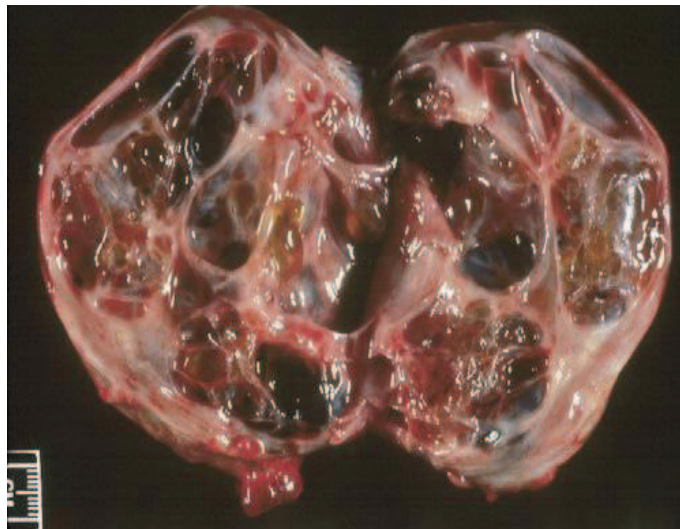


Fig. 6 Polycysteuze granulosaceltumor. (uit McCue et al., 2006).

Histologisch worden de sexstrengstroma tumoren ingedeeld op het dominante celtype. In één enkele tumor kunnen meerdere celtype aanwezig zijn (MacLachlan en Kennedy, 2002).

In een vroeg ontwikkelingsstadium zijn de granulosacellen bij deze tumoren microscopisch gezien sterk gelijkend op hun tegenhangers in de normale follikels. De tumoren rangschikken zich gewoonlijk in gebieden gelijkend op de normale follikels of in gebieden met een rozet patroon (MacLachlan, 1987; Jubb et al., 2007; McGavin en Zachary, 2007).

In een later ontwikkelingsstadium en bij grotere tumoren liggen de tumorale granulosacellen meer diffuus verspreid. De tumorcellen schikken zich in dit stadium in verschillende patronen zoals een macro- en micro folliculair patroon, (fig. 7) een vast patroon, een alveolair patroon, een tubulair patroon, een trabeculair patroon, in strengen of in nesten (MacLachlan en Kennedy, 2002; Ellenberger et al., 2007; Jubb et al., 2007). De patronen kunnen in één tumor verschillen van gebied tot gebied (MacLachlan en Kennedy, 2002).

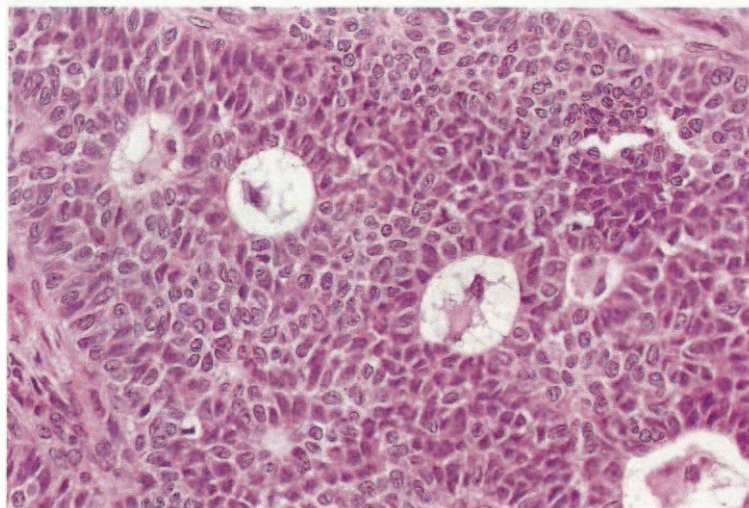


Fig. 7 Goed gedifferentieerde granulosaceltumor met een microfolliculair patroon. (Uit Milikowski et al., 1997).

De cysten worden afgelijnd door granulosa cellen (McEntee, 1990; Jubb et al., 2007). De onregelmatige stromacellen en de thecacellen omgeven de folliculaire structuren (McEntee, 1990). Als er rijkelijk stroma met thecacellen aanwezig is gaat het om een thecoma (McCue et al., 2006; McGavin en Zachary, 2007). De thecacellen van een granulosa-thecaceltumor kunnen luteïniseren, maar de vorming van een luteooma komt maar zelden voor (MacLachlan en Kennedy, 2002; McGavin en Zachary, 2007). Polyhedrale eosinofiele cellen worden gevonden in de thecacellaag bij merries die hoge concentraties testosteron secreteren of bij merries die hengstengedrag vertonen of bij beide. Deze polyhedrale eosinofiele cellen lijken sterk op de cellen van Leydig (McEntee, 1990; Ellenberger et al., 2007; Jubb et al., 2007). Bij merries die hoge concentraties oestradiol secreteren rangschikken de spilachtige cellen van de granulosa cell tumor zich in een tubulair patroon wat sterk overeenkomt met een Sertolliceltumor van de testis (McEntee, 1990; MacLachlan en Kennedy, 2002; Ellenberger et al., 2007) (fig. 8).

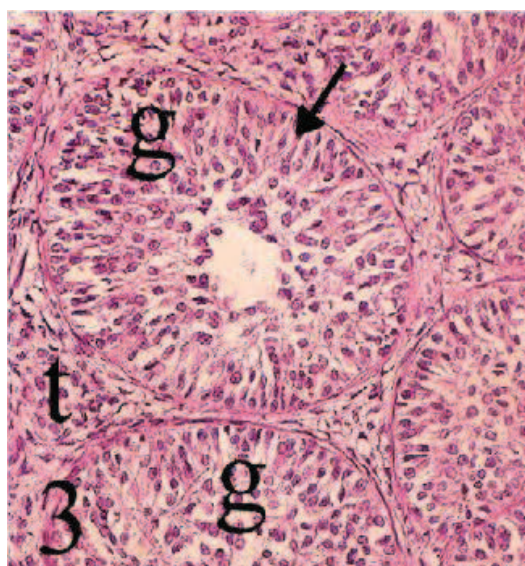


Fig.8 Granulosaceltumor die sterk lijkt op een Sertolliceltumor (pijl) met proliferatie van de granulosa cellen (g) in een tubulair patroon, (uit Ellenberger et al., 2007)

2.2.3 *KLINISCH SYMPTOMEN*

De sexstrengtumoren zijn in alle diersoorten endocrien actief (White en Allen, 1985; MacLachlan en Kennedy, 2002; Ellenberger et al., 2007). Deze tumoren kunnen bepaalde combinaties van mannelijke en vrouwelijke plasma hormonen produceren. De gesecreteerde hormonen zijn progesteron, testosteron, inhibine en oestradiol (Chopin et al., 2002; MacLachlan en Kennedy, 2002; Maurice, 2005; Frederico et al., 2007). Er is wel enige variatie in de plasma concentratie en de hormoon secretie tussen de individuele merries met een granulosaceltumor (Chopin et al., 2002; MacLachlan en Kennedy, 2002).

Afhankelijk van het celtype van de tumor en van het dominante steroïd hormoon zal de merrie abnormaal gedrag, vruchtbaarheidsstoornissen of een onregelmatige oestrus cyclus vertonen (White en Allen, 1985; Maurice, 2005; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007).

Ongeveer 22% van de merries heeft een verlengd oestrus beeld of continue oestrus symptomen (nymfomanie). Dit is meestal te wijten aan een gestegen oestradiol concentratie (McCue et al., 2006; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007). Het aanwezig zijn van een verlengde anoestrus komt voor bij 32% van de merries met granulosaceltumor (Turner en Manno, 1983; McCue et al., 2006). Verhoogde testosteron concentraties worden geassocieerd met het niet in cyclus zijn van de merrie (Ellenberger et al., 2007). Ongeveer 46% van de merries vertoont hengstengedrag of agressiviteit ten gevolge van een verhoogd testosteron gehalte (Chopin et al., 2002; McCue et al., 2006) (fig. 9). Merries met een testosteron producerende granulosaceltumor zullen qua lichaamsbouw meer op een hengst gaan gelijken. De merrie krijgt dikkere nekbespiering, spiermassa van de borst en achterwerk neemt toe en de clitoris zal vergroten (Turner en Manno, 1983; White en Allen, 1985; McEntee, 1990).



Fig. 9 Merrie met granulosaceltumor bespringt merrie in oestrus. (Uit McCue et al., 2006).

Andere minder vaak voorkomende symptomen zijn koliek of andere gastro-intestinale problemen (Westermann et al., 2003; Smith en Mair, 2008). Een van de complicaties aan het gastro-intestinale stelsel bij een granulosaceltumor is een ruptuur van het colon. Dit is beschreven door Wilson et al. (1989), bij een merrie van 10 jaar oud. De merrie werd binnengebracht met hevige koliek symptomen. Het abdomen was extreem opgezet. Het klinisch onderzoek was sterk afwijkend. Rectaal onderzoek was moeilijk door de hoeveelheid gas aanwezig in het abdomen. Er werd een constrictie en een beperkte beweeglijkheid van het colon gevoeld. Buikpunctie wees uit dat er mest aanwezig was in de buikholte. Tijdens de operatie werd vastgesteld dat het colon vastgeklemd zat tussen het vergroot ovarium en de ophangband. De beklemming veroorzaakte een impactie van de darminhoud. Dit gaf aanleiding tot necrose van de darmwand met een colonperforatie tot gevolg (Wilson et al., 1989).

Intra-abdominale bloedingen ten gevolge van een granulosaceltumor kunnen voorkomen. Dit gaat gepaard met abdominale pijn, opgezette buik, anorexie en symptomen van anemie. Een klein defect in de tumormassa of in een bloedvat, secundair aan tumor necrose, kunnen intra-abdominale bloedingen veroorzaken (Gatewood et al., 1990; Westermann et al., 2003). Een ruptuur van de tumor of adhesie van de tumor aan naast gelegen structuren wordt meestal gezien na een periode van snelle tumor groei in het omkapselde ovarium, wat necrosis en ischemie van de tunica albuginea geeft (McCue et al., 2006).

Bij een 3 maand oud veulen is er een torsie van het rechter ovarium beschreven. De torsie van 360° werd veroorzaakt door een granulosaceltumor met een diameter van ongeveer 30 cm. Er was sprake van een gedilateerd abdomen, recidiverende kolieksymptomen en intermitterende diarree. De symptomen waren zo ernstig dat het veulen geëuthanaseerd is. Op autopsie werd opgemerkt dat de buikholte gevuld was met liters sero-hemorrhagisch vocht (Hultgren et al., 1987). Ook bij een 12-jarige merrie is een ovarium torsie ten gevolgen van granulosaceltumor gerapporteerd. Deze merrie vertoonde sinds 45 dagen hengstengedrag. Via rectaal onderzoek en echografie werd een linker ovarium met een diameter van 30 cm waargenomen. Het rechter ovarium was inactief. Serum hormoon analyse werd uitgevoerd. De testosteron en de inhibine concentratie waren sterk verhoogd. De merrie had milde anemie en een intra-abdominale bloeding. Voor de operatie vertoonde de merrie koliek symptomen. Na openen van het abdomen bleek het mesovarium 720° getordeerd te zijn. Het linker ovarium was genecrotiseerd en vertoonde bloedingen. Post-operatief zijn er geen complicaties opgetreden (Sedrish et al., 1997).

Gift et al. (1992), beschrijven een geval van een maligne granulosaceltumor met acuut fractuur manken in het linker achterbeen bij een merrie van 5 jaar oud. Tijdens exploratie van de buikholte blijkt er een sterk vergroot linker ovarium aanwezig te zijn. Het omentum, mesenterium, lever en milt waren diffuus geïnfilteerd met nodules en massa's variabel in grootte. Metastasen werden ook ter hoogte van de longen waargenomen. Verder waren de sublumbale lymfeknopen geïnvideerd met tumoraal weefsel. De oorsprong van het manken is te wijten aan de druk die de sublumbale massa's hebben uitgeoefend op de lumbaal spinaal zenuwen (Gift et al., 1992).

Secundaire diabetes mellitus en lymfoma's worden aangetroffen bij de merrie in combinatie met een granulosaceltumor (McCue et al., 2006). De symptomen van diabetes mellitus zijn polyurie, polydipsie, glycosurie, hyperglycemie, hyperinsulinemie. Diabetes mellitus kan het gevolg zijn van een onregelmatigheid in de vorming en secretie van hormonen, zoals progesteron en oestrogenen (McCoy, 1986). Bij subcutane lymfoma's wordt er ook verwacht dat de groei en ontwikkeling samenhangen met de veranderingen in hormoon concentraties ten gevolge van de granulosaceltumor. Na verwijdering van een granulosaceltumor bij een merrie en na een korte behandeling met progesteron werd er een regressie in grootte van de subcutane nodules waargenomen. Een andere indicatie voor verkleining van de subcutane lymfoma's is dracht. Uit onderzoek is gebleken dat de lymfoïde cellen positief zijn voor progesteron receptoren. De merrie is in anoestrus en produceert daardoor weinig progesteron. Na het terug op gang komen van de cyclus neemt de progesteron concentratie toe, wat een remmend effect heeft op de lymfoïde cellen. De tumor zelf is positief voor oestradiol receptoren en is in staat om oestradiol te secreteren (Henson et al., 1998).

Andere klinische symptomen bij merries veroorzaakt door een granulosaceltumor zijn gewichtsverlies en hypertrofische osteopathie (Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006).

2.2.4 *DIAGNOSE*

Belangrijk voor het stellen van de diagnose granulosaceltumor zijn de anamnese, klinische symptomen, rectaal onderzoek, echografie, serum hormoon levels en het histopathologisch onderzoek van het ovarium (Maurice, 2005).

Er moet echter in het achterhoofd gehouden worden dat de typische symptomen van een granulosaceltumor niet bij alle merries duidelijk aanwezig zijn (White en Allen, 1985).

2.2.4.1 **Anamnese**

Bij een verhaal over een merrie die in loop van tijd ongewoon gedrag is gaan vertonen, moeilijk vol te krijgen is en abnormale oestrus symptomen vertoont kan eventueel aan een granulosaceltumor gedacht worden (Turner en Manno, 1983; White en Allen, 1985; Chopin et al., 2002).

2.2.4.2 Klinische symptomen

De merries met een granulosaceltumor hebben vaak een onregelmatige cyclus die zich uit in ofwel een langdurige anoestrus ofwel een verlengde oestrus ofwel onder de vorm van nymfomanie. Regelmatig wordt er aggressief gedrag of hengstengedrag waargenomen (Westermann et al., 2003; Frederico et al., 2007).

2.2.4.3 Rectaal onderzoek

Op rectaal onderzoek wordt er in de gevallen waar enkel sprake is van een granulosaceltumor een normale uterus gepalpeerd (Ellenberger et al., 2007).

Het contralaterale ovarium is kleiner van formaat en inactief. Tijdens het voortplantingsseizoen indiceert dit beeld het endocrien actief zijn van de granulosaceltumor (Chopin et al., 2002; McCue et al., 2006; Ellenberger et al., 2007). Een granulosaceltumor is de enige pathologie bij de merrie die zorgt voor een inactivatie van het niet aangetaste ovarium (McCue et al., 2006). Uit de case-reports van Nie en Momont (1992) en Westermann et al. (2003) is gebleken dat een klein en inactief ovarium geen gouden regel is voor een granulosaceltumor. Merries werden gediagnosticeerd met een granulosaceltumor in aanwezigheid van een goed functionerend contralateraal ovarium. Bij een vergroot ovarium moet een granulosaceltumor in de differentiaal diagnose opgenomen worden ook al zijn de symptomen niet typisch (Nie en Manno, 1992; Westermann et al., 2003).

Door invasie van tumoraal weefsel is de normale structuur van het ovarium verdwenen. De ovulatie groeve die normaal ventraal te palperen is, is nu opgevuld met tumoraal weefsel. Differentiatie tussen een ovarium tumor en een andere afwijking van het ovarium kunnen op deze wijze gemaakt worden (Hinrichs en Hunt, 1990; Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006). Toch is dit geen sluitend bewijs voor een granulosaceltumor. Er zijn merries met granulosaceltumoren beschreven waar de ovulatie groeve ventraal wel palpeerbaar was (Frederico et al., 2007).

Het oppervlak van het aangetaste ovarium voelt glad en stevig aan en wordt omringd door een verdikt kapsel (White en Allen, 1985; Hinrichs en Hunt, 1990).

Het betreffende ovarium is ook vergroot (Westermann et al., 2003). De granulosaceltumoren kunnen verschillen in grootte en vorm. Het diagnosticeren van kleine granulosaceltumoren is moeilijk. Vaak is er in het vroege stadium nog geen inhiberend effect op het tegenoverliggende ovarium (McCue et al., 2006). In het begin van de ontwikkeling is het ook lastig om het onderscheid te maken tussen een granulosaceltumor en andere niet-tumorale oorzaken van een vergroot ovarium (White en Allen, 1985). Bij de grote tumoren is er wel een onderdrukking van de follikel ontwikkeling in het contralaterale ovarium (McCue et al., 2006).

2.2.4.4 Echografie

Over het algemeen is de diagnose goed te stellen op basis van anamnese, klinische symptomen en rectaal onderzoek (Hinrichs en Hunt, 1990). Echter niet alle gevallen vertonen overduidelijk de typische kenmerken van een granulosaceltumor. Het stellen van de definitieve diagnose voor een granulosaceltumor kan ook met behulp van echografie lastig zijn. Er bestaat namelijk geen karakteristiek echografisch beeld voor een granulosaceltumor bij merrie. Tijdens het echografisch onderzoek moet er dus altijd rekening worden gehouden met de andere bekomen informatie van het voorafgaande onderzoek (Hinrichs en Hunt, 1990).

Echografisch onderzoek laat wel goed toe abnormale structuren te herkennen in het ovarium. De grootte en de structuur van de tumor worden geëvalueerd met echografie. Naargelang de bekomen resultaten wordt de correcte behandelmethode gekozen (Hinrichs en Hunt, 1990). Naast een duidelijk vergroot aangetast ovarium wordt er met echografie contralateraal een verkleind ovarium gezien. Dit kleine ovarium vertoont geen folliculaire activiteit, geen corpus luteum en is dus inactief (McCue et al., 2006; Frederico et al., 2007).

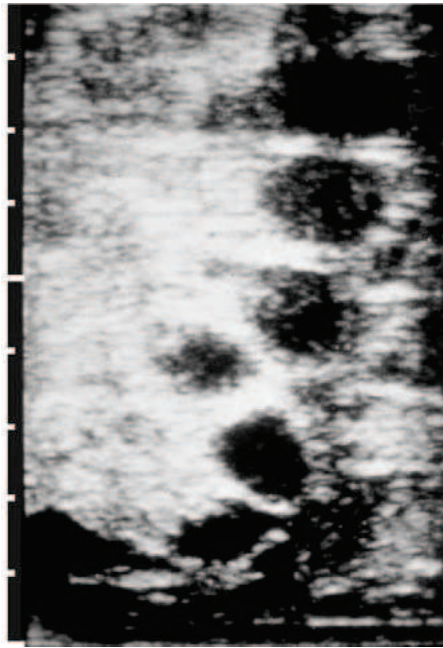


Fig.10 Echografisch beeld multicysteuze granulosaceltumor. (uit McCue et al., 2006).

Op transrectaal echografisch onderzoek zijn 3 types van granulosaceltumoren te herkennen (Hinrichs en Hunt, 1990; Westermann et al., 2003). Een polycysteuze tumor heeft het uitzicht van een honingraat structuur. De cysten zijn gevuld met een heldere hypoechogene vloeistof en kunnen van maat en vorm verschillen (0,5 - 6 cm). Dens echogeen ovarieel stroma vormt de demarcatieline tussen de cysten (fig. 10). De tumor kan ook waargenomen worden als een cysteuze structuur gevuld met een hypoechogene vloeibare inhoud (fig. 12) en een enkele keer wordt de tumor gezien als één vaste massa (fig. 11) (White en Allen, 1985; Nie en Momont, 1992; Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006; Frederico et al., 2007). Het aangetaste ovarium kan variëren in grootte en wordt omgeven door een verdikte hyperechogene tunica albuginea (White en Allen, 1985; Nie en Momont, 1992).

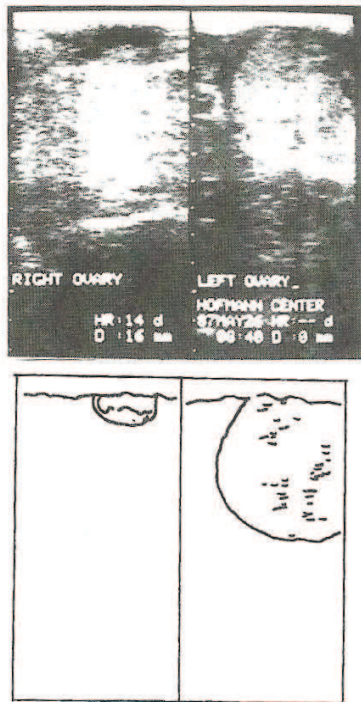


Fig. 11 GCT linker ovarium als één vaste massa te zien op echografisch beeld. (Uit Hinrichs en Hunt, 1990).

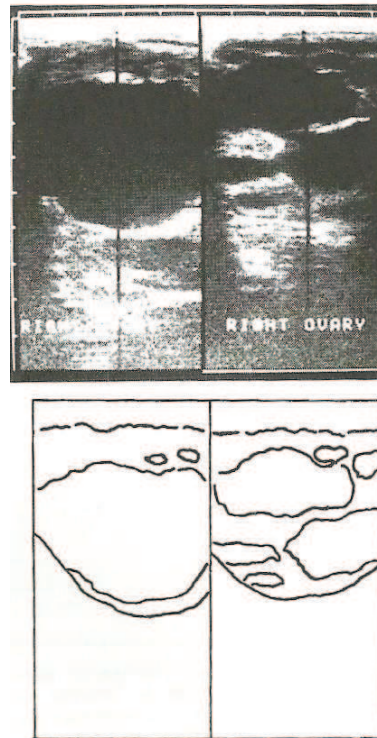


Fig. 12 Rechter ovarium vertoont enkele met vocht gevulde cysten. (Uit Hinrichs en Hunt, 1990).

Op transabdominale echografie kan het vergrote ovarium waargenomen worden. Ook kan er via deze weg gekeken worden of er vrij buikvocht aanwezig is in het abdomen (Gatewood et al., 1990).

2.2.4.5 Endocrinologie

De serum hormoon levels laten toe een granulosaceltumor te diagnosticeren bij de merrie. Hiervoor worden de plasma concentraties van progesteron, oestradiol, testosteron en inhibine bepaald (Chopin et al., 2002; Ellenberger et al., 2007) (tabel 1).

Hormonen	Normaal waarden
Inhibine	0.1–0.7 ng/mL
Testosteron	20–45 pg/mL
Oestradiol	20–45 pg/mL
Progesteron (oestrus)	<1.0 ng/mL
Progesteron (dioestrus)	>1.0 ng/mL

Tabel 1. Normale plasmaconcentraties bij cyclerende merries. (uit McCue et al., 2006).

2.2.4.5.1 Testosteron

Merries met een normale cyclus hebben een testosteron concentratie van minder dan 0,02 ng/ml. Concentraties boven de 0,04 ng/ml zijn geassocieerd met ovarium dysfunctie of ovarium tumoren (Ellenberger et al., 2007).

Bij hoge testosteron concentraties worden er een groot aantal thecacellen verwacht in het interstitiele weefsel en spreken we van een granulosa-thecaceltumor. Bij concentraties hoger dan 100 pg/mL wordt er hengstengedrag en agressiviteit waargenomen (Westermann et al., 2003). Bij merries met een gestegen testosteron concentratie of bij merries met hengstengedrag worden leydig-achtige cellen waargenomen in de thecacellaag (Ellenberger et al., 2007; Jubb et al., 2007).

Ongeveer 50% van de merries met een granulosaceltumor vertoont een verhoogde testosteron plasmaconcentratie (Chopin et al., 2002; Westermann et al., 2003; Maurice, 2005). De testosteron waarde kan dagelijks sterk fluctueren en een eenmalige staalname is niet accuraat genoeg om de testosteron secretie te bepalen (Ellenberger et al., 2007).

2.2.4.5.2 Progesteron

De progesteron concentraties worden voornamelijk bepaald door de aanwezigheid van een corpus luteum. Bij merries met een granulosaceltumor kunnen er geen corpora lutea tot ontwikkeling komen door een geïnhibeerde folliculaire ontwikkeling. De neoplastische granulosacellen produceren namelijk het glycoproteïne inhibine. De hoge inhibine concentratie geeft een negatieve feedback op de adenohipofyse. Dit geeft aanleiding tot een verminderde vrijstelling van het Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) (Hinrichs en Hunt, 1990; Chopin et al., 2002; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007). Niet enkel inhibine maar ook gestegen concentraties testosteron en oestradiol, uitgescheiden door het bewuste ovarium, verminderen de FSH secretie. Niet alle merries met een granulosaceltumor hebben deze verhoogde hormoon waarde (McCue et al., 2006; Ellenberger et al., 2007). De gedaalde FSH secretie ten gevolge van de negatieve feedback op de hypofyse geeft een inactivatie van het contralaterale ovarium. Dit geeft aanleiding tot een lage plasma progesteron concentratie (Chopin et al., 2002; MacLachlan en Kennedy, 2002; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007).

Een klein en inactief contralateraal ovarium is een typisch beeld voor een granulosaceltumor (Chopin et al., 2002; Frederico et al., 2007). Het voorkomen van een functionerend contralateraal ovarium bij een granulosaceltumor is beschreven, maar is zeer zeldzaam (Chopin et al., 2002; Frederico et al., 2007). Het functionerend tegenoverliggend ovarium bezit in deze gevallen een geel lichaam wat in staat is om progesteron te produceren. Een granulosaceltumor mag dus niet uitgesloten worden bij het voorkomen van een hoog progesteron gehalte (McCue et al., 2006).

2.2.4.5.3 *Inhibine*

Inhibine is een glycoproteïne hormoon en bestaat uit twee subunits: α -subunit en een β -subunit (βA of βB). Inhibine wordt gesecreteerd in de follikelvloeistof en in de bloedbaan. Dit glycoproteïne hormoon wordt bij merries normaal gevormd in de granulosacellen van zich ontwikkelende follikels tijdens het voortplantingsseizoen. De grote follikels zijn de voornaamste bron van het dimerische inhibine bij de merrie. 9 dagen voor ovulatie stijgt de inhibine concentratie in het bloed. De inhibine waarden blijven hoog tot 2 dagen voor de ovulatie. Tijdens de luteale fase is de inhibine concentratie laag. De concentratie van inhibine is positief gecorreleerd met deze van oestradiol, om zo een negatieve invloed uit te oefenen op de FSH synthese in de hypofyse (Nagamine et al., 1998; Westermann et al., 2003; Ellenberger et al., 2007).

Inhibine wordt in het geval van een granulosaceltumor gesecreteerd door het hoge percentage aanwezige neoplastische granulosacellen. Het formaat van de tumor bepaalt mede de inhibine productie. Bij een gestegen inhibine plasmaconcentratie zal een granulosaceltumor te verwachten zijn. Er moet wel rekening worden gehouden met de secretie van inhibine door andere organen dan de ovaria. De bijnieren secreteren ook inhibine. Deze 2 vormen moeten gescheiden worden om een vals positief resultaat te voorkomen (Chopin et al., 2002; Maurice, 2005; Ellenberger et al., 2007).

Bij 87% van de merries met een granulosaceltumor werd er een verhoogde inhibine plasmaconcentratie vastgesteld (Chopin et al., 2002; Westermann et al., 2003; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007). Dit blijkt een typisch beeld te zijn voor deze tumor. Bij lage inhibine concentraties is het afwezig zijn van een granulosaceltumor echter niet altijd de regel (Chopin et al., 2002; Maurice, 2005; Ellenberger et al., 2007).

Het bepalen van de inhibine concentratie is diagnostisch van meer waarde dan de testosteron bepaling. Bij het bepalen van testosteron en inhibine concentraties wordt 95.2% van de granulosaceltumoren gediagnosticeerd. Op dit moment wordt er aangeraden een combinatie van inhibine, testosteron en progesteron te gebruiken (McCue et al., 2006).

2.2.4.5.3 *Oestradiol*

Continue oestrussympptomen bij de merrie met een granulosaceltumor kunnen veroorzaakt worden door lage plasma oestradiol concentraties (McCue et al., 2006). Metingen van het oestradiol gehalte in het bloed heeft dus meestal geen diagnostische waarde voor het vaststellen van een granulosaceltumor. De plasma levels zijn meestal niet gestegen boven de normaal waarde van een cyclerende merrie (White en Allen, 1985). Stijgt de oestradiol concentratie boven 30 pg/ml dan wijst dit meestal wel op een onregelmatigheid in een ovarium. Een gestegen oestradiol concentratie gaat meestal gepaard met een toegenomen testosteron concentratie (Ellenberger et al., 2007).

2.2.4.6 Histopathologisch onderzoek en Immunohistochemisch onderzoek

Histopathologische onderzoek van het ovarium zal uiteindelijk leiden tot een definitieve diagnose (Chopin et al., 2002). Het ovarium wordt bewaard in een 70% ethanol oplossing of in een 10% formaline oplossing. Vervolgens wordt de tumor versneden in coupes van 3-4 µm. De coupes worden gekleurd met een H&E kleuring en microscopisch bekeken (Chopin et al., 2002; Maurice, 2005; Ellenberger et al., 2007).

Granulosaceltumoren kunnen ook immunohistochemisch aangetoond worden. In het ovaria zijn granulosacellen aanwezig die normaal positief zijn voor inhibine α . Bij een granulosaceltumor zullen er meer granulosacellen aanwezig zijn, wat aanleiding geeft tot een grotere positieve reactie voor inhibine α dan in een onaangetast ovarium. Glutathione-S-Transferase α (GST α) komt normaal tussen in de steroïd producerende cellen. Bij het ovarium wordt GST α gezien in granulosacellen en luteïne cellen. Bij een granulosaceltumor wordt GST α gezien in zowel granulosacellen als in leydig-achtige cellen. Vimentine en c-erbB-2 oncoproteïne (cerb) worden ter veruiterlijking gebracht in de granulosacellen (Ellenberger et al., 2007).

Het immunohistochemisch beeld van deze neoplasie lijkt sterk op het beeld van een normaal cycliserend ovarium met tertiaire of graafse follikels. Een positieve GST α reactie laat toe om de tumorale cellen aan te tonen. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat er ook een positieve GST α reactie optreedt bij een normaal cyclisch ovarium na ovulatie (Ellenberger et al., 2007).

De maligne tumor kan immunohistochemisch onderscheiden worden van een goedaardige ovarium tumor. De kwaadaardige tumor bevat namelijk minder dan 10% aan granulosacellen die vimentine, cerb en GST α zichtbaar maken (Ellenberger et al., 2007).

2.2.5 BEHANDELING

Ovariëctomie is de meest voor de hand liggende behandeling van een granulosaceltumor (White en Allen, 1985; Maurice, 2005; Frederico et al., 2007). De tumor kan namelijk langzaam blijven doorgroeien en uiteindelijk aanleiding geven tot koliek, vermageren, gastro-intestinale obstructie en nog andere problemen (Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006).

Een granulosaceltumor verwijderen tijdens de dracht levert geen problemen op. Er is echter geen haast om de tumor te verwijderen voor de aanvang van de partus, aangezien er geen interferentie optreedt tussen de tumor en de groei en ontwikkeling van de foetus (McEntee, 1990; Chopin et al., 2002).

Het betreffende ovarium is via verschillende methoden te verwijderen. Laparoscopisch via de flank of ventraal abdominaal. Laparotomisch via de flank, via de linea alba, via de paramediane of oblique paramediane snede. Een andere benaderingswijze is via colpotomie (White en Allen, 1985; Ragle et al., 1996; Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006; Smith et al., 2008). De beste methode hangt af van de grootte van de tumor, de conditie van de merrie, het temperament van de merrie, het instrumentarium, de aanwezige faciliteiten en de persoonlijke voorkeur van de chirurg (Ragle et al., 1996; Rodgerson et al., 2002; Westermann et al., 2003).

Pre-operatief worden de merries 24 tot 48 uur uitgevast om het volume van de ingewanden te laten afnemen. Dit geeft een beter zicht geeft op het operatieveld (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008). Voor de operatie worden NSAIDS (flunixin meglumine of fentanylbutazone) en penicillines (penicilline G, procaïne penicilline of gentamycine) toegediend aan de merrie (Rodgerson et al., 2002).

Bij een staande ingreep worden de merries gesedeerd met xylazine / detomidine en butorphanol (Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008). Een epidurale anesthesie of analgesie is soms een vereiste (Auer en Stick, 2006). Voor epidurale anesthesie wordt over het algemeen lidocaïne 2% gebruikt. Dit kan worden aangelengd met 9% NaCl-oplossing tot een maximaal volume van 10 ml bij een paard van 500 kg. Morfine wordt gebruikt voor het bekomen van een epidurale analgesie, eventueel gecombineerd met een α_2 -agonist. Ook deze kan worden aangelengd met een 9% NaCl-oplossing tot een maximaal volume van 20-30 ml in een paard van 450 kg (Doherty en Valverde, 2006). Lokale anesthesie op de plaats van de huidincisie wordt toegepast bij zowel laparotomische als laparoscopische ingreep (Auer en Stick, 2006). Hiervoor wordt bij het paard voornamelijk gebruik gemaakt van lidocaïne, procaïne en mepivicaïne (Doherty en Valverde, 2006; Smith en Mair, 2008).

Bij de chirurgische ingreep onder algemene anesthesie worden bloeddrukverlagende medicaties pre-operatief beter achterwege gelaten om de kans op post-operatieve myositis en zenuwparalyse te verminderen. De merries worden gesedeerd met xylazine. Inductie van de anesthesie gebeurt met ketamine en diazepam (Ragle et al., 1996). Isofluraan of halothaan worden gebruikt om de anesthesie te onderhouden (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006).

De merries worden bij de laparotomische en laparoscopische benaderingswijze geschoren (Smith en Mair, 2008). Voor alle chirurgische ingrepen wordt de merrie aseptisch voorbereid door reiniging en ontsmetting van de incisieplaats (McIlwraith en Turner, 1987; Smith en Mair, 2008).

COLPOTOMIE

Colpotomie wordt voornamelijk gebruikt voor bilaterale ovariëctomie (Auer en stick, 2006). Tumoren van 10 cm of minder kunnen via deze methode worden verwijderd (Rodgerson et al., 2002). De merrie wordt vooraf geplaatst in een opvoelbox. Sedatie en epidurale anesthesie zijn in het geval van een vaginale ingreep aan te raden. De staart wordt omhoog vastgebonden en het rectum en de blaas worden geledigd. Het perineum wordt vervolgens gereinigd en gedesinfecteerd voor de chirurgische ingreep. Met een bistouri wordt er een kleine incisie gemaakt door de vaginawand 4 à 5 cm caudaal van de cervix. Voor de rechts handige chirug gebeurt dit op positie 2 of 4 uur, voor een links handige chirurg gebeurt dit op 8 of 10 uur. Dit zijn de meest veilige plaats voor een het aanbrengen van een incisie. Op deze plaats wordt de blaas, het rectum en een tak van de a. urogenitalis lateralis ontzien. Na de incisie wordt het peritoneum gepenetreerd met een afgeronde schaar. Lidocaïne sponzen worden 1 minuut rond het mesovarium gehouden om analgesie te bekomen. De ketting van de ecraseur wordt vervolgens om het ovarium gelegd, er zorg voor dragend dat er geen andere structuren bijzitten. De ketting wordt langzaam aangespannen tot het ovarium er af valt (fig. 13). Het ovarium wordt uit het abdomen genomen. De procedure kan herhaald worden aan de contralaterale zijde. De incisie wordt opgelaten (Auer en Stick, 2006).

De merrie blijft de eerste dagen staan om eventratie van de darmen te voorkomen. Post-operatief wordt er behandeld met breed spectrum antibiotica en NSAIDS. De merrie moet dagelijks gestapt worden voor 3 weken (Auer en Stick, 2006).

Complicaties bij colpotomie zijn een eventuele bloeding post-operatief van het mesovarium en eventratie door de vagina wonden (Auer en Stick, 2006). Een ander nadeel verbonden aan colpotomie is het geen zicht hebben op het betreffende ovarium (Smith en Mair, 2008).

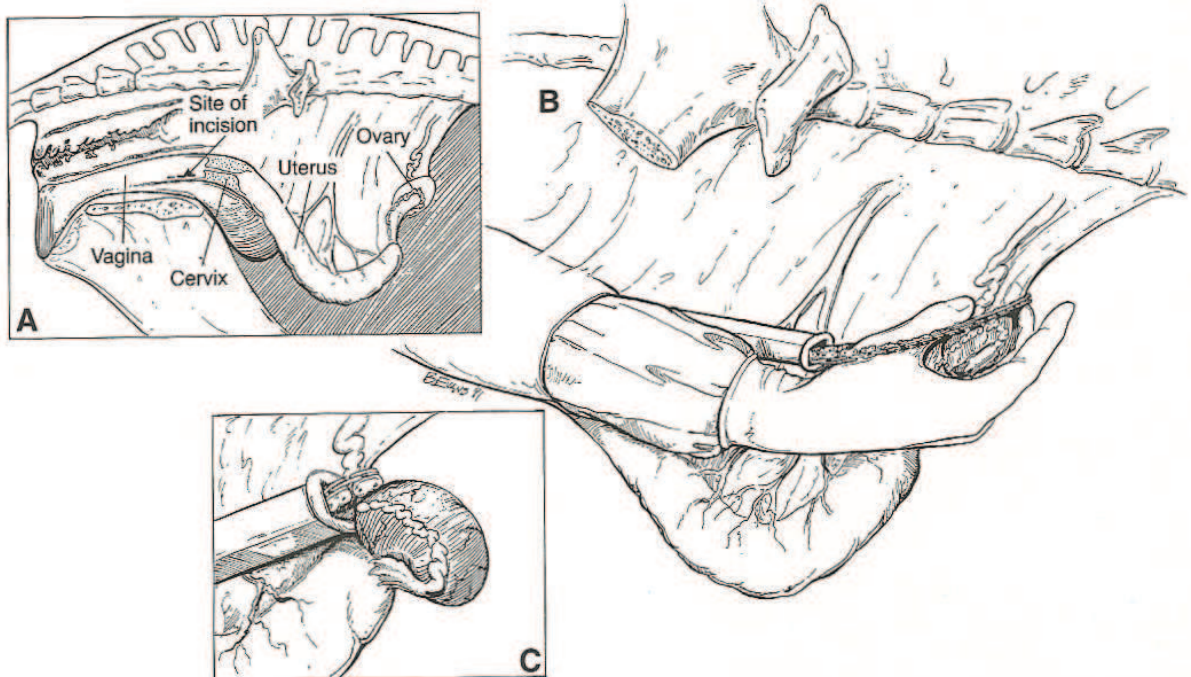


Fig. 13 Ovariëctomie via colpotomie. A, de plaats van de incisie. B, De positie van de ketting. C, Crushen van het mesovarium voor enkele minuten. (Uit Auer en Stick, 2006).

LAPAROTOMIE

Laparotomie kan worden uitgevoerd op de staande merrie via de flank incisie. Deze methode wordt meestal gebruikt als de tumor een afmeting heeft van minder dan 10 cm. Een andere reden om te kiezen voor deze benaderingswijze is een te risicovolle algemene anesthesie (Auer en Stick, 2006).

Onder algemene anesthesie kunnen verschillende chirurgische benaderingswijze worden toegepast waarbij de merrie in ruglig wordt geplaatst. De verschillende benaderingswijze zijn de ventraal mediane incisie, de paramediane incisie en de oblique paramediane incisie. Een laparotomische ingreep via de flank kan ook uitgevoerd worden onder algemene anesthesie (Maurice, 2005; Auer en Stick, 2006).

De snede in de ventrale middenlijn craniaal van de melkklieren geeft de beste toegang tot het ovarium (McIlwraith en Turner, 1987). De incisie in de linea alba geeft een goed zicht op en een goede toegankelijkheid tot het mesovarium. Bij de grote tumoren is het mesovarium over het algemeen wat breder en korter. Dit maakt het moeilijker om het bloedvat in het mesovarium te ligeren en de tumor te verwijderen (Frederico et al., 2007). Bij deze benaderingswijze kan het formaat van de incisie aangepast worden aan de tumor grootte (McIlwraith en Turner, 1987). Ovariëctomie via de linea alba is hierdoor het meest geschikt voor verwijderen van grote ovarium tumoren (Auer en Stick, 2006). Het gebruik van deze chirurgische methode is ook verantwoord als de grootte van de tumor vooraf niet is vastgesteld (McIlwraith en Turner, 1987).

Via de oblique paramediane benaderingswijze kunnen tumoren met een grootte tot 25 cm verwijderd worden. (Frederico et al., 2007). Deze benaderingswijze is de meest bruikbare omdat de incisie direct gepositioneerd wordt boven het ovarium. Dit geeft een beter zicht op het ovarium en vermindert de spanning op het mesovarium tijdens het afbinden van de bloedvaten (Rodgers et al., 2002).

De plaats van de huid incisie wordt bepaald door de gekozen benaderingswijze voor de ovariëctomie. Incisie van de subcutane bloedvaten moet vermeden worden (Auer en Stick, 2006). De huidincisie wordt voortgezet tot en met het peritoneum (McIlwraith en Turner, 1987). Intra-abdominaal wordt het te verwijderen ovarium gelokaliseerd (Auer en Stick, 2006). Het ovarium wordt zover mogelijk naar buiten gehaald via manuele tractie op het ovarium (McIlwraith en Turner, 1987). Bij een te groot ovarium wordt zoveel mogelijk vocht uit de cysten van de granulosaceltumor geaspireerd (Turner en Manno, 1983). Lokale verdoving van het mesovarium wordt vervolgens bekomen door 8 ml lidocaïne lokaal in te spuiten met een 20-gauge injectienaald. De tractie op het mesovarium wordt vermindert en het lokaal anestheticum kan enkele minuten inwerken voor het mesovarium wordt afgebonden (McIlwraith en Turner, 1987). Afbinden van het mesovarium kan gebeuren via overlappende hechtingen om lekkage te voorkomen (McIlwraith en Turner, 1987) (fig. 14).

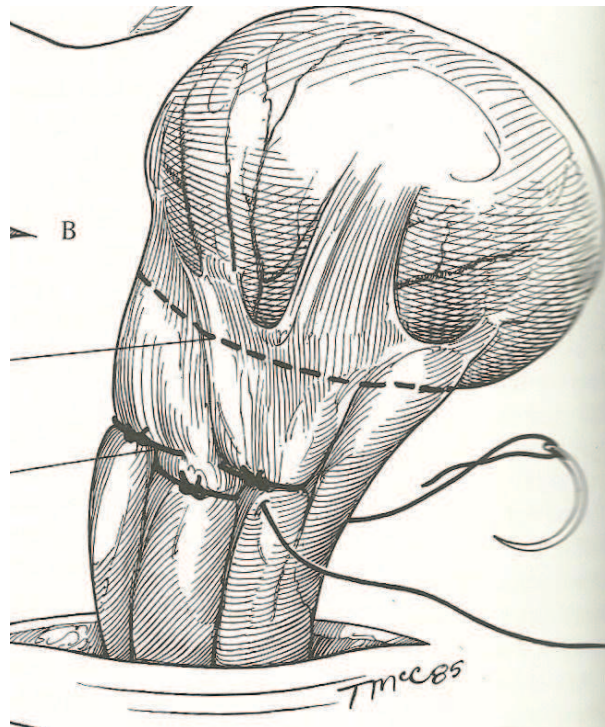


Fig. 14 Overlappende hechting bij een ovariëctomie. (Uit McIlwraith et al., 1987).

De hechtingen kunnen ook craniaal en caudaal geplaatst worden op het mesovarium (Auer en Stick, 2006). Een derde mogelijkheid om het mesovarium te ligeren is met behulp van een nietmachine (McIlwraith en Turner, 1987; Auer en Stick, 2006). De nietmachine moet van caudaal naar craniaal de hele lengte van het mesovarium omvatten. Is dit niet het geval dan wordt er nog een 2^e reeks van nietjes geplaatst van craniaal naar caudaal zodanig dat beide reeksen elkaar overlappen (Rodgerson et al., 2002). Afhankelijk van de gebruikte methode van ligatie wordt het mesovarium doorgesneden op de bedoelde plaats, wordt het ovarium los geprepareerd en wordt het ovarium vervolgens verwijderd uit de buikholte (McIlwraith en Turner, 1987; Auer en Stick, 2006). Bij een te groot formaat ovarium zijn er een aantal mogelijkheden om het ovarium te kunnen verwijderen. Ten eerste kan de incisie verlengd worden naargelang de grootte van de tumor (Rodgerson et al., 2002). Ten tweede is het mogelijk om de vloeistof uit de ovarium cysten te aspireren (Maurice, 2005). Een andere methode is om het ovarium in een steriele plastic zak te plaatsen en deze voor de wonde te trekken waarna de tumor kan worden open gesneden om het vocht buiten de buikholte te laten aflopen (Rodgerson et al., 2002). De mesovarium stomp wordt achteraf goed gecontroleerd op eventuele bloedingen (Maurice, 2005). Als er geen bloedingen zijn opgetreden wordt de buikwonde in 3 of 4 lagen gesloten (McIlwraith en Turner, 1987; Auer en Stick, 2006).

Een laparotomische ingreep geeft een verhoogde incidentie op operatieve- en post-operatieve complicaties (Ragle et al., 1996). De belangrijkste post-operatieve complicatie is een bloeding van het doorgesneden mesovarium (McIlwraith en Turner, 1987). Andere post-operatieve complicaties zoals myositis en zenuwparalyse zijn te verminderen door het beperken van de tractie op het mesovarium tijdens het afhechten en de los preparatie van het ovarium. De tractie geeft aanleiding tot een verlaagde bloeddruk en een verminderde perifere circulatie. Ook tijdens de operatie zorgt de gedaalde bloeddruk voor complicaties. (McIlwraith en Turner, 1987; Ragle et al., 1996; Rodgerson et al., 2002). Tractie op het mesovarium vermindert ook de zekerheid van de hechtingen. Voor het afknopen van de hechtingen moet het ovarium gelost worden waarna de hechtingen geplaatst onder spanning aangetrokken en vastgeknoopt kunnen worden om zo bloedingen te voorkomen (McIlwraith en Turner, 1987; Ragle et al., 1996). Andere nadelen van de laparotomische benaderingswijze zijn de grote incisie en het blind werken (Ragle et al., 1996; Smith en Mair, 2008). De nadelen van de anesthesie operatief en post-operatief mogen niet vergeten worden (Auer en Stick, 2006).

LAPAROSCOPIE

Laparoscopische ovariëctomie is een techniek die steeds meer toegepast wordt aangezien de complicaties aanzienlijk lager liggen dan voor de andere behandelmethoden (Rodgerson et al., 2002). De ingreep is minimaal invasief, er is een uitstekend zicht op het ovarium, algemene anesthesie kan worden vermeden en de recovery periode is aanzienlijk korter (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008). Laparoscopie laat toe het ovarium beter te manipuleren en geeft een verminderde tractie op het mesovarium (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006). Een ventrale laparoscopische benadering onder algehele anesthesie is beschreven (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006). Het voordeel van laparoscopie is echter dat een staande flank operatie uitgevoerd kan worden en de algemene anesthesie vermeden kan worden (Auer en Stick, 2006).

De merrie wordt voor de ingreep geprepareerd zoals pre-operatief beschreven wordt. Drie kleine huid incisies worden gemaakt in de flank (Auer en Stick, 2006). De 10-12mm trocar-cannula wordt gestoken door één van de huid incisies. Na het verwijderen van de trocar wordt de laparoscoop geplaatst in de cannula (Smith en Mair, 2008) De buikholte wordt gedilateerd met CO₂ (Auer en Stick, 2006). De andere toegangspoorten worden gestoken onder laparoscopisch toezicht (Smith en Mair, 2008). Eén toegangspoort dient voor de laparoscoop die bediend wordt door een assistent om een mooi operatieveld voor de chirurg te creëren. De andere twee toegangspoorten worden gebruikt door de chirurg voor de instrumenten (Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008). Het mesovarium wordt met behulp van een laparoscopische tang vastgegrepen (Smith en Mair, 2008) Met behulp van een laparoscopische naald wordt het mesovarium verdoofd met 10 ml lidocaïne of mepivacaïne (Auer en Stick, 2006; Smith en Turner, 2008). Er zijn verschillende methoden om hemostase van het

mesovarium te bekomen zoals ligaturen, laparoscopische klemmen en een endoscopische nietmachine. Deze methoden zijn technisch moeilijk, tijd consumerend en kunnen complicaties geven als ze loslaten of wegglijden (Smith en Mair, 2008). Electrocauterisatie is beschreven als een methode voor het verwijderen van gezonde ovaria's. Bij vergrote ovaria's zou de electrocauter een risico kunnen vormen vanwege de vergrootte bloedvaten in het mesovarium die niet gesloten kunnen worden via deze techniek. Uit onderzoek is echter gebleken dat ovariëctomie bij vergrootte ovaria's via deze methode geen verhoogde kans op bloedingen geeft en dus succesvol is (Smith en Mair, 2008). De meest effectieve methode voor precieze verwijdering en een goede hemostase is het gebruik van de electrocauter in combinatie met een scherp voorwerp zoals een laparoscopische schaar (Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008). Na de hemostase kan het ovarium los gedisseceerd worden. Als het ovarium bijna los is wordt de stomp gecontroleerd op bloedingen. Vervolgens wordt het ovarium goed vast gegrepen, los gesneden en naar buiten gehaald via 2 toegangspoorten die via een incisie met elkaar in verbinding staan (Smith en Mair, 2008). De ventrale toegangspoort wordt hier meestal voor gebruikt (Auer en Stick, 2006). De incisie kan vergroot worden naargelang de grootte van het ovarium. In het geval van een cystisch ovarium kan er vocht geaspireerd worden intra-abdominaal uit de cysten om de incisie enigszins te kunnen beperken (Smith en Turner, 2008). Vervolgens wordt het gas afgelaten uit het abdomen en de instrumenten verwijderd. De incisies worden gesloten in 3 lagen, diepe laag, subcutane laag en de huid (Auer en Stick, 2006).

Post-operatieve complicaties komen zelden voor bij laparoscopie. Een enkele keer is er sprake van abdominale pijn door ligatie van het mesovarium (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006). Wondcomplicaties zoals mild emfyseem, lichte bloeding of milde zwelling worden soms gezien na de operatie (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006; Smith en Mair, 2008).

Post-operatief worden de merries nog enkele dagen behandeld met antibiotica en NSAIDS (McIlwraith en Turner, 1987). Ovariëctomie gaat gepaard met verschillende gradaties van abdominale discomfort. Het toedienen van analgetica de eerste 24 tot 48 uur na de ingreep zullen het post-operatief herstel bevorderen (McIlwraith en Turner, 1987). Post-operatief worden de wonden nauwlettend gecontroleerd op infectie (Auer en Stick, 2006). Na de operatie worden de merries op boxrust gezet en worden de merries 1 à 2 weken aan de hand gestapt. Vervolgens worden ze een aantal weken op de paddock geplaatst voordat ze terug gezet worden in het werk (Ragle et al., 1996; Auer en Stick, 2006).

Na het chirurgisch verwijderen van de tumor zullen de testosteron en inhibine concentratie afnemen tot hun normaal waarden binnen 24 uur (fig. 15). Hierdoor zal het gedrag van de merrie normaliseren en zal het contralaterale ovarium terug normaal gaan functioneren. Uiteindelijk komt de merrie terug in oestrus (Chopin et al., 2002; McCue et al., 2006; Ellenberger et al., 2007; Frederico et al., 2007).

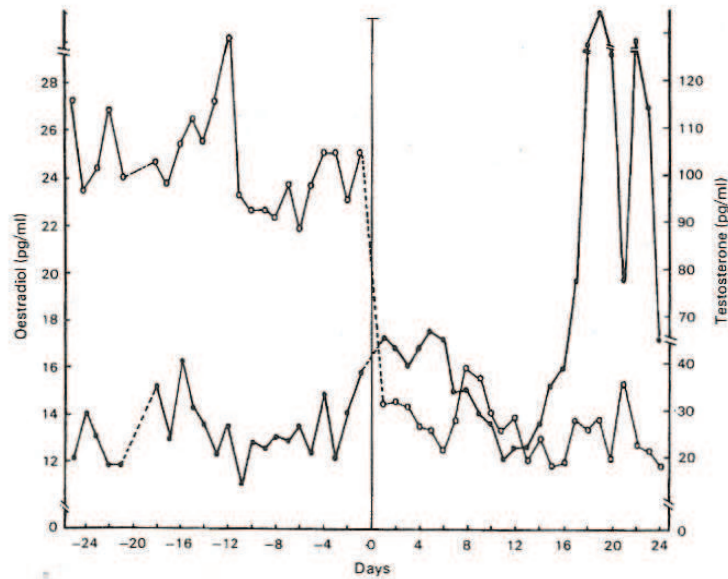


Fig. 15 Testosteron • en oestradiol • patroon in een merrie met een ovarium tumor voor chirurgie en na chirurgie. Merrie vertoonde hengstengedrag en had geen folliculaire activiteit (Uit MacLachlan en Kennedy, 2002).

2.2.6 PROGNOSE

De levensverwachting voor een merrie die een ovariëctomie heeft ondergaan vanwege een granulosaceltumor is uitstekend (Turner en Manno, 1983). De merrie zal na ovariëctomie weer terug in cyclus komen. Het terugkeren van de activiteit van het contralaterale ovarium hangt af van periode waarin de tumor is verwijderd, van de duur van aanwezigheid en van de merrie zelf (Westermann et al., 2003). Over het algemeen zal het tussen de 83 en de 392 dagen duren voor het ovarium terug actief is, met een gemiddelde van 209 dagen. Uiteindelijk is het in de meeste gevallen weer gewoon mogelijk om te fokken met de merrie (Chopin et al., 2002; Frederico et al., 2007; Reed et al., 2010).

3. CASUS

3.1 ANAMNESE

De 22-jarige arabier merrie, Mahal, werd op 17 augustus 2010 aangeboden aan de Universiteit van Gent, Faculteit Diergeneeskunde, afdeling Verloskunde (fig. 16). De merrie is in het verleden tweemaal drachtig geweest. Mahal is 8 jaar geleden al eens opgenomen geweest voor een tumor aan het rechter ovarium. Het betreffende ovarium is operatief verwijderd. Er was toen sprake van een granulosaceltumor. Na deze behandeling is de merrie niet meer opnieuw ingezet voor de fok. Op 17 augustus werd Mahal opnieuw binnengebracht. De klachten waren op dat moment ongeveer een maand bezig en waren van gelijkaardige aard als 8 jaar geleden. Er was sprake van een onregelmatige cyclus en aggressief gedrag ten opzichte van andere merries. De dierenarts had thuis al een afwijking vastgesteld aan het linker ovarium. Er zijn op dit moment geen plannen om nog verder te fokken met de merrie.



Fig. 16 De 22-jarige Arabier merrie, Mahal.

3.2 KLINISCH ONDERZOEK

Op de dag van aankomst was de merrie in goede conditie. Op klinisch onderzoek werden geen abnormaliteiten gevonden.

Op rectaal onderzoek werd een duidelijk vergroot linker ovarium gepalpeerd. Het ovarium kwam overeen met ongeveer de grote van een meloen. Het rechter ovarium was niet meer aanwezig.

Via transrectale echografie werd de sterke vergroting van het linker ovarium bevestigd. De doorsnede was ongeveer 25 cm. Op de echografie waren enkel cysten te zien en was er geen duidelijk stroma aanwezig. Eén grote cyste had een doorsnede van ± 15 cm.

Tevens is er een transabdominale echografie uitgevoerd. Ook hierop werd een vergroot linker ovarium gezien.

3.3 DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

Een vergroot ovarium komt regelmatig voor bij de merrie. Er wordt van een vergroot ovarium gesproken bij een diameter van meer dan 10 à 12 centimeter (Westermann et al., 2003). De belangrijkste differentiaal diagnose voor een vergroot ovarium is een hematoom of een granulosaceltumor. Andere minder voorkomende oorzaken zijn een ovariumabces, een groot anovulatoire follikel, de vorming van secundaire corpora lutea bij een drachtige merrie, een teratoma, een cystadenoma en een dysgerminoma. (Hinrichs en Hunt, 1990; Westermann et al., 2003; McCue et al., 2006; Frederico et al., 2007).

Hematomen ontstaan meestal in het dekseizoen. Tijdens de ovulatie treedt er een bloeding op die de follikelruimte volledig opvult. Soms kan hij zich buiten deze grenzen uitbreiden. De merrie blijft in aanwezigheid van een hematoom gewoon cycleren. Na enkele cycli zal het hematoom verdwijnen. Er komt geen behandeling aan te pas. (Niet en Momont, 1992; Westermann et al., 2003).

Abcessen worden zelden gezien bij de merrie. Als er ovariumabcessen worden waargenomen zijn ze van iatrogene oorsprong (Westermann et al., 2003).

Een anovulatoire follikel is een grote, met vocht gevulde structuur. De anovulatoire follikel ontstaat door onvoldoende gonadotropine secretie in de hypothalamus. De verminderde gonadotropine vrijstelling is verantwoordelijk voor een gedaalde concentratie van het luteïniserend hormoon. Hierdoor blijft de ovulatie uit. Een anovulatoire follikel wordt vooral gezien in de zomer en najaar (Westermann et al., 2003).

Een vergroot ovarium tijdens dracht kan ook te wijten zijn aan de ontwikkeling van secundaire corpora lutea vanaf dag 40. Deze vormen Equine Chorion Gonadotropine (eCG) hormoon. Tussen dag 160 en 180 zullen deze gele lichamen verdwijnen (McCue et al., 2006).

Een teratoma kan tijdens echografisch onderzoek onderscheiden worden van een granulosaceltumor. Zoals vermeld bij de ovariumtumoren bevat een teratoma verscheidene weefsels die op echografisch beeld te zien kunnen zijn als cysteuze of vaste hyperechogene structuren in het ovarium (McCue et al., 2006). De teratoma interfereert niet met de fertiliteitsstatus van de merrie. Een teratoma is namelijk niet hormonaal actief. Het tegenoverliggende ovarium blijft onaangetast waardoor de merrie blijft cycleren, in tegenstelling tot een merrie met een granulosaceltumor (Vanhaesebrouck et al., 2010). Symptomen gepaard gaande met een teratoma treden pas op na extensieve groei. Hier moet vooral gedacht worden aan koliek ten gevolge van druk uitgaande van het ovarium op andere structuren en vergroeiingen van het ovarium met omringende structuren (VanHaesebrouck et al., 2010).

Een andere kiemceltumor is een dysgerminoma. Deze tumor is zeldzaam. Een dysgerminoma is hormonaal inactief en heeft een unilateraal voorkomen. Dysgerminoma's zijn wel eerder geneigd om te metastaseren (McCue et al., 2006).

Een cystadenoma bevindt zich ter hoogte van de ovulatie groeve of de rete ovarii. De cysteuze of polycysteuze tumorcysten zijn gevuld met vocht. Deze tumor produceert geen hormonen en heeft geen effect op het tegenoverliggende ovarium waardoor de merrie tijdens het voortplantingsseizoen gewoon in cyclus blijft. In enkele gevallen is er toch een verhoogd testosteron gehalte beschreven (McCue et al., 2006).

Afwijkend gedrag bij de merrie zou veroorzaakt kunnen worden door een granulosaceltumor, door dracht, door toediening van anabole steroïden en door ontwikkelingsstoornissen in geslachtsstelsel (McCue et al., 2006).

3.4 DIAGNOSE

Voor het stellen van de definitieve diagnose, granulosaceltumor, werd in dit geval de geschiedenis van de merrie in het oog gehouden. Tevens werd er rekening gehouden met het verhaal van de eigenaar over de onregelmatige cyclus, de gedragsveranderingen en het verhaal van de dierenarts, die een vergroot ovarium had waargenomen. Met dit in het achterhoofd moet er eigenlijk al gedacht worden aan een granulosaceltumor. Op rectaal onderzoek werd een duidelijk vergroot ovarium gepalpeerd. En via de beeldvormingstechnieken werd het aanwezig zijn van een vergroot linker ovarium bevestigd. Verder kan er met behulp van echografie geen onderscheid gemaakt worden tussen aandoeningen die een vergroot ovarium tot gevolg hebben. Een granulosaceltumor geeft namelijk geen typisch echografisch beeld. Met behulp van echografie werd wel duidelijk dat het hier ging over een abnormaliteit van het ovarium. De definitieve diagnose werd gesteld na het sturen van een bloedstaal naar een endocrinologisch laboratorium voor het bepalen van de serum hormoon levels.

<i>Hormoon</i>	<i>Serum Hormoon Levels</i>	<i>Normaal Waarden Laboratorium</i>
Progesteron	0,1 ng/ml	≤ 0,5 ng/ml
Testosteron	482,9 pg/ml	20 – 45 pg/ml
Inhibine	2,53 ng/ml	0,1 – 0,7 ng/ml

Tabel. 2 Resultaten Endocrinology Laboratory UCDAVIS, Veterinary Medicine.

Op 3 september was het resultaat bekend en bleken zowel de inhibine als de testosteron concentratie te zijn verhoogd. De diagnose van granulosaceltumor kon gesteld worden (tabel. 2).

Na ovariëctomie werd het uitzicht van de granulosaceltumor bekeken. Het ovarium had een diameter van ongeveer 20 cm. Het verwijderde ovarium had een glad oppervlak en was geel van kleur (fig.17).

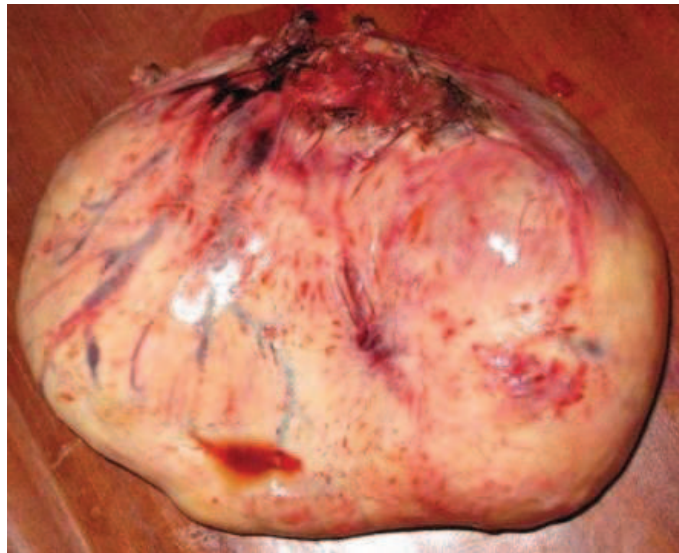


Fig. 17 Macroscopisch beeld verwijderd ovarium.

Het ovarium was polycysteus. Op doorsnede vertoonde de granulosaceltumor één grootte cyste van ongeveer 15 cm en meerdere kleine cysten variërend in grootte. Alle cysten waren gevuld met geel/rode vloeistof (fig. 18).



Fig.18 Doorsnede granulosaceltumor.

Ook werd er histopathologisch onderzoek uitgevoerd op het verwijderde ovarium. Op het preparaat werd aan één zijde een grote hoeveelheid losmazig en myxus bindweefsel aangetroffen. Aan de andere kant waren er meerdere cysten afgelijnd door een meerlagig epitheel. De cellen waren polyhedrisch tot hoogcilindrisch met ronde kernen en grofkorrelige chromatine. Als uiteindelijke diagnose werd hier gesteld een granulosaceltumor met een macrocystisch patroon (fig. 19).



Fig. 19 Granulosaceltumor merrie met macrocystisch patroon. (Uit MacLachlan en Kennedy, 2002).

3.5 BEHANDELING

Op 27 september 2010 is de 22-jarige Arabier merrie aangekomen op de Universiteit Gent, Faculteit Diergeneeskunde, afdeling Chirurgie. Op 30 september zou de merrie een laparoscopische ovariëctomie via de linker flank ondergaan.

30 september 2010 om 09.45 werd de merrie klaar gemaakt voor de operatie. Voor deze ingreep werd de merrie gesedeerd met detomidine hydrochloride en morfine. Voor de epidurale analgesie werd de merrie geschoren en aseptisch voorbehandeld. De epidurale analgesie bevatte morfine en xylazine aangelengd tot 20 ml met aqua destillaat (fig. 20).

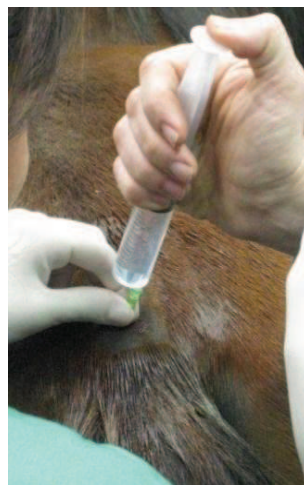


Fig. 20 Epidurale analgesie voor laparoscopische ovariëctomie.

De linker flank werd ruim geschoren, gereinigd en ontsmet. Als lokale anesthesie in de linker flank werd 80 ml Scandicaïne 2% gebruikt. De linker flank werd op nieuw aseptisch behandeld en zodoende voorbereid op de laparoscopie. Er werd één huidincisie gemaakt in de flank om zo de 10 mm trocar-cannula gemakkelijker te steken door de buikwand. Bij het invoeren van de eerste trocar werd de milt gepunctureerd. In de eerste cannula plaatste de chirurg de laparoscoop om zo de buikholte uitvoerig te kunnen inspecteren (fig. 21).

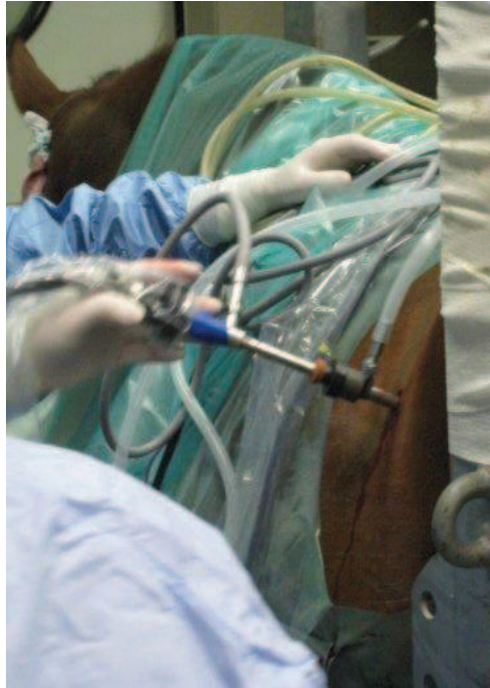


Fig. 21 Eén toegangspoort voor laparoscopus.

Duidelijk werd dat het linker ovarium sterk vergroot was. Het mesovarium werd uiteindelijk verdoofd met 100 ml procaïne 4%. De hoeveelheid gebruikt voor verdoven van het mesovarium was nogal hoog. Dit was nodig omdat de merrie nog uiterst gevoelig en zeer onrustig was bij manipulatie van het ovarium. Uit de cysten van het ovarium werd ongeveer 2600 ml geel-roodachtige vloeistof geaspireerd met behulp van een laparoscopische naald (fig. 22).



Fig. 22 Aspiratie van vloeistof uit granulosaceltumorcysten.

Dit liet een betere manipulatie van het ovarium toe en een gemakkelijkere verwijdering van het ovarium uit de buikholte. Vervolgens werden er nog 2 huidincisies gemaakt en konden de trocar-cannula's gestoken worden onder laparoscopische controle. Deze 2 extra cannula's dienden voor het instrumentarium (fig. 23).

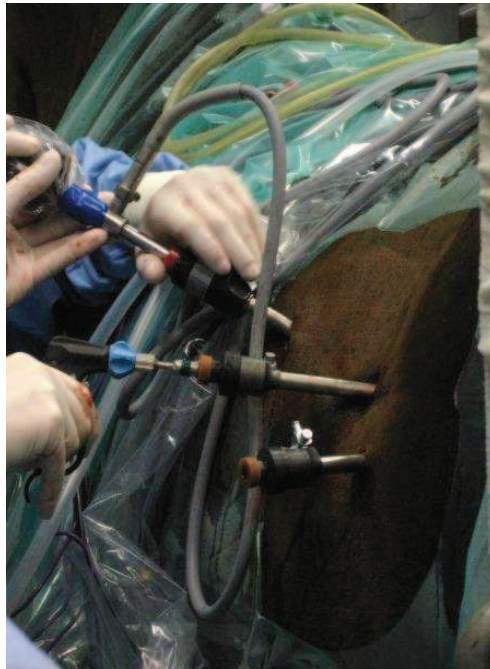


Fig. 23 De 3 toegangspoorten voor laparoscopie en instrumenten.

Met een klem kon het ovarium vastgegrepen worden. Electrocauterisatie (Ligasure®) was nodig om het ovarium los te disseceren van de uterus. De electrocauterisatie werd ook gebruikt voor het bekomen van hemostase van de bloedvaten en voor het doorsnijden van het mesovarium. Na doorsnijden van het mesovarium werd de overgebleven stomp gecontroleerd op bloedingen. Deze waren niet aanwezig. De 2 toegangspoorten voor het instrumentarium werden met elkaar verbonden via een incisie (fig. 24).

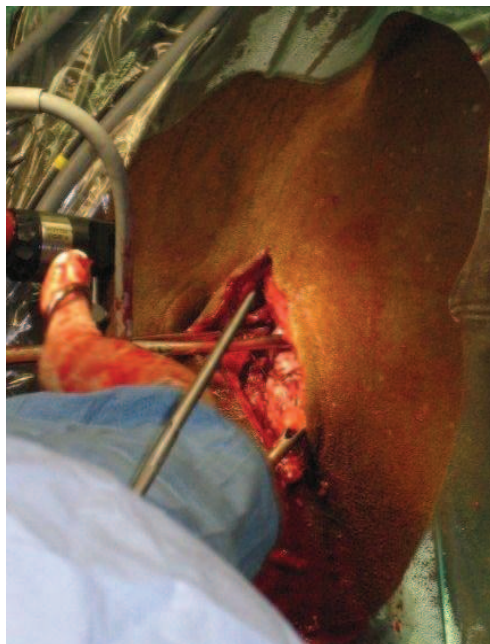


Fig. 24 Incisie tussen de 2 toegangspoorten om ovarium te verwijderen uit buikholte.

Via deze incisie kon het vergrootte ovarium met enige moeite verwijderd worden uit de buikholte. De volgende stap was de laparoscoop verwijderen uit de buikholte en de wonden toe te hechten met niet resorbeerbaar hechtmateriaal. Om 12.00uur was de operatie afgerond.

Post-operatief werd de merrie behandeld met antibiotica en NSAIDS. De wonden werden dagelijks gereinigd om zo infecties tegen te gaan. Er zijn geen abnormaliteiten opgetreden. Op 6 oktober 2010 werd de behandeling met antibiotica en NSAIDS stopgezet en is de merrie ontslagen.

De eigenaar heeft thuis de wonden gecontroleerd, de temperatuur opgevolgd en de algemene toestand van de merrie in de gaten gehouden. Bij afwijkingen heeft hij het advies gekregen om zijn dierenarts te raadplegen. 14 Dagen na de operatie mogen de resorbeerbare hechtingen door een dierenarts verwijderd worden. De eerste week werd de merrie op boxrust gezet. Na deze week rust moest er 3 weken lang 20 minuten mee gestapt worden. Gevolgd door 2 weken boxrust. Daarna mag de merrie weer op de weide of paddock.

3.6 RESULTAAT

Op dit moment is er nog niet geweten hoe het met de merrie gaat en of de symptomen van aggressief gedrag met behulp van deze ingreep zijn opgelost.

4. LITERATUURLIJST

Auer J.A., Stick J.A. (2006). Equine surgery. 3rd edition. Saunders Elsevier, p. 855-858.

Catone G., Marino G., Mancuso R., Zanghi A., (2004). Clinicopathological features of an equine ovarian teratoma. Reproduction in domestic animals, 39, p. 65-69.

Chopin J.B., Chopin L.K., Knott L.M., Kretser D.M., Dowsett K.F. (2002). Unusual ovarian activity in a mare preceding the development of an ovarian granulosa cell tumour. Australia Veterinary Journal 80, 32-36.

Doherty T., Valverde A. (2006). Manual of Equine Anesthesia and Analgesia. 1st edition. Blackwell Publishing, p. 154-163, 275-281.

Ellenberger C., Bartmann C.P., Hoppen H.-O., Kratzsch J., Aupperle H., Klug E., Schoon D., Schoon H.-A. (2007). Histomorphological and Immunohistochemical Characterization of Equine Granulosa Cell Tumours. Journal of Comparative Pathology 136, 167-176.

Frederico L.M., Gerard M.P., Pinto C.R.F., Gradil C.M. (2007). Bilateral occurrence of granulosa-theca cell tumors in a Arabian mare. *Canadian Veterinary Journal* 48, 502-505.

Gatewood D.M., Douglass J.P., Cox H.J., DeBowes R.M., Kennedy G.A. (1990). Intra-abdominal hemorrhage associated with a granulosa-thecal cell neoplasm in a mare 196, 11, p. 1827-1828.

Gift L.J., Gaughan E.M., Schoning P. (1992). Metastatic granulosa cell tumor in a mare. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, 10, p. 1525-1526.

Henson K.L., Alleman A.R., Cutler T.J., Ginn P.E., Kelley L.C. (1998). Regression of subcutaneous lymphoma following removal of an ovarian granulosa-theca cell tumor in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 9, p. 1419-1422.

Hinrichs K., Hunt P.R. (1990). Ultrasound as an aid to diagnosis of granulosa cell tumour in the mare. *Equine Veterinary Journal* 22, 99-103.

Hultgren B.D., Zack P.M., Pearson E.G., Kaneps A.J. (1987). Juvenile granulosa cell tumour in an equine weanling. *The Journal of Comparative Pathology* 97, 2, p. 137-142

Jubb, Kennedy, Palmer (2007). *Pathology of Domestic Animals*. 5th edition. M. Grant Maxie, p. 450-456.

MacLachlan J.N. (1987). Ovarian disorders in Domestic Animals. *Environmental Health Perspectives* 73, 27-33.

MacLachlan N.J., Kennedy P.C. (2002). *Tumors in Domestic Animals*. 4th edition. Iowa State Press, A Blackwell Publishing Company, p.550-553.

Maurice K.T. (2005). Diagnosis and surgical removal of a granulosa-theca cell tumor in a mare. *Canadian Veterinary Journal* 46, 644-646.

McCoy D.J. (1986). Diabetes mellitus associated with bilateral granulosa cell tumors in a mare. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 7, p. 733-735.

McCue P.M., Roser J.D., Munro C.J., Liu I.K.M., Lasley B.L. (2006). Granulosa Cell Tumors of the Equine Ovary. *Veterinary Clinics: Equine Practice* 22, 799-817.

McEntee K. (1990). *Reproductive Pathology of Domestic Mammals*. Academic Press Inc, Harcourt Brace Jovanovich, Publishers, p. 81-83.

McGavin M.D. and Zachary J.F. (2007). Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4th edition. Mosby Elsevier, p. 1280-1281.

McIlwraith C.W., Turner A.S. (1987). Equine Surgery Advanced Techniques. 1st edition. Lea & Febiger, p. 346-351.

Milikowski C., Berman I. (1997). Color Atlas of Basic Histopathology. First edition. Appleton & Lange, p. 397.

Nagamine N., Nambo Y., Nagata S., Nagaoka K., Tsunoda N., Taniyama H., Tanaka Y., Tohei A., Watanabe G., Tava K. (1998). Inhibin secretion in the mare: Localization of Inhibin α , β A en β B Subunits in the Ovary. Biology of Reproduction, 59, p. 1392-1398.

Nie G.J., Momont H. (1992). Ovarian mass in three mares with regular estrous cycles. Journal of the American Veterinary Medical Association 201, 7, p. 1043-1044.

Ragle C.A., Southwood L.L., Hopper S.A., Buote P.L. (1996). Laparoscopic ovariectomy in two horses with granulose cell tumors. Journal of the American Veterinary Medical Association 209, 6, p. 1121-1124.

Reed S.M., Bayly W.M., Sellon D.C. (2010). Equine Internal Medicine. 3rd edition. Saunders Elsevier, p.1022-1024.

Rodgers D.H., Brown M.P., Watt B.C., Keoughan C.G., Hanrath M. (2002). Hand-assisted laparoscopic technique for removal of ovarian tumors in standing mares. Journal of the American Veterinary Medical Association, 220, 10, p. 1503-1507.

Sedrish S.A., McClure J.R., Pinto C., Oliver J., Burba D.J. (1997). Ovarian torsion associated with granulose-theca cell tumor in a mare. Journal of the American Veterinary Medical Association 211, 9, p. 1152-1154.

Smith L.J., Mair T.S.(2008). Unilateral and bilateral laparoscopic ovariectomy of mares by electrocautery. The Veterinary Record, 163, p. 297-300.

Turner T.A., Manno M. (1983). Bilateral granulose cell tumor in a mare. Journal of the American Veterinary Medical Association 182, 7, 713-714.

Vanhaesebrouck E., Govaere J., Smits K., Durie I., Vercauteren G., Martens A., Schauvliege S., Ducatelle R., Hoogewijs M., De Schauwer C., De Kruif A., (2010). Ovarian teratoma in the mare: a review and two cases. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 79, p. 32-41.

Westermann C.M., Parlevliet J.M., Meertens N.M., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. (2003). Een vergroot ovarium bij de merrie, een literatuuroverzicht aan de hand van een casus. Tijdschrift Diergeneeskunde, KNMvD 128, 22, 692-696.

White R.A.S., Allen W.R. (1985). Use of ultrasound echography for the differential diagnosis of a granulosa cell tumour in a mare. Equine Veterinary Journal 17, 401-402.

Wilson D.A., Foreman J.H., Boero M.J., Didier P.J., Lerner D.J. (1989). Small-colon rupture attributable to granulose cell tumor in a mare. Journal of the American Veterinary Medical Association, 194, 5, p. 681-682.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010 – 2011

EEN LYMFOSARCOMA BIJ EEN MERRIE

Door

Ilona VAN RIEL

Promotor: Dierenarts Jan Govaere

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor geven de toelating deze literatuurstudie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen hiervan te kopiëren 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. De auteur en de promotor zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

Voorwoord

Graag zou ik mijn promotor Dr. Jan Govaere willen bedanken voor het mede mogelijk maken van deze literatuurstudie. Ook wil ik graag mijn huisgenoten en tevens medestudenten, Lydia van Exsel en Stephanie Verschuren, bedanken. Zij waren een morele steun voor mij op de momenten dat ik het even niet meer wist. Mijn vriend Sander Amara verdient het ook om vernoemd te worden. Hij heeft me aangespoord om vooral door te zetten. Ook heeft hij mij geholpen met het herlezen van deze literatuurstudie. En tenslotte bedank ik mijn ouders, die een enorm belangrijke rol spelen in mijn leven. Zij zijn het die mijn studie mogelijk maken, mij onvoorwaardelijk steunen en nog zoveel meer doen waarvoor ik hen ontzettend dankbaar ben.

Inhoudsopgave

Samenvatting

1.	INLEIDING	3
2.	LITERATUURSTUDIE.....	4
2.1	HEMATOPOËTISCHE NEOPLASIE.....	4
2.1.1	<i>myeloproliferatieve ziekte</i>	4
2.1.2	<i>Lymfoproliferatieve ziekte</i>	4
2.1.2.1	Lymfoma / lymfosarcoma.....	4
2.1.2.1.1	EPIDEMIOLOGIE	5
2.1.2.1.2	SYMPTOMEN.....	5
2.1.2.1.3	DIAGNOSE	7
2.1.2.1.4	BEHANDELING.....	11
2.1.2.1.5	PROGNOSE.....	12
3.	CASUS.....	12
3.1	ANAMNESE	12
3.2	ALGEMEEN KLINISCH ONDERZOEK.....	12
3.3	BIJKOMENDE ONDERZOEKEN	13
3.4	BEHANDELING HYPERLIPIDEMIE	14
3.5	PATHOLOGISCH ONDERZOEK	15
4.	LITERATUURLIJST.....	17

Samenvatting

Een 8 jaar oude Irish Cob merrie werd vanwege een periode van diarree, conditie verlies, vermageren, verminderde eetlust, polydipsie en een verhoogde temperatuur doorgestuurd naar de Faculteit Diergeneeskunde te Gent. Op het moment van aankomst vertoonde de merrie kolieksymptomen. De obese merrie had een verhoogde rectale temperatuur van 38,7°C. De ademhalingsfrequentie was overduidelijk te hoog en was van het pompende typen. Bij auscultatie van het abdomen werden verminderde borborygmen waargenomen. Op rectaal onderzoek werd er een sterk vergroot linkerovarium gepalpeerd. Echografisch onderzoek werd echter sterk bemoeilijkt door de vette toestand waarin de merrie verkeerde. Hematologisch was er een leukocytose aanwezig, de ureum concentratie was verlaagd en er was een verhoogd gehalte triglyceriden aanwezig in het bloed. Na ruim 3 weken behandelen werden er geen resultaten geboekt en werd besloten de merrie te euthanaseren. Na autopsie werd de diagnose van een B-cel lymfoma gesteld.

1. INLEIDING

Bij het paard is een lymfosarcoma de belangrijkste neoplasie van het hematopoëtische systeem (De Bruijn et al., 2001). Een lymfosarcoma mag dan wel de meest voorkomende tumor van het bloedvormingssysteem zijn, de prevalentie is echter zeer laag (Reed et al., 2010). De gemiddelde leeftijd van voorkomen ligt tussen de 5 en 10 jaar (De Clercq et al., 2004).

Lymfosarcoma's worden onderverdeeld volgens de anatomische lokalisatie, het immunofenotype, de cellulaire morfologie, het histologische patroon en het biologische karakter van de tumoren (Kelley en Mahaffey, 1998; Roccabianca et al., 2002; McGavin en Zachary, 2007).

Op basis van lokalisatie zijn er 4 verschillende vormen van een lymfosarcoma bij het paard beschreven (Kolk en Ingh, 1993; Smith, 1996; McClure, 2000). Het gaat hier om een gegeneraliseerde / multicentrische vorm, een intestinale / alimentaire vorm, een mediastinale / thymus vorm en de huidvorm (Kolk en Ingh, 1993; Smith, 1996; Bruijn et al., 2001; McGavin en Zachary, 2007). De meest voorkomende vormen van een lymfosarcoma bij het paard zijn de multicentrische en de alimentaire vorm (Kolk en Ingh, 1993; Smith, 1996; McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). De primaire huidvorm komt het minst frequent voor bij het paard (Bruijn et al., 2001). Combinaties van de verschillende vormen kunnen bij het paard worden aangetroffen (De Clercq et al., 2004).

Het immunofenotype maakt het verschil tussen lymfosarcoma's ontstaan uit B-lymfocyten, T-lymfocyten of uit niet-B/ niet-T-lymfocyten (McGavin en Zachary, 2007).

De celgrootte, de kernkarakteristieken, het chromatine patroon, de cytoplasmatische karakteristieken en de mitotische ratio vallen onder de onderverdeling van de cellulaire morfologie (Kelley en Mahaffey, 1998; McGavin en Zachary, 2007).

Histologisch wordt er een onderscheid gemaakt tussen diffuus voorkomende neoplastische cellen en folliculair voorkomende neoplastische cellen (McGavin en Zachary, 2007).

Vervolgens wordt er nog verschil gemaakt tussen een goedaardige en een kwaadaardige vorm van een lymfosarcoma (McGavin en Zachary, 2007).

2. LITERATUURSTUDIE

2.1 HEMATOPOËTISCHE NEOPLASIE

Hematopoëtische neoplasia omvatten een grote en diverse groep van proliferatieve afwijkingen van de hematopoëtische celtypen (McGavin en Zachary, 2007). De tumoren uitgaande van de bloedstamcellen worden gecategoriseerd als een myeloproliferatieve of een lymfoproliferatieve ziekte (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007).

2.1.1 MYELOPROLIFERATIEVE ZIEKTE

De ongereguleerde proliferaties van cellen van de niet-lymfoïde cellijn (erythrocyten, granulocyten, monocyt en megakaryocyten) worden ook wel myeloïde neoplasia genoemd (McGavin en Zachary, 2007).

Bij het paard zijn chronische granulocyttaire leukemie, myeloblastische leukemie, myelomonocytische leukemie, monocytische leukemie, eosinofiele myeloproliferatieve ziekte en kwaadaardige histiocytose hier enkele voorbeelden van (Reed et al., 2010).

2.1.2 LYMFOPROLIFERATIEVE ZIEKTE

De ongereguleerde proliferaties van cellen van de lymfoïde cellijn worden lymfoïde neoplasia genoemd (McGavin en Zachary, 2007). Lymfoïde neoplasia zijn meer voorkomend bij het paard dan myeloïde neoplasia (Reed et al., 2010).

Bij het paard is de lymfoma / lymfosarcoma de meest voorkomende tumor van het hematopoëtisch systeem (Kolk en Ingh, 1993; De Clercq et al., 2004). Uit onderzoek is gebleken dat 55% van de paarden met een afwijking in het hematopoëtisch systeem sterft ten gevolge van een lymfosarcoom (Kolk en Ingh, 1993). Andere vormen van lymfoproliferatieve ziekte zijn lymfocyttaire leukemia en plasma cel tumoren (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007).

2.1.2.1 Lymfoma / lymfosarcoma

Een lymfoma ook wel bekend als een lymfosarcoma is de meest voorkomende tumor van het bloedvormingssysteem bij het paard (McClure, 2000; Bruijn et al., 2001; Zimmerman et al., 2004). Lymfosarcoma's zijn kwaadaardige tumoren die ontstaan zijn uit het lymfoïde weefsel buiten het beenmerg zoals lymfeknopen, thymus, milt en GALT (gut-associated lymfoïd tissue) (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). De pathogenese van een lymfosarcoma bij het paard is nog onbekend (Kelley en Mahaffey, 1998).

2.1.2.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Een lymfosarcoma is een weinig voorkomende ziekte bij het paard (Smith, 1996). Bij andere diersoorten zoals het rund, de hond en de kat wordt de diagnose van een lymfosarcoma frequenter gesteld (De Clercq et al., 2004; Zimmerman et al., 2004). De prevalentie van een lymfosarcoma bij het paard ligt tussen de 2 en 5 % (Reed et al., 2010). Minder dan 3% van alle tumoren voorkomend bij het paard worden geclassificeerd als een lymfosarcoma (McClure, 2000).

Deze lymfoïde tumor komt voornamelijk voor bij paarden met een leeftijd tussen de 5 en 10 jaar (Smith, 1996; Reed et al., 2010). Een lymfosarcoma kan echter gediagnosticeerd worden bij paarden van alle leeftijden (McClure, 2000). Zo is er een geval beschreven waar de lymfoïde tumor al aanwezig was bij de geboorte van het veulen (Reed et al., 2010). Ook bij een geaborteerde vrucht is er een lymfosarcoma gediagnosticeerd (McClure, 2000). Een lymfosarcoma kan verder voorkomen bij paarden met een leeftijd van meer dan 30 jaar (De Clercq et al., 2004). De alimentaire vorm van de lymfosarcoma zou over het algemeen meer voorkomen bij jongere paarden (Smith, 1996).

Voor een lymfosarcoma is er geen duidelijke geslachts- of rasprevalentie (Smith, 1996; De Clercq et al., 2004). Toch raken er meer merries door een lymfosarcoma aangetast (McClure, 2000). Bij dieren jonger dan 3 jaar wordt de lymfosarcoma vooral bij hengsten gediagnosticeerd, hoewel dit een overschatting blijkt te zijn (McClure, 2000).

2.1.2.1.2 SYMPTOMEN

Een lymfosarcoma presenteert zich als een chronische, progressieve aandoening waarbij verscheidene klinische symptomen kunnen optreden (Reed et al., 2010). De symptomen van een lymfosarcoma zijn afhankelijk van de lokalisatie van de laesies, de betrokken orgaansystemen en hoelang de ziekte al aanwezig is (Smith, 1996; McClure, 2000; De Clercq et al., 2004; Reed et al., 2010). De symptomen van een lymfosarcoma worden tot veruiterlijking gebracht door een verlies van de normale orgaan - en weefselfuncties na infiltratie van de lymfocyten, obstructie door een tumormassa of massale vorming van tumorcel cytokines (Reed et al., 2010).

De klinische symptomen van een lymfosarcoma zijn over het algemeen vaag en aspecifiek voor de aandoening (McClure, 2000). Symptomen als depressie, chronisch gewichtsverlies, verminderde eetlust, ventraal oedeem, koorts en lymfadenopathie worden het frequetst waargenomen (Kolk en Ingh, 1993; Smith, 1996; Reed et al., 2010). De verhoogde temperatuur is voornamelijk te wijten aan necrose van het neoplastisch weefsel (Kolk en Ingh, 1993). Plotse sterfte kan occasioneel optreden (Reed et al., 2010). Sterfte wordt meestal veroorzaakt door cachexie of secundaire aandoeningen (Misdorp, 1966).

De multicentrische vorm is de frequentst voorkomende vorm van een lymfosarcoma bij het paard (Smith, 1996; McClure, 2000). Bij deze vorm van een lymfosarcoma zijn de lymfeknopen en andere lymfoïde weefsels betrokken (McClure, 2000). Bij een gegeneraliseerde vorm van lymfadenopatie of bij een gelokaliseerde vorm van lymfadenopatie worden meestal gelijkaardige symptomen waargenomen (Smith, 1996; McGavin en Zachary, 2007). De aangetaste lymfeknopen zijn over het algemeen vast, koud en niet pijnlijk (Smith, 1996). Andere symptomen worden veroorzaakt door metastase van de neoplastische cellen naar andere organen zoals lever, longen en nieren (Smith, 1996; McClure, 2000; Roccabianca et al., 2002). Infiltratie van lever en milt wordt regelmatig waargenomen, dit geeft een vergroting van deze organen (McGavin en Zachary, 2007). Depressie, vermagering, ventraal oedeem en lymfadenopatie zijn de met deze ziekte gepaard gaande symptomen (Smith, 1996).

De thymus vorm van een lymfosarcoma komt over het algemeen voor bij volwassen paarden (Smith, 1996). De primaire neoplasie bevindt zich ter hoogte van de thymus met uitzaaiingen naar de lymfoïde weefsels (McClure, 2000). Deze ziekte geeft over het algemeen respiratoire symptomen zoals tachypnee, dyspnee, hoesten en ventraal oedeem ter hoogte van de thorax, regionale lymfadenopatie en pleurale effusie (Smith, 1996; Reed et al., 2010). Bij een recurrenente pleurale effusie bij het paard moet altijd gedacht worden aan een lymfoma (Reed et al., 2010).

De intestinale vorm van een lymfosarcoma komt heeft meest voor bij paarden jonger dan 5 jaar (Smith, 1996). Bij deze vorm van een lymfosarcoma zijn voornamelijk de dunne darmen betrokken (Smith, 1996; McGavin en Zachary, 2007). De ziekte geeft een infiltratieve ontsteking van het spijsverteringsstelsel (Reed et al., 2010). Gewichtsverlies wordt veroorzaakt door een malabsorptie en door de negatieve energie balans te wijten aan een chronisch systemische ontstekingsreactie (Reed et al., 2010). Verder wordt wederkerende koliek en diarree waargenomen bij een tumor van het spijsverteringsstelsel (Smith, 1996; Reed et al., 2010). De intestinale-, milt- en leverlymfeknopen kunnen bij deze vorm vergroot zijn en rectaal gepalpeerd worden (Smith, 1996).

Bij het paard is ook een vorm beschreven met cutane en subcutane nodules. Deze nodules vertonen de histopathologische karakteristieken van een lymfosarcoma (McClure, 2000). De nodules kunnen kleiner zijn dan 1 cm maar kunnen oplopen tot een diameter van 10 à 20 cm (Smith, 1996). De nodules kunnen enkel regionaal of over het gehele lichaam worden waargenomen (Smith, 1996). Bij deze chronische vorm zijn het bloed en de interne organen niet in het proces betrokken (McGavin en Zachary, 2007). De nodules komen traag opzetten en groeien langzaam (Reed et al., 2010). De nodules kunnen constant blijven of in regressie gaan en terugkeren op een later tijdstip (Smith, 1996). Naast de nodulaire cutane vorm is er ook een diffuus cutane vorm beschreven met uitgesproken tropisme van de tumorcellen voor de epitheelcellen (Bruijn et al., 2001). Deze vorm van lymfosarcoma wordt ook wel mycosis fungoides genoemd (Bruijn et al., 2001). Deze lymfosarcoma is bij het paard tot nu toe drie maal beschreven (Bruin et al., 2001).

Een lymfosarcoma kan nog andere atypische regio's aantasten met de daarmee gepaard gaande klinische symptomen (McClure, 2000). Bij farynx en larynx massa's kunnen dysfagie en neusvloed optreden (Reed et al., 2010). Massa's in het centrale zenuwstelsel geven neurologische afwijkingen zoals ataxie en stoornissen in de craniale zenuwen (Smith, 1996; McClure, 2000; Reed et al., 2010). Andere symptomen kunnen te wijten zijn aan peri-artculaire massa's, massa's in het peesweefsel, blaas infiltraties, ovarium en uterus laesies, parotis infiltraties en epididymus zwelling (McClure, 2000).

In sommige gevallen kunnen er pathologische calcificaties in de weke weefsel aangetroffen worden met bijkomende complicaties zoals nierfalen (McGavin en Zachary, 2007). Bij een lymfoma kunnen de neoplastische cellen namelijk een parathyroïdachtig hormoon produceren (McClure, 2000). Dit geeft aanleiding tot paraneoplastische hypercalcemie (McGavin en Zachary, 2007). Bij het paard is het voorkomen van deze hypercalcemie ten gevolge van een lymfosarcoma echter veel zeldzamer dan bij de mens of de hond (McClure, 2000).

Een lymfosarcoma zou aan de basis kunnen liggen van de ontwikkeling van secundaire infecties bij sommige patiënten (Smith, 1996). In deze gevallen zou de tumor een invloed hebben op het humorale en cellulaire afweermecanisme (Smith, 1996). Zo wordt een immunodeficientie van het IgM waargenomen bij paarden met een lymfosarcoma (McClure, 2000). In sommige gevallen wordt er ook een afname vastgesteld in het IgA en IgG (McClure, 2000).

2.1.2.1.3 *DIAGNOSE*

Ante mortem diagnose is meestal moeilijk (Kolk en Ingh, 1993; Reed et al., 2010). De symptomen zijn vaag, niet specifiek en de ziekte komt niet zo frequent voor bij het paard (McClure, 2000). Er kan aan een lymfosarcoma gedacht worden in de gevallen met vergrote organen of bij abnormale echografische bevindingen (McGavin en Zachary, 2007). De definitieve diagnose is meestal te stellen na cytologie, histopathologie of beide (Kolk en Ingh, 1993; Smith, 1996; McGavin en Zachary, 2007).

Op rectaal onderzoek kunnen er abdominale massa's gepalpeerd worden zoals een vergrote milt, lever of een inwendige lymfadenopathie (Reed et al., 2010).

Radiografisch onderzoek van de thorax kan nuttig zijn voor het stellen van de diagnose lymfosarcoma als de tumor in deze regio is gelokaliseerd (McClure, 2000). Het nadeel van deze methode is de uiterst gespierde voorhand waardoor het craniale deel van de thorax niet geëvalueerd kan worden (De Clercq et al., 2004).

Echografisch onderzoek heeft beperkingen zoals de penetratie diepte en het verlies van beeld bij het in contact komen met gas gevulde structuren (McClure, 2000). Abdominale echografie beperkt zich zodoende tot oppervlakkige structuren zoals de milt, lever en nieren (McClure, 2000). Rectale echografie zou andere inwendige organen kunnen visualiseren en de massa's gepalpeerd op rectaal onderzoek verder kunnen karakteriseren (McClure, 2000). Echografie van de thorax is een

waardevolle methode om massa's in het longveld aan te tonen en om het aanwezig zijn van pleurale vloeistof vast te stellen (De Clercq et al., 2004). Echografisch onderzoek kan ook nuttig zijn om massa's te lokaliseren voor transcutane biopsies (Reed et al., 2010).

Abdominocentese kan meer informatie geven over de bevindingen op rectaal onderzoek (McClure, 2000). Echter blijkt deze diagnostische methode vaak niet diagnostisch te zijn (McClure, 2000). In de meeste gevallen wordt er een inflammatoir exsudaat bekomen met een toegenomen aantal cellen en een gestegen eiwit concentratie (McClure, 2000; Reed et al., 2010). In sommige gevallen wordt er een gemodificeerd transudaat bekomen na buikpunctie (McClure, 2000). Beide bevatten in de regel geen neoplastische cellen (McClure, 2000).

In het geval van pleurale effusie kan er onder echografische begeleiding een thoraxpunctie genomen worden (Smith, 1996). De bekomen vloeistof wordt cytologisch gecontroleerd op de aanwezigheid van neoplastische lymfocyten (De Clercq et al., 2004). Vaak is deze methode van diagnostische waarde (Smith, 1996). Als cytologisch onderzoek echter niet diagnostisch is kan er gebruik gemaakt worden van immunofenotypering (Reed et al., 2010). De vloeistof wordt dan gecontroleerd op het voorkomen van markers voor een lymfosarcoma (Reed et al., 2010).

Bij paarden met een alimentaire vorm van een lymfosarcoma kan de malabsorptie aangetoond worden aan de hand van een orale glucose tolerantie test (Smith, 1996).

De definitieve diagnose van een lymfosarcoma kan worden gesteld na het aantonen van neoplastische cellen in een cytologisch preparaat of een histopathologische preparaat (Smith, 1996).

Voor het histologisch aantonen van een lymfosarcoma kunnen er biopsies genomen worden van vergrote lymfeknopen, tumorale massa's of geïnfilteerd weefsel (Smith, 1996; McClure, 2000). Histologisch onderzoek van een excisie biopsie is het meest betrouwbaar (Reed et al., 2010). Een transcutaan genomen leverbiopsie laat zelden toe neoplastische lymfocten aan te tonen (Reed et al., 2010). Laparoscopisch onderzoek laat toe om abdominale massa's voor een biopsie beter te visualiseren (De Clercq et al., 2004).

Voor cytologisch onderzoek worden er aspiraat biopsies genomen van het beenmerg, buikvocht of pleuraal vocht en onderzocht op neoplastische cellen (Smith, 1996). Cytologische evaluatie van naaldaspiraten zijn vaak niet diagnostisch (Smith, 1996).

Bij cytologisch en histologisch onderzoek geven lymfosarcoma's een variabel morfologisch uitzicht ten gevolge van een monomorphe populatie van morfologisch atypische lymfocyten (Misdorp, 1966; McGavin en Zachary, 2007). Op cytologische preparaten kunnen de tumorcellen het beeld geven van een heterogene cel populatie (Reed et al., 2010). De cellen zijn te zien als grote lymfoïde cellen met een variabele kern/cytoplasma ratio, grote, onregelmatige, vesiculaire kernen, chromatische kerninclusies, basofiel cytoplasma en vacuole (Kelley en Mahaffey, 1998; Roccabianca et al., 2002; Reed et al., 2010). Soms zijn mitotische figuren zichtbaar in de neoplastische cellen (Kelley en Mahaffey, 1998). Histologisch wordt er in het geval van een lymfosarcoma een verandering

waargenomen in de normale weefsel structuur (McGavin en Zachary, 2007). Lymfosarcoma's met kleine, goed gedifferentieerde cellen met een lage mitotische ratio worden gezien als een goedaardige en een langzaam progressieve ziekte (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Tumoren met grootte, slecht gedifferentieerde cellen met een hoge mitotische ratio worden bestempeld als een agressieve en een snel progressieve ziekte, de zogenaamde hoog risico tumoren (Kelley en Mahaffey, 1998; McClure, 2000). Bij het paard worden de intermediaire vorm of de agressieve vorm van een lymfosarcoma het meest waargenomen (Kelley en Mahaffey, 1998; McClure, 2000).

Ook met behulp van immunofenotypering kunnen lymfosarcoma's gediagnosticeerd worden (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Immunofenotypering maakt gebruik van antistoffen die specifieke moleculen op de verschillende cellen kunnen herkennen om zo de identiteit van de celpopulatie te achterhalen (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Immunofenotypering wordt gebruikt om te bepalen of de tumor van B-lymfocyten of T-lymfocyten oorsprong is (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Immunofenotypering wordt ook toegepast om een onderscheid te maken tussen een lymfosarcoma en lymfoïde leukemie (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). De neoplastische cellen bij een lymfoïde leukemie brengen CD34 ter veruiterlijking in tegenstelling tot lymfosarcoma's (McGavin en Zachary, 2007). Specifiek voor T-cel tumoren is dat ze positief zijn voor de CD3 marker (Roccabianca et al., 2002). Een subpopulatie van de natural killer (NK) cellen kan ook een positieve reactie hebben met CD3 (Roccabianca et al., 2002). De marker BLA 36 kleurt positief voor B-cel tumoren (De Bruijn et al., 2001).

65 - 85% van de equine lymfoma's wordt geclassificeerd als een B-cel lymfoma (Kelley en Mahaffey, 1998; McClure, 2000). 46% van de B-cel lymfoma's worden geïnfiltrerd met niet-neoplastische T-cellen, dit zijn de zogenaamde T-cel rijke B-cel lymfoma's (Kelley en Mahaffey, 1998; McGavin en Zachary, 2007; Reed et al., 2010). B-cel lymfoma's komen overeen met de multicentrisch vorm van lymfosarcoma (McClure, 2000; Reed et al., 2010). De resterende tumoren (15 - 35%) worden bestempeld als een T-cel lymfoma (Kelley en Mahaffey, 1998). De T-cel lymfoma's worden geassocieerd met de mediastinale vorm van een lymfosarcoma (Kelley en Mahaffey, 1998; McClure, 2000).

Immunofenotypering uitgevoerd op weefsel coupes wordt ook wel immunohistochemie genoemd (McClure, 2000). De techniek kan ook worden toegepast op cytologische preparaten. Er is dan sprake van immunocytochemie (McGavin en Zachary, 2007). Flow cytometrie is de naam voor immunofenotypering door laser analyse van cellen in suspensie, in perifeer bloed en in lichaamsvloeistoffen (McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Bij flow cytometrie worden de door de antilichamen gemarkeerde lymfocyten herkend op basis van hun grootte en hun celoppervlakte eigenschappen (Bruijn et al., 2001).

Zelden is de diagnose van een lymfosarcoma mogelijk op basis van een perifeer bloedstaal (Reed et al., 2010). Bij 20 tot 50% van de aangetaste paarden kunnen er atypische of duidelijk neoplastische lymfocyten aangetroffen worden in een perifeer bloedstaal (Smith, 1996; Reed et al., 2010). Het aantonen van deze atypische cellen treedt voornamelijk op in een laat stadium van de

ziekte (Smith, 1996). Laboratorium bevindingen bij paarden met een lymfosarcoma zijn sterk variabel (McGavin en Zachary, 2007; Reed et al., 2010). De lymfocyten telling is over het algemeen normaal of verminderd bij paarden met een lymfosarcoma (Smith, 1996, McClure, 2000; McGavin en Zachary, 2007). Hematologisch wordt er vaak een chronische ontstekingsreactie waargenomen door een secundaire infectie en tumor necrose met een neutrofiele leukocytose, niet reagerende anemie, hyperfibrinogenemie, trombocytopenie en een hypergammaglobulinemie (Smith, 1996; McClure, 2000). Secundaire anemie wordt veroorzaakt door een verdringing van het beenmerg ten gevolge van het lymfosaroom (Kolk en Ingh, 1993). Monoklonale of polyklonale gammopathie wordt waargenomen bij de meeste paarden met een lymfosarcoma (Smith, 1996; McClure, 2000). Een daling van de IgM concentratie wordt soms waargenomen bij een paard met een lymfosarcoma (McClure, 2000). Onder een daling van de IgM concentraties wordt verstaan een serum concentratie van 23 mg/dl of lager (Reed et al., 2010). De IgM concentratie mag niet gebruikt worden als screening test voor lymfosarcoma vanwege de lage sensitiviteit (Reed et al., 2010). De IgA concentraties kunnen bij paarden met een lymfosarcoma soms ook verlaagd zijn (McClure, 2000). In sommige gevallen geeft een lymfosarcoma aanleiding tot een paraneoplastische hypereosinofilie (McClure, 2000). De totale eiwit concentratie kan verlaagd, verhoogd of normaal zijn, maar de albumine/globuline ratio is vaak afgenomen (Smith, 1996; McClure, 2000; Reed et al., 2010). De verlaagde concentratie albumine kan het ventraal oedeem verklaren maar kan ook veroorzaakt worden door lymfe stase of obstructie (McClure, 2000; Reed et al., 2010). Bij betrokkenheid van de lever kunnen de leverenzymen verhoogd zijn. Hyperbilirubinemie wordt waargenomen bij anorexia of hemolyse (Reed et al., 2010). Verder kan er in sommige gevallen hypercalcemie aangetoond worden ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom (McClure, 2000).

Meestal is de diagnose van een lymfosarcoma enkel te stellen met behulp van exploratieve laparotomie of na post mortem onderzoek (Reed et al., 2010).

Op autopsie kunnen afhankelijk van de anatomische lokalisatie van de tumor verschillende afwijkingen gevonden worden (McGavin en Zachary, 2007).

Bij de gegeneraliseerde vorm worden vergrote lymfeknopen waargenomen die op doorsnede grijs/wit tot licht bruin/roodachtig van kleur zijn (McGavin en Zachary, 2007). De normale architectuur tussen de cortex en de medulla is verdwenen (McGavin en Zachary, 2007). Bij infiltratie van milt, lever en andere organen kan het betreffende orgaan vergroten of ontstaan er nodules (Smith, 1996; McGavin en Zachary, 2007).

Bij de intestinale vorm van een lymfosarcoma raken de aangetaste delen verdikt, treden er ulceraties op of kunnen er nodules ontstaan (McGavin en Zachary, 2007). De vergrote mesenteriale lymfeknopen kunnen samensmelten tot één grote massa. Vergrote nieren ten gevolge van een lymfosarcoma wordt meestal bilateraal waargenomen (McGavin en Zachary, 2007). Bij alle vormen van een lymfosarcoma kan er in de massa centrale necrose optreden (McGavin en Zachary, 2007).

2.1.2.1.4 BEHANDELING

Over de behandeling van een lymfosarcoma bij het paard is weinig bekend (Reed et al., 2010). Op het moment dat de diagnose van een lymfosarcoma gesteld wordt is het paard al zodanig verzwakt dat een behandeling weinig zinvol is (De Clercq et al., 2004; Reed et al., 2010).

Solitaire tumoren zijn over het algemeen succesvol te behandelen met een hoge dosis straling en/of met chirurgische resectie (McClure, 2000). Resectie van een gelokaliseerde tumor kan curatief zijn en anders in ieder geval de overlevingstijd verlengen (Reed et al., 2010).

Bij het paard is de multicentrische en agressieve vorm het meest voorkomend. Chemotherapie is bij deze tumoren de juiste manier van behandelen (McClure, 2000). Cytotoxische medicamenten, immunomodulatoren en immunosuppressiva (chemotherapie) kunnen worden aangewend bij dit veralgemeende ziektebeeld (Reed et al., 2010). Deze therapie is nu enkele malen succesvol gebruikt bij paarden met een lymfosarcoma (Reed et al., 2010). Echte conclusies over chemotherapie bij een paard met een lymfosarcoma kunnen nog niet gesteld worden aangezien er nog niet voldoende over besproken is (McClure, 2000; Zimmerman et al., 2004). Over het algemeen wordt er gebruikt gemaakt van een cytotoxisch en immunosuppressief medicament voor enkele weken tot maanden (Reed et al., 2010). De meest gebruikte medicamenten zijn cytosine arabinoside, cyclofosfamide, vincristine, chlorambucil, doxorubicine, L-asparaginase en prednisolone (McClure, 2000; Reed et al., 2010). Een immunosuppressieve dosis van corticosteroïden kan een vermindering van het formaat van sommige tumoren geven en kan de ergheid van de klinische symptomen voor meerdere maanden verminderen (McClure, 2000; De Clercq et al., 2004; Reed et al., 2010).

De cutane vorm van een lymfosarcoma reageert vaak goed op een corticosteroïden therapie (Smith, 1996). De nodules zijn na een behandeling van 1 à 2 weken meestal compleet verdwenen (Smith, 1996). Het nadeel van deze behandeling is dat de laesies na het stopzetten van de therapie snel terugkomen (Smith, 1996). Een andere therapie zou een progestine therapie kunnen zijn (Reed et al., 2010). Hormonale factoren, zoals progesteron geven een volledige regressie van de cutane nodules vanwege het aanwezig zijn van progesteron receptoren (Reed et al., 2010). Nog een andere behandeling zou een combinatie van een lage dosis cyclofosfamide en een immunotherapie zijn met een autoloog tumor cel vaccin (Reed et al., 2010).

2.1.2.1.5 PROGNOSE

De prognose van een lymfosarcoma is afhankelijk van de proliferatie ratio (Kelley en Mahaffey, 1998). Hoe hoger deze ratio is hoe slechter de prognose zal zijn voor het betreffende dier (Kelley en Mahaffey, 1998). Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) marker is een goede indicator voor de proliferatie snelheid en dus de prognose (Kelley en Mahaffey, 1998).

Lymfosarcoma's hebben een chronisch ziekte verloop (McClure, 2000). De prognose voor paarden met een equine lymfosarcoma is slecht maar deze ziekte is minder agressief dan een lymfocytische leukemie (McClure, 2000; De Clercq et al., 2004). Solitaire lymfosarcoma's hebben ook een iets betere prognose dan multicentrische tumoren, dit omdat behandeling eerder mogelijk is (McClure, 2000). Cutane lymfosarcoma's hebben ook een betere prognose omdat metastasen pas optreden na een lange periode (Bruijn et al., 2001). De meeste paarden sterven of worden geëuthanaseerd binnen de 6 maanden na diagnose (Reed et al., 2010). Op dit moment wordt chemotherapie meer en meer toegepast wat de overlevingstijd eventueel kan verlengen (Reed et al., 2010).

3. CASUS

3.1 ANAMNESE

Naar aanleiding van een periode van diarree, conditie verlies, vermageren, verminderde eetlust, polydipsie en een verhoogde temperatuur werd op 6 februari 2011 de 8-jarige Irish Cob merrie aangeboden aan de kliniek van de Universiteit van Gent. Bij aankomst op de kliniek vertoonde de merrie kolieksymptomen.

3.2 ALGEMEEN KLINISCH ONDERZOEK

Bij aankomst werd de merrie onderworpen aan een algemeen klinisch onderzoek. De obese merrie (575 kg) had een temperatuur van 38,7°C. De ademhalingsratio was 84 p/min en pompend. De pols bedroeg 44 slagen/min, was goed geslagen en had een regelmatig ritme. De mucosa was roze en de capillaire vullingstijd was normaal (<2 sec). Auscultatie van het spijsverteringsstelsel gaf verminderde borborygmen en de percussie rechts gaf een licht hoogtonig geluid. Het algemene bloedonderzoek uitgevoerd op moment van aankomst vertoonde geen afwijkingen. Rectaal onderzoek onthulde een vergrote massa thv het linker ovarium. Het rechter ovarium werd als normaal ervaren tijdens palpatie. De linker nier en de darmen werden niet abnormaal bevonden. Echografie werd bemoeilijkt door de obese toestand waarin de merrie verkeerde. Het abdomen vertoonde echografisch geen afwijkingen. Ook het longoppervlak had een normaal echografisch uitzicht.

3.3 BIJKOMENDE ONDERZOEKEN

De dagen na de aankomst werden er op de merrie bijkomende onderzoeken uitgevoerd.

De volgende morgen (7/02) werden er bloedstalen genomen voor bijkomstig bloedonderzoek. CBC gaf een verhoogd aantal leucocyten, namelijk 18×10^9 (no: $5-10 \times 10^9$). De ureum concentratie bedroeg $< 1,8$ mmol/L (no: 4,0-8,0 mmol/L). De ammoniak concentratie bedroeg 55 mg/dl. Naar aanleiding van het bloedonderzoek werd er een stijging waargenomen in de concentratie circulerende triglyceriden ($> 5,64$ mmol/L). De bloedcultuur was in dit geval negatief.

Verder werd er een gastroscopie uitgevoerd na 12 uur uitvasten. Op het moment van de gastroscopie waren er nog voedselpartikels in de maag aanwezig. Er werden echter geen maagulcera waargenomen.

Op 7/02 werd er ook nog een urine onderzoek uitgevoerd. Hieruit bleek dat er een verhoogd glucose gehalte in de urine aanwezig was. De urineconcentratie en densiteit waren normaal. De urine bevatte verder geen leukocyten.

Op echografisch onderzoek van de ovaria werden geen folliculaire noch luteale structuren aangetroffen. Verder werd de cortex opgevuld door grootte homogene echogene bolvormige structuren met een doorsnede van 3-4 cm in de beide ovaria. Tijdens de periode dat de merrie hier op stal stond werd er op verschillende tijdstippen echografisch onderzoek van de ovaria uitgevoerd zonder veranderingen in het eerder beschreven beeld.

Naar aanleiding van het algemeen klinisch en bijkomend onderzoek werd er sterk gedacht in de richting van hyperlipidemie en een tumor van het linker ovarium. De merrie werd dan ook behandeld voor de hyperlipidemie.

Op woensdag 9/02 werden de hormoonconcentraties van progesteron en ACTH bepaald in het bloed. De progesteron concentratie in het bloed was zeer laag, $< 0,2$ ng/ml. Progesteron werd bepaald om het aanwezig zijn van een granulosa-celtumor uit te sluiten. De ACTH concentratie was normaal, namelijk 5,5 pmol/L (no: 4-22 pmol/L). Cushing kan bij deze normale ACTH waarden uitgesloten worden.

Op 11/02 werd er een sterke temperatuursverhoging vastgesteld naar $39,4^{\circ}\text{C}$ en hoger. Opnieuw werd er bloed genomen voor CBC. Dit gaf nog steeds een verhoogd gehalte aan leucocyten ($16,8 \times 10^9$). Er werd een buikpunctie uitgevoerd. De buikpunctie gaf een geelachtige heldere vloeistof met een leukocyten gehalte van $4300/\text{mm}^3$ (no: $< 5000/\text{mm}^3$), een totaal eiwit van 40 g/L (no: < 20 g/L) en een glucose van 156 mg/dl. Cytologie van het buikvocht gaf een aantal macrofagen en neutrofielen maar geen bacteriën.

Op 14/02 had de merrie last van een episode van diarree. Twee op een volgende dagen werden er bloedtellingen uitgevoerd en werd het triglyceriden gehalte bepaald om de merrie in de gaten te houden. Het triglyceriden gehalte was geleidelijk aan genormaliseerd.

18/02 werd er een electrocardiogram (ECG) uitgevoerd waaruit bleek dat er bij de merrie sprake was van een sinus tachycardie.

21/02 werd er een radiografie genomen van de thorax, dit gaf echter geen afwijkingen thv de longen.

Op 1/03 werd opnieuw het triglyceriden gehalte bepaald in het bloed. Opnieuw was er sprake van hyperlipidemie. Op 2/03/2011 ging de algemene toestand van de merrie opnieuw sterk achteruit.

3.4 BEHANDELING HYPERLIPIDEMIE

Aanvankelijk werd de hyperlipidemie behandeld met een infuus met glucose om de negatieve energiebalans aan te pakken. Ook heparine werd toegediend aan de merrie om het lipoproteïne lipase te activeren en het serum op te klaren. Paraffiene olie werd toegediend voor een normale faeces passage. Smakelijk en goed verteerbaar voedsel werd verstrekt aan de merrie om de eetlust op gang te brengen.

De vijfde dag (11/02) steeg de temperatuur van de merrie en verminderde haar eetlust. De verminderde eetlust zorgde voor een verergering van de hyperlipidemie. Ze werd ondersteund via sondevoeding. Tevens werd ze behandeld met antibiotica (Cobactan) en ontstekingsremmers (Emdofluxine).

Na enkele dagen normaliseerde haar temperatuur. Op dat moment kreeg de merrie last van diarree. De merrie werd 3 dagen getransfauneerd met transfaunatie vloeistof en biosponge om de darmflora te herstellen. Verder werd een therapie met omeprazole ingesteld om de maagmucosa te beschermen. De hyperlipidemie normaliseerde zich in deze periode, waarna besloten werd om het glucose infuus op 18 februari te verwijderen. De merrie weigerde daarna nog te eten.

De verminderde eetlust leidde later weer tot het terugkeren van de hyperlipidemie. Voor stimulatie van haar eetlust kreeg ze corticosteroïden (Dexamethasone) toegediend en anabole steroïden (Decadurabulin). Dit alles gaf echter geen verbetering in haar algemene toestand. Ze verloor nog meer gewicht en verzwakte nog verder.

Op 2 maart had ze een verhoogde temperatuur, had ze moeite met ademen en steeg haar hartfrequentie naar 80 slagen/min. Er werd opnieuw bloed genomen van de merrie. Het serum bevatte opnieuw grootte hoeveelheden triglyceriden.

Op 2 maart werd besloten de merrie te euthanaseren. De merrie reageerde op geen enkele behandeling en haar algemene toestand verslechterde geleidelijk.

3.5 PATHOLOGISCH ONDERZOEK

Na de euthanasie werd de merrie aangeboden voor autopsie. Op dat moment was het gewicht van de merrie 512 kg.

Op autopsie wordt een sterk vergroot ovarium waargenomen (15x15x7 cm) door intreedde van een massa (fig. 1). Deze massa heeft een bloemkoolachtig uitzicht met een wit spekkig en necrotisch aspect op doorsnede (fig. 2).

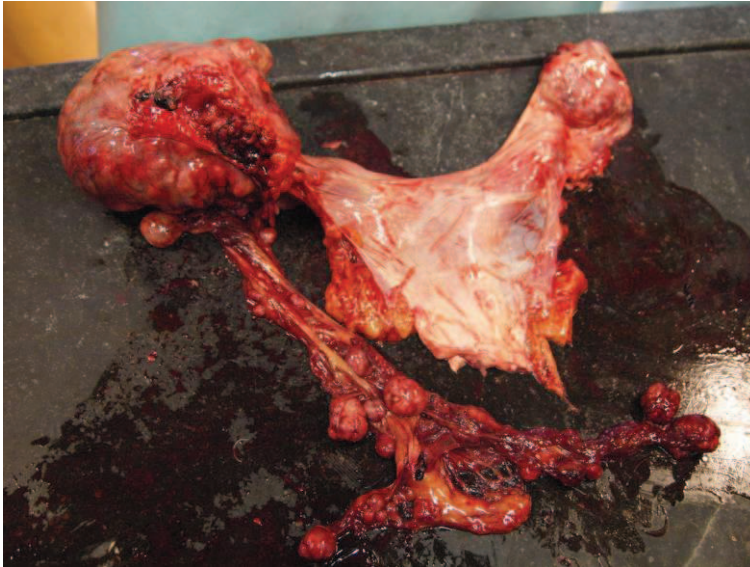


Fig. 1 Vergroot linker ovarium bij de merrie.



Fig. 2 Doorsnede linker ovarium, spekkig en necrotisch aspect

Ook het rechter ovarium is iets vergroot door de aanwezigheid van een massa. De tumor is op het moment van euthanasie al gemetastaseerd door het gehele lichaam. Er werden multiple metastasen aangetroffen in het mediastinum. Het peritoneum bevatte meerder uitzaaiingen met een grootte van 0,5 tot 7 cm. De bolvormige metastasen van het mesenterium waren verkleefd met de maag, lever en darm. De grootte van deze uitzaaiingen varieerde van 0,3 tot 12 cm. Verder was er

een metastase te zien ter hoogte van het distale deel van het ileum. Deze massa had een doorsnede van 12 cm en liep door tot in het darmlumen. De lever was algemeen vergroot en had multifocale metastasen variërend in grootte van enkele cms tot 20x15x25 cm. Ook de nieren bevatten multiple bolvormige metastasen ter hoogte van het nierbekken, de cortex en de hilus (fig. 3).

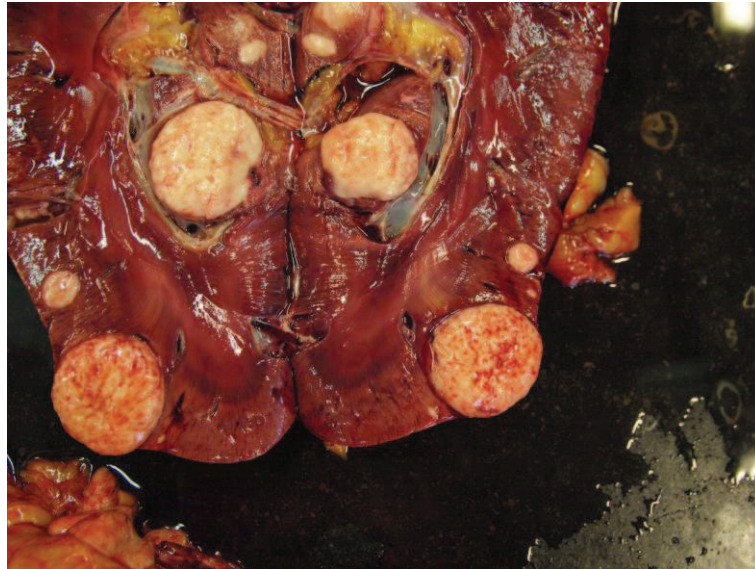


Fig. 3 Multiple metastasen ter hoogte van de nier.

De milt bevatte één bolvormige metastase van 10 cm op doorsnede. Als pathologische diagnose kwam hier de ovariumtumor naar voren die gemetastaseerd was naar andere organen.

Histologisch onderzoek van de massa werd uitgevoerd. De massa was niet duidelijk afgelijnd en is niet omkapseld. De cellen van de massa liggen zeer dicht op elkaar en zijn klein. De cellen hebben een basofiele en ronde kern en bevatten weinig cytoplasma. Bindweefselstroma is beperkt aanwezig.

Immunohistochemisch onderzoek gaf aan dat de massa positief was voor CD20 en negatief voor CD3.

Uit het histologisch beeld en het immunohistochemisch onderzoek hierboven beschreven kan worden afgeleid dat we hier te maken hadden met een B-cel lymfoma.

4. LITERATUURLIJST

De Bruijn C.M., Van den Ingh T.S.G.A.M., Teske E., Rutten V.P.M.G., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. (2001). Maligne lymfoom bij het paard: een atypische klinische manifestatie. Tijdschrift voor de Diergeneeskunde, 126, p. 744-748.

De Clercq D., Van Loon G., Lefère L., Deprez P. (2004). Ultrasound-guided biopsy as a diagnostic aid in three horses with a cranial mediastinal lymphosarcoma. Ther Veterinary Record, 154, p. 722-726.

Kelley L.C., Mahaffey E.A. (1998). Equine Malignant Lymphomas: Morphologic and Immunohistochemical Classification. The Veterinary Pathology, 35, p. 241-252.

McClure J.T. (2000). Leukoproliferatieve disorders in horses. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, 16, 1, p. 165-182.

McGavin M.D. and Zachary J.F. (2007). Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4th edition. Mosby Elsevier, p. 795-802.

Misdorp W. (1966). Leucose bij het Paard. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 35, 9-10, p. 380-387.

Reed S.M., Bayly W.M., Sellon D.C. (2010). Equine Internal Medicine. 3rd edition. Saunders Elsevier, p.747-749.

Roccabianca P., Paltrinieri S., Gallo E., Giuliani A. (2002). Hepatosplenic T-cell Lymphoma in a Mare. Veterinary Pathology, 39, p. 508-511.

Smith B.P. (1996). Large Animal Internal Medicine. 2nd edition. C.V. Mosby, p. 1242-1244.

Van der Kolk, J.H, Van den Ingh, T.S.G.A.M. (1993). Een lymfosarcoom bij een paard. Tijdschrift voor de Diergeneeskunde, 118, p. 264-265.

Zimmerman B., Jones S., Rotstein D.S. (2004). Large granular lymphoma in a mule. The Veterinary Record, 155, p. 462-463.