

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

Puppyvaginitis

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Prof. Dr. Van Soom A.
Drs. Snoeck F.

Klinische casusbespreking
in het kader van de Masterproef

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden. Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

Puppyvaginitis

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Prof. Dr. Van Soom A.
Drs. Snoeck F.

Klinische casusbespreking
in het kader van de Masterproef

VOORWOORD

Graag wil ik iedereen bedanken die mij geholpen heeft bij het maken van deze literatuurstudie. In de eerste plaats mijn promotor Prof. dr. A. Van Soom voor de goede begeleiding en de nodige feedback. De hulp die ik gekregen heb, heeft mij een heel eind op weg gezet bij het vervolledigen van dit werk. Daarnaast wil ik Drs. F. Snoeck en Drs. E. Wydooghe bedanken voor het antwoorden op mijn vragen.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting.....	p.1
Inleiding.....	p.2
1. Literatuurstudie.....	p.3
1.1. Anatomie.....	p.3
1.2. Klinische presentatie.....	p.4
1.3. Prevalentie.....	p.5
1.4. Etiologie.....	p.5
1.5. Pathogenese.....	p.6
1.6. Diagnostiek.....	p.6
1.6.1. Cytologie.....	p.6
1.6.2. Digitaal, vaginaal onderzoek.....	p.7
1.6.3. Vaginoscopie.....	p.7
1.6.4. Bacteriële cultuur.....	p.8
1.6.5. Urineonderzoek.....	p.8
1.6.6. Beeldvorming.....	p.9
1.6.7. Bloedonderzoek.....	p.9
1.7. Therapie.....	p.10
1.7.1. Antibiotica.....	p.10
1.7.2. Oestrogenen.....	p.11
1.7.3. Glucocorticoiden.....	p.11
1.7.4. Spoelen.....	p.11
1.7.5. Behandelen onderliggende oorzaken.....	p.12
1.7.6. Management.....	p.12
1.8. Preventie.....	p.12
1.9. Prognose.....	p.12
1.10. Ovario(hyster)ectomie.....	p.13
2. Casus.....	p.14
2.1. Signalement.....	p.14
2.2. Anamnese.....	p.14
2.3. Differentiaal diagnose.....	p.14
2.4. Diagnostiek.....	p.15
2.5. Behandeling en opvolging.....	p.16
Bespreking.....	p.17
Referentielijst.....	p.19
Bijlage.....	p.21

SAMENVATTING

In deze scriptie wordt de casus van Luna, een Weimaraner teefje van 12 weken oud besproken. Op de leeftijd van 8 weken werd er bij haar voor de eerste keer een purulente, vaginale uitvloeit opgemerkt. Op basis van de klinische symptomen werd Luna bij de eigen dierenarts behandeld met een chloorhexidine spoeling en antibiotica. Toen beide behandelingen geen effect hadden en de uitvloeit nog steeds prominent aanwezig was, werd ze doorgestuurd naar de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke voor verder onderzoek. Om andere oorzaken van purulente, vaginale uitvloeit bij pups uit te sluiten werd er een urinepunctie en een contrastradiografie uitgevoerd en werd er een vaginale swab genomen voor bacteriologie. Aangezien er hierop geen significante afwijkingen te zien waren, werd Luna gediagnosticeerd met idiopathische puppyvaginitis, een aandoening die geen verdere behandeling vereist.

Puppyvaginitis is een relatief zeldzame aandoening die optreedt bij teefjes tussen 8 weken en 1 jaar oud en muceuze tot purulente vaginale uitvloeit veroorzaakt. De diagnose wordt meestal gesteld op basis van de klinische symptomen. Op vaginale, bacteriële cultuur ziet men meestal geen significante groei en in het merendeel van de gevallen verdwijnt de vaginitis uit zichzelf waardoor een conservatieve therapie meest gebruikelijk is.

INLEIDING

Vaginitis is een term die gebruikt wordt om een ontsteking van infectieuze of niet-infectieuze oorsprong van het vaginale en vestibulaire slijmvlies te benoemen (Sant' Anna et al., 2012). Er kunnen twee vormen van vaginitis bij de hond onderscheiden worden, enerzijds de adulte vorm en anderzijds de juveniele of puppyvaginitis. Juveniele vaginitis treedt op bij teefjes voor de puberteit en deze zullen in de meeste gevallen slechts beperkte klinische tekens vertonen. Veelal wordt deze aandoening pas opgemerkt tijdens een routine onderzoek van de pup waarbij witte tot gele uitvloeit tussen de vulvalippen wordt waargenomen. Puppyvaginitis zou veroorzaakt worden door een slechte drainage van het geslachtsstelsel (eventueel door een congenitale afwijking) en tegelijk het op gang komen van hormonale secreties (Kustritz, 2008a; Van Soom, 2013-2014).

Adulte vaginitis komt vaker voor bij gecastreerde teven (Kustritz, 2008a). De voornaamste klacht hierbij is mucoze tot purulente vaginale uitvloeit, maar ook likken aan de vulva, pollakisurie en urine-incontinentie worden beschreven (Kustritz, 2008a). De oorzaken van adulte vaginitis zijn variabel en kunnen opgedeeld worden in twee grote groepen: primair en secundair. De primaire oorzaken omvatten infecties zoals *Brucella Canis* en het *canine herpesvirus type 1 (HVC 1)*. Het gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, een immatuur voortplantingsstelsel of het toepassen van profylactische geneesmiddelen (die de overgroei van pathogenen in de hand werken) kunnen aan de basis liggen van de secundaire oorzaken van vaginitis. Daarnaast kunnen ook (stomp)pyometra, metritis, vaginaal trauma, chemische of mechanische irritatie van de vagina, tumoren, anatomische afwijkingen, vaginale atrofie na castratie, hyper- of hypo-oestrogenisme, urineweginfecties en urine-incontinentie vaginitis induceren (Sant' Anna et al., 2012).

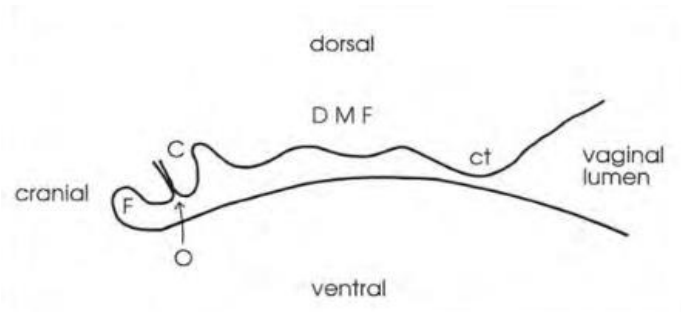
Vaginitis kan subfertiliteit en zelfs infertiliteit veroorzaken via een ascenderende, uteriene infectie. Daarom is een degelijke kennis omtrent dit onderwerp van groot belang, ook al betreft het een relatief zeldzame aandoening (Sant' Anna et al., 2012).

In deze literatuurstudie zal dieper ingegaan worden op juveniele vaginitis. Eerst zal de anatomie van de vagina kort besproken worden, zodat de problematiek duidelijk gesitueerd kan worden. Verder worden ook klinische presentatie, etiologie, diagnose en behandeling uitgebreid besproken.

LITERATUURSTUDIE

1.1. ANATOMIE

De vagina is een tubulaire structuur die zich uitstrekt van het vestibulum vaginae tot de cervix. De vagina bij honden is relatief lang: bij een volwassen teefje van 11 kilogram zou deze gemiddeld 10 centimeter bedragen. Het craniale gedeelte van de vagina is eng (5-7mm), wat onderzoek van deze regio kan bemoeilijken. In het craniale gedeelte van de vagina, ook wel de paracervix genoemd, is de dorsal medial fold (DMF) prominent aanwezig, deze plooï strekt zich uit tot caudaal van de cervix en vormt caudaal van de vagina een tuberkel. Craniaal eindigt de paracervix in de fornix (F), een dode ruimte die zich cranioventraal van de cervix bevindt. Het ostium uteri externum (O) bevindt zich craniodorsaal ten opzichte van de vagina (Fig. 1) (Davidson, 2005). Ter hoogte van het vestibulum komen het urinair - en het genitaal stelsel samen. Vanaf de vestibulovaginale overgang is er een neerwaartse helling van het vestibulum die eindigt in de ventrale commissuur van de vulva. De uitmonding van de urethra bevindt zich op de bodem van het vestibulum, 5 millimeter caudaal van de vestibulovaginale overgang (Sant' Anna et al., 2012). De vestibulovaginale overgang is ook de overgang van de externe naar de interne genitalia. Hier kan zich bij jonge teven een hymenachtige structuur bevinden, die zich presenteert als een lichte vernauwing, het cingulum (Fig. 2). Een frequent voorkomende anatomische afwijking in dit gebied is een vestibulovaginale strictuur (Fig. 3). Deze kan aanleiding geven tot de ontwikkeling van puppyvaginitis. Ook urinaire incontinentie en urinaire infecties kunnen hierdoor ontstaan (Feldman en Nelson, 2004).



Figuur 1: Anatomie van de vagina (Davidson, 2005).



Figuur 2: Contrastvaginogram, laterale opname. Ster = cingulum: normale vernauwing van de vagina, net craniaal van de urethrale papil (Kustritz, 2009).



Figuur 3: Contrastvaginogram, laterale opname. Ster = ringvormige strictuur craniaal van de urethrale papil (Kustritz, 2009).

Teefjes met een “verzonken” vulva (ook wel “innie vulva” genoemd) zijn vatbaarder voor puppyvaginitis en blaasinfecties. Bij een verzonken vulva bevindt er zich een huidplooi rond de vulva (Fig. 4). Deze anatomische afwijking kan accumulatie van uitvloeit of urine in de vagina veroorzaken, waardoor er een inflammatie van de vulva ontstaat. Ook pijn bij het urineren en stoppen van de urineflow in midstream kunnen hierbij optreden. Hierdoor zullen de puppy's frequent likken aan de vulva en op die manier vaak een perivulvaire dermatitis ontwikkelen. Teefjes met een geïnverteerde vulva worden best gesteriliseerd 4 weken na de eerste oestrus zodat intermitterende urineweginfecties en vaginitis vermeden kunnen worden (Simon et al., 2012). Een verzonken vulva kan ook chirurgisch behandeld worden door middel van een vulvoplastie. De resultaten hiervan zijn zeer bevredigend. In een studie van Hammel en Bjorling (2002) verdween de vaginitis bij alle 18 teven na het toepassen van een vulvoplastie.



Figuur 4: Verzonken vulva bij een prepuberale puppy (Ettinger en Feldman, 2010).

1.2. KLINISCHE PRESENTATIE

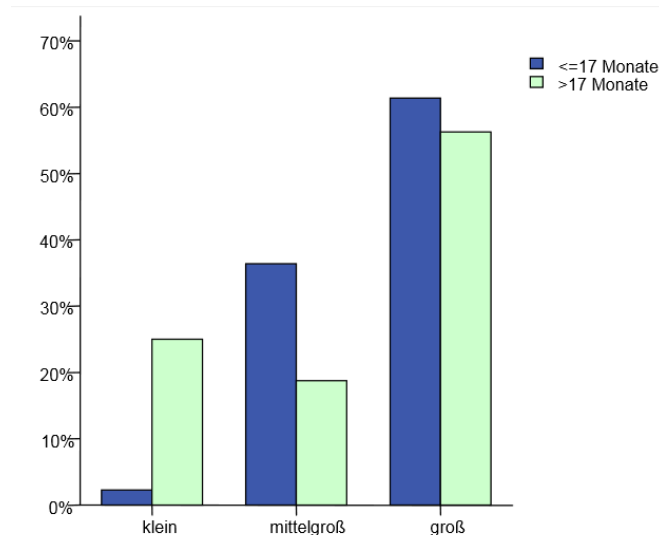
Juvenile vaginitis of puppyvaginitis is een aandoening die voorkomt bij teven jonger dan 1 jaar en kan bij puppy's vanaf 8 weken optreden. De dieren zijn niet algemeen ziek, maar vertonen wel een vaginale uitvloeit die vaak na het urineren wordt opgemerkt (Fig. 5). Deze uitvloeit varieert van weinig en muceus tot uitgebreid en purulent. Deze plakkerige grijze tot geelgroene uitvloeit kan perivulvaire dermatitis en het aan elkaar klitten van de haren in de perineale regio veroorzaken. Ook het frequent likken van de vulva wordt vaak opgemerkt. Bij teefjes met puppyvaginitis zullen er vaak moeilijkheden optreden bij de zindelijkheidstraining. De vaginale mucosa is in het acute stadium kersenrood en donkerblauwachtig rood in het chronische stadium (Christiansen, 1984; Tilley en Smith, 2007; Van Soom, 2013-2014). Puppyvaginitis kan intermitterend zijn en kan in sommige gevallen weken tot maanden aanhouden (Simon et al., 2012).



Figuur 5: Vaginale uitvloeit bij een 4 maanden oude Duitse herder (Ucar et al., 2011).

1.3. PREVALENTIE

Bij een onderzoek van Barner (2008) waren 73.3 % van de 60 teefjes aangeboden met vaginitis prepuberaal waardoor er sprake was van juveniele vaginitis. Volgens Sant' Anna et al. (2012) zou het slechts in 40 tot 52% van de gevallen om juveniele vaginitis gaan. De gemiddelde leeftijd waarop teefjes puppyvaginitis ontwikkelen zou 5,6 maanden zijn en het zou significant vaker voorkomen bij teefjes van (middel)grote rassen in vergelijking met teefjes van kleine rassen (Fig. 6) (Barner, 2008). Er is geen raspredispositie beschreven (Kustritz, 2008a).



Figuur 6: Voorkomen van vaginitis bij kleine, middelgrote en grote rassen bij teven jonger en ouder dan 17 maanden (Barner, 2008).

1.4. ETIOLOGIE

De oorzaak van puppyvaginitis is niet goed gekend, maar vermoedelijk zou het veroorzaakt worden door het immature reproductiestelsel en immuunsysteem van jonge dieren (Purswell, 2003). Ze zijn gepredisponeerd voor zowel inflammatie als infectie van de vagina (Sant' Anna et al., 2012) door het op gang komen van hormonale secreties met terzelfdertijd een slechte drainage en eventueel een congenitale afwijking van het reproductiestelsel (Johnston et al., 2001). Puppyvaginitis moet gedifferentieerd worden van andere oorzaken van vaginale uitvloeit bij jonge teefjes. Onderzoek van de vaginale uitvloeiing kan hierbij uitsluitel geven. Als meer dan 50 procent van de vaginale cellen verhoornd zijn, wijst dit op een normale loopsheid. Zijn er veel polymorfonucleaire cellen en bacteriën aanwezig dan denken we eerder aan puppyvaginitis. Andere differentiaaldiagnoses zijn urine-incontinentie (geen polymorfonucleairen/bacteriën, acellulair en urine geur), trauma of corpus alienum (geen polymorfonucleairen/bacteriën en voornamelijk bloed) en pro-oestrus (geen bacteriën, maar wel vaginale cellen, rode bloedcellen en een aantal polymorfonucleairen) (Feldman en Nelson, 2004).

Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van infecties eender waar in het lichaam, vormt een verhoogd risico op de ontwikkeling van vaginitis door de wijziging van de normale bacteriële flora. Ook anatomische afwijkingen zoals een geïnverteerde vulva, een vaginaal septum, een vestibulovaginale strictuur of een abnormale conformatie van het geslachtstelsel verhogen de kans op vaginitis door de accumulatie van uitvloeï (Tilley en Smith, 2007). Daarnaast kan ook castratie van juveniele teefjes leiden tot het ontstaan van puppyvaginitis (Schafer-Somi et al., 2003). Dit zou komen doordat teven die voor de eerste oestrus gecastreerd worden een meer immature vulva behouden in vergelijking met teven die op latere leeftijd gecastreerd worden, waardoor een goede drainage van hormonale secreties verhinderd kan worden (Kustritz, 2007). Ook inflammatie veroorzaakt door aandoeningen van de urinewegen kunnen juveniele vaginitis in de hand werken. Vaak is puppyvaginitis echter een idiopathische aandoening (Kustritz, 2009).

1.5. PATHOGENESE

Juveniele vaginitis zou mogelijk veroorzaakt worden door het niet in balans zijn van het juveniele, vaginale mucosaal glandulair epitheel (Fig. 7) (Tilley en Smith, 2007).



Figuur 7: Endoscopisch beeld vaginitis: erythemateuze, vaginale mucosa (Kustritz, 2009).

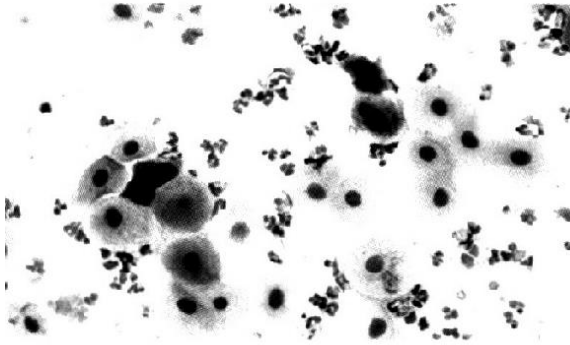
1.6. DIAGNOSTIEK

De diagnose van puppyvaginitis wordt meestal gesteld op basis van de historie en het klinisch onderzoek (Kustritz, 2008a). Wanneer de aandoening zich ernstig presenteert, kan verder onderzoek noodzakelijk zijn.

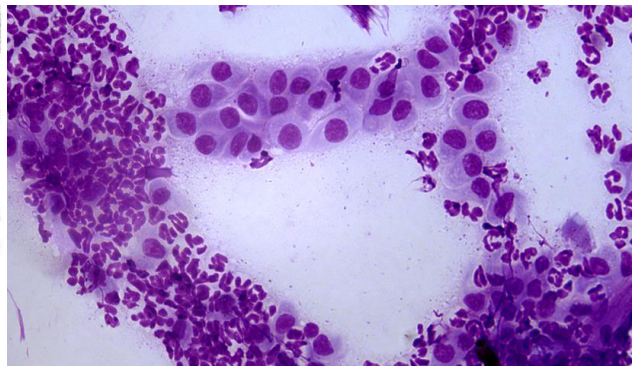
1.6.1. Cytologie

In de eerste plaats zal een vaginale cytologie van de uitvloeï en de vaginale epitheliale cellen uitgevoerd worden. Hiervoor wordt een swab ingebracht in de dorsale commissuur van de vulva en in een hoek van 45° doorgeschoven tot de swab voor een derde tot de helft is ingebracht (Kustritz, 2008b). In het geval van een vaginitis zijn er een beperkt aantal niet-verhoornde, epitheliale cellen en

polymorfonucleairen (gedegenerende neutrofielen) aanwezig (Fig. 8 en 9). Wanneer het proces chronisch wordt, zullen er ook meer lymfocyten en macrofagen opduiken in het preparaat. Cytologisch blijkt puppyvaginitis meestal niet septisch van aard te zijn. De vaginale uitvloeit ziet er op cytologie muceus tot mucopurulent uit (Kustritz, 2008a; Nelson en Couto, 2009; Sant' Anna et al., 2012).



Figuur 8: Vaginale cytologie van een hond met vaginitis: niet-verhoornde, epitheliale cellen en polymorfonucleairen (Kustritz, 2008a).



Figuur 9: Vaginale cytologie met massale infiltratie van neutrofielen bij een labrador pup van tien weken met een vaginitis veroorzaakt door een strictuur ter hoogte van de vestibulo-vaginale overgang (Wydooghe et al., 2013).

1.6.2. Digitaal vaginaal onderzoek

Het is belangrijk een digitaal onderzoek van de vagina uit te voeren om anatomisch abnormaliteiten te onderkennen, daar deze door vaginoscopie gemist kunnen worden (Ettinger en Feldman, 2010). Vaginale stricturen en septa zullen in 88% van de gevallen opgemerkt worden tijdens een digitaal onderzoek (Kustritz, 2008a). Dit onderzoek zal onmogelijk zijn bij kleine of pijnlijke teven en zal niet diagnostisch zijn wanneer de anomalie zich te ver craniaal bevindt (Johnston et al., 2001).

1.6.3. Vaginoscopie

Daarnaast kan er een vaginoscopie uitgevoerd worden. Hiermee kunnen onderliggende oorzaken zoals een vreemd voorwerp, vesiculaire letsels, hyperplastische lymfoïde follikels, urine pooling, poliepen, cysten, massa's, een strictuur of een vaginaal septum teruggevonden worden. Daarnaast biedt het ook de mogelijkheid om de oorsprong van de uitvloeit te achterhalen (uterus, vagina, vestibulum). Ook de omvang van de vaginitis kan op deze manier beoordeeld worden en indien nodig kunnen er biopsies genomen worden. Normaal gezien heeft de vaginale mucosa dezelfde roze kleur als gezonde orale mucosa. Men moet er wel op beducht zijn dat sommige diagnostische testen secundair vaginaal erytheem kunnen veroorzaken zonder dat er hierbij sprake is van vaginitis. Het kan daarom nuttig zijn om de vaginoscopie uit te voeren vóór het verzamelen van de stalen voor cytologie en cultuur. Dit heeft echter als nadeel dat de kans bestaat dat deze stalen niet meer representatief zijn

door het gebruik van glijmiddel om de instrumenten in te brengen of door debris dat door de vaginoscoop in de vagina geduwd wordt.

Vaginoscopie kan uitgevoerd worden met een vaginoscoop, endoscoop, proctoscoop, cystoscoop, of zelf een otoscoop, deze dienen wel minstens 15 cm lang te zijn en maximum 5 mm diameter om een degelijke inspectie van de craniale vagina en cervix mogelijk te maken. Dit onderzoek kan in principe zonder anesthesie uitgevoerd worden, maar bij erge pijn ten gevolge van de inflammatie kan sedatie vereist zijn (Kustritz, 2008a; Nelson en Couto, 2009; Sant' Anna et al., 2012).

1.6.4. Bacteriële cultuur

Bij ernstige gevallen van juveniele vaginitis kan een bacteriële cultuur bijkomende informatie opleveren. Onderzoek naar vaginale bacteriose is enkel indicatief wanneer er ook klinische symptomen aanwezig zijn (Wydooghe et al., 2013). Hierbij wordt de swab zo ver mogelijk craniaal in de vagina genomen, met behulp van een "guarded swab" of een speculum, om contaminatie met bacteriën uit het vestibulum te vermijden. Deze bacteriële groei bij vaginitis zou secundair zijn aan een andere onderliggende oorzaak, aangezien het meestal kiemen van de normale vaginale flora betreft die afkomstig zijn van de huid en het rectum. De resultaten van een bacteriële cultuur van de vagina moeten steeds voorzichtig geïnterpreteerd worden aangezien de vagina niet steriel is. Daarom is het van belang dat de bacteriële groei gekwantificeerd wordt. Een cultuur wordt als significant beschouwd als de groei van één of twee bacteriële species matig tot overvloedig is (3+ tot 4+). Een aërobe bacteriële cultuur is meestal voldoende want *Mycoplasma* en *Ureaplasma* worden niet vaker teruggevonden bij honden met vaginitis in vergelijking met andere honden (Kustritz, 2008a). Bij een microbiologisch onderzoek van Barner (2008) bij teven met vaginitis, kon er in 57.9% van de gevallen een monocultuur aangetoond worden en bij 42.1% een gemengde cultuur. Meestal (49%) ging het om *Staphylococcus spp.* (*S. Intermedius*, *S. Aureus*, *S. Epidermidis*) en in 22% van de gevallen werden *Streptococcus spp.* teruggevonden. Volgens een onderzoek van Munnich et al. (1999) zou bij maar liefst 72% (13 van de 18) van de teven met vaginitis *Staphylococcus spp.* geïsoleerd zijn uit de craniale vagina. Puppy's jonger dan 6 maanden bezitten significant meer coagulase-positieve *staphylococce*n dan oudere dieren (Hosgood et al., 1998). Desalniettemin zouden de resultaten van een bacteriële cultuur en sensitiviteitstesten eerder van belang zijn om een geschikt antibioticum te kunnen selecteren dan dat ze nodig zijn om de diagnose van vaginitis te stellen (Sant' Anna et al., 2012).

1.6.5. Urineonderzoek

Het nemen van een urinestaal voor urine analyse en aërobe bacteriële cultuur is aangeraden bij dieren met pollakisurie. Urineweginfecties en vaginitis zijn namelijk nauw verwant. Tijdens de urine analyse zal de pH van de urine gemeten worden en zal men op zoek gaan naar kristallen. De staalname gebeurt via een cystocentese, omdat de urine anders gecontamineerd is met vaginale secreties die een afwijkend beeld zouden kunnen opleveren (Kustritz, 2008a; Nelson en Couto, 2009).

1.6.6. Beeldvorming

Soms wordt er een radiografie of echo genomen om te kijken naar tumoren, vreemde voorwerpen, blaas- of weefselveranderingen (Christiansen, 1984). Contrastradiografie wordt gebruikt om de doorgankelijkheid van de vagina te controleren (Sant' Anna et al., 2012). Hiervoor wordt verdund, geïodeerd contrastmedium (iothalamate meglumine 60%) via een ballonkatheter caudaal van de urethrale papil ingebracht. Een volume van 1 tot 5 ml/kg wordt hiervoor aangeraden. Vervolgens worden er laterale en ventrodorsale radiografieën gemaakt. Vaginale anomalieën veroorzaken vullingsdefecten (Kustritz, 2009). Een vaginaal septum zal zichtbaar worden als een donkere band in het opake contrastmedium en een vaginale strictuur als een stenotische zone craniaal van de urethrale papil (Fig. 3). Deze stenotische zone mag niet verward worden met het cingulum, welke een normale vernauwing van de craniale vagina is (Fig. 2) (Johnston et al., 2001). Een ernstige stenose is aanwezig wanneer de vestibulovaginale ratio minder dan 20% bedraagt. Hiervoor berekent men de verhouding tussen de dorsoventrale hoogte van de vestibulovaginale overgang, gemeten aan het laagste punt en de dorsoventrale hoogte van de vagina, gemeten aan het hoogste punt (Fig. 10) (Crawford en Adams, 2002).



Figuur 10: Laterale contrast cystourethrovaginografie van een teef met een ernstige stenose. De vestibulovaginale ratio bedraagt 16% (Crawford en Adams, 2002).

1.6.7. Bloedonderzoek

Als laatste kan er ook een bloedonderzoek gedaan worden om zo systemische ziekten uit te sluiten. Bij volwassen dieren zal het serum getest worden op *Brucella canis*. *Canine herpesvirus* infecties bij juveniele teefjes presenteren zich als vesiculaire of vaste letsels op mucosale oppervlaktes zoals de vagina, er zijn geen andere afwijkingen aanwezig waardoor deze diagnose enkel door uitsluiting kan gesteld worden (Kustritz, 2008a).

1.7. THERAPIE

Gezonde, jonge teefjes waarbij de klinische symptomen zich beperken tot niet-hemorragische vaginale uitvloeï vereisen geen behandeling, daar 90% van de juveniele teefjes met puppyvaginitis herstelt zonder behandeling, meestal na het bereiken van de puberteit (Nelson en Couto, 2009). Bij ernstige gevallen kunnen onderstaande behandelingen aangewend worden (zie ook bijlage).

1.7.1. Antibiotica

Zoals eerder vermeld zal er bij puppyvaginitis op cultuur vaak geen significante bacteriële groei zijn en de vaginale uitvloeï is op klinisch en cytologisch onderzoek in de meeste gevallen muceus tot mucopurulent. Een conservatieve behandeling kan dan ook aangeraden worden. Bij puppy's met een gecompliceerde vaginitis (overmatige vaginale uitvloeï of een significante bacteriële groei van aëroben op een vaginaal staal) of puppy's die duidelijk ongemak ondervinden van de aandoening, kan een antibioticakuur opgestart worden (Kustritz, 2008a). Aangezien er zich verschillende bacteriën in de vagina van pups bevinden, legt men best een antibiogram aan zodat een geschikte antimicrobiële therapie (lokaal of systemisch) kan opgestart worden, welke men 4 weken aanhoudt (Johnston et al., 2001). Voor de lokale toedieningsvorm wordt bij voorkeur een zalf of gel gekozen omdat waterige oplossingen te gemakkelijk afvloeien. Dit wordt zo ver mogelijk craniaal in de vagina ingebracht met een pipet één maal daags en dit gedurende 5 opeenvolgende dagen. Wanneer er na 5 dagen geen verbetering merkbaar is en er nog steeds bacteriële groei is, wordt er nogmaals 5 dagen behandeld (Van Soom, 2013-2014). Het toedienen van antibiotica is ook nooit zonder gevaar, aangezien ze de normale vaginale flora kunnen aantasten en zo secundaire infecties veroorzaken (Tilley en Smith, 2007). Er is aangetoond dat het oraal toedienen van Amoxicilline-clavulaanzuur effectief is tegen 91 tot 100 procent van de meest voorkomende bacteriën bij vaginitis (Kustritz, 2009).

In een case report van Simon et al. (2012) werden 5 puppy's tussen de 3,5 en 5 maanden met een geïnverteerde vulva en klachten van kleverige, witte vaginale uitvloeï opgevolgd. Op klinisch onderzoek bleken de puppy's gezond, maar hun vulva's waren gezwollen. Er was geen polyurie of strangurie aanwezig en de urine was normaal van kleur. Deze 5 puppy's werden topicaal gespoeld en Cefotaxime sodium (cefalosporine) 15 mg/kg (*Taxim*) werd intraveneus toegediend, gevolgd door tabletten BID gedurende 5 dagen. Bij 4 puppy's was er een duidelijke klinische verbetering. Bij 1 Rottweiler pupje was de aandoening echter intermitterend met een 3 weken interval en was er telkens een klinische verbetering merkbaar na een antibioticumkuur. Puppyvaginitis kan reageren op topicale spoelingen en systemische antibiotica, maar de symptomen keren onvermijdelijk terug na het stopzetten van deze behandelingen (Purswell, 2000). Dit werd ook aangetoond door Munnich et al. (1999). In dit onderzoek werden teefjes met een *Staphylococce*n vaginitis behandeld met antibiotica en/of lokaal flushen. De uitvloeï verdween bij alle teefjes, maar kwam in 22% van de gevallen terug na enkele weken.

1.7.2. Oestrogenen

Diethylstilbestrol (DIS), een synthetisch oestrogeen kan gebruikt worden om de oestrus te induceren bij puppy's waarbij andere behandelingen geen effect hebben (Tilley en Smith, 2007). Het is echter niet geweten of de reactie na de oestrus komt door de hormonale verandering of door de toegenomen leeftijd en immunocompetentie van de teef. Diethylstilbestrol wordt gedurende 7 opeenvolgende dagen dagelijks toegediend. De behandeling moet aangehouden worden tot 2 dagen na de start van de bloedingen. Ook oestrogeen bevattende crèmes (Ortho-Dienoestrol®, Ovestin®, Premarin®, Vagifem®) kunnen hiervoor topicaal aangewend worden. Deze crèmes zouden door de verhoorning van het vaginale epitheel de vaginitis doen verminderen (England, 2013; Van Soom, 2013-2014). In sommige gevallen heeft het gebruik van oestrogenen echter maar een beperkt of geen effect op de vaginitis. Daarnaast moet men ook rekening houden met de mogelijk fatale bijwerkingen van deze behandeling zoals beenmergaplasie, diabetes mellitus en trombo-embolieën (Sant' Anna et al., 2012). Ook het vervroegd sluiten van de groeiplaten kan voor problemen zorgen (Kustritz, 2009).

1.7.3. Glucocorticoiden

Histologisch onderzoek van biopsies genomen van de vaginale wand toont aan dat er bij veel teven met klinische vaginitis een lymfoplasmacytaire infiltratie van de vaginawand aanwezig is. Hierdoor zullen glucocorticoiden in veel gevallen een gunstig effect hebben op de aandoening. Bij honden met urine incontinentie worden glucocorticoiden best vermeden (Kustritz, 2008a).

1.7.4. Spoelen

Het douchen van de vagina met verdund azijn of povidone-jood wordt door sommige dierenartsen aangeraden voor de behandeling van vaginitis bij de hond. De meningen omtrent deze praktijken zijn verdeeld. Het is namelijk nog niet aangetoond dat vaginaal douchen effectief is en bij vrouwen wordt het zelf aanzien als een risicofactor voor het ontwikkelen van een bacteriële vaginose. Povidone-jood zou daarenboven irriterend werken en een niet-infectieuze vaginitis en vulvitis veroorzaken bij vrouwen. Bovendien zijn eigenaars vaak niet in staat om deze douches in de vagina in te brengen (Nelson en Couto, 2009).

Dit wordt dan weer tegengesproken door Hosgood et al. (1998). Volgens hen zou het bij puppy's met abnormale uitvloeï aangeraden zijn de vagina te spoelen met een commerciële, humane oplossing, gevolgd door het overvloedig spoelen met een zoutoplossing. Dit zou om de 14 dagen herhaald moeten worden tot de uitvloeï ophoudt. Tegelijk moet er een antimicrobiële therapie ingesteld worden, dagelijks gedurende 2 à 3 weken. Het gebruik van een oplossing bestaande uit chloorhexidine gluconaat 0.12% en benzydamine Hcl 0.15 % (Farhex spray®, Santa Farma) 3 maal daags na het reinigen van de vagina zou eveneens een positieve invloed hebben op de aandoening. Het gebruik van deze alternatieve therapie bij een Duitse herder pup met juveniele vaginitis zorgde na 2 dagen voor beduidend minder uitvloeï en na 3 dagen was er een totaal klinisch herstel (Ucar et al., 2011).

1.7.5. Behandelen onderliggende oorzaken

Wanneer er onderliggende oorzaken van de vaginale ontsteking werden aangetoond, is het belangrijk deze adequaat te behandelen. Zo moeten urineweginfecties aangepakt worden met antibiotica, gebaseerd op een antibiogram. Ook subklinische urine-incontinentie met urinepooling en vaginale irritatie tot gevolg moet behandeld worden. Hiervoor kan Phenylpropanolamine (1 tot 1.5 mg/kg per os, twee- tot driemaal daags) aangewend worden. Bij anatomische afwijkingen kan chirurgie aangewezen zijn, hoewel deze in de meeste gevallen uitgesteld zal worden tot de teef de volwassen grootte heeft bereikt (Kustritz, 2009).

1.7.6. Management

De beste benadering van vaginale uitvloeit bij puppy's zou zijn om de perivulvaire regio droog en proper te houden na het urineren door gebruik te maken van vochtige babydoekjes. Hierdoor kan een vochtige dermatitis voorkomen worden (Kustritz, 2009). Indien inflammatie optreedt, zou het ook raadzaam zijn deze onder controle te houden door het aanbrengen van warme kompressen 3 tot 4 maal per dag. Op deze manier zou bacteriële overgroei en het risico op herval tot het minimum beperkt kunnen worden (Simon et al., 2012). Bij ernstige gevallen kunnen ook humane huidzalven met een ontsmettende/helende werking gebruikt worden (bijvoorbeeld: Neo-cutigenol®, chloorhexidine). Ook antibacteriële zalven zoals Flammazine® of ontstekingswerende oogzalf (Terra-Cortril®) kunnen aangewend worden en dit één maal per dag (Van Soom, 2013- 2014).

1.8. PREVENTIE

Knippen van de haren in de perivulvaire regio en de puppy's in propere omstandigheden opkweken doet de incidentie van puppyvaginitis dalen. Puppy's die samen gehuisvest worden, blijken dezelfde vaginale bacteriën te hebben (Peter, 2001). Juveniele vaginitis kan voorkomen worden door het gebruik van antibiotica en androgenen zoveel mogelijk te beperken en ook het gewicht van de pup onder controle te houden (Tilley en Smith, 2007).

1.9. PROGNOSE

Puppyvaginitis is een aandoening die normaal verdwijnt na de eerste oestrus en in de meerderheid van de gevallen geen behandeling vereist, tenzij de uitvloeit afwijkend is (penetrante geur, bloedbijmenging) of de teef bijkomende klinische klachten ontwikkelt. Negentig procent van de teefjes zal herstellen van puppyvaginitis of er nu wel of geen behandeling wordt ingesteld (Nelson en Couto, 2009).

1.10. OVARIO(HYSTER)ECTOMIE

Omdat het bereiken van de fysieke en seksuele rijpheid bij teefjes zo dicht bij elkaar ligt, is het onduidelijk welke rol de oestrus speelt in het beëindigen van puppyvaginitis. Bij sommige teefjes is er een verband tussen het bereiken van de eerste oestrus en het verdwijnen van puppyvaginitis, dit kan verklaard worden door het feit dat de oestrogensecretie tijdens de pro-oestrus het vaginaal epitheel doet verdikken (Johnston et al., 2001). Puppyvaginitis houdt bij de meeste teefjes echter op bij het bereiken van de fysieke rijpheid, onafhankelijk van de oestrus (Nelson en Couto, 2009).

Algemeen wordt er aangeraden om teefjes te laten castreren voor de eerste oestrus omdat dit de kans op mammatumoren sterk doet dalen (Schneider et al., 1969). Bij teefjes met puppyvaginitis moet men hier echter voorzichtig mee zijn, aangezien sommige auteurs beweren dat castratie van een pup met puppyvaginitis voor de eerste oestrus kan leiden tot chronische vaginitis (Schafer-Somi et al., 2003; Kustritz, 2007; England, 2013). Hierover bestaat er echter heel wat controverse en de meningen van verschillende auteurs komen niet overeen (Johnston et al., 2001). Verder onderzoek naar de relatie tussen juveniele vaginitis en de oestrische cyclus/castratie is nodig om betere inzichten te krijgen omtrent dit thema (Kustritz, 2008a).

2. CASUS

2.1. SIGNALEMENT

Luna, Weimaraner teefje, geboren op 24 maart 2014.

2.2. ANAMNESE

Op 22 mei werd Luna voor de eerste maal aangeboden bij de eigen dierenarts voor vaccinatie, ze was toen 8 weken oud. Er werd toen een purulente, vaginale uitvloeit opgemerkt bij Luna, maar verder waren er op algemeen onderzoek geen afwijkingen te bemerken. De dierenarts besloot om Prepusol® (chloorhexidine oplossing) mee te geven waarmee de vagina gespoeld kon worden. Op 31 mei kwam Luna terug op controle. De pup liet de vaginale spoelingen niet toe, waardoor de vaginale uitvloeit nog steeds fel aanwezig was. Er werd vervolgens een kuur Amoxibactin® (amoxicilline) opgestart (2 maal daags ½ tablet Amoxibactin® 250 mg gedurende 10 dagen). Een week later kwam Luna terug op controle, maar ook de antibiotica bleek geen effect te hebben op de uitvloeit, waarbij verder gespecialiseerd onderzoek werd aangeraden. Op 17 juni is Luna aangeboden op de faculteit. Op algemeen onderzoek deed Luna het nog steeds goed. De buik voelde soepel aan en er was geen verdikte baarmoeder te voelen. De temperatuur was 38.9°C en haar eet- en drinklust was onveranderd. De uitvloeit was al wat verminderd, maar er kwam nog steeds regelmatig purulente uitvloeit uit de vagina.

2.3. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE VAGINALE UITVLOEI PUP

Purulent

- Puppyvaginitis
- Congenitale aandoening
- Corpus alienum

Serohemorrhagisch

- Trauma/corpus alienum
- Vaginale neoplasie
- Pro-oestrus
- Afwijkingen in de hemostase

Urine

- Incontinentie door ectopische ureters, blaasproblemen of een aandoening van de urethra.

(Feldman en Nelson, 2004)

2.4. DIAGNOSTIEK

- Vaginale swab voor bacteriologie
- Urinepunctie (echo begeleid)
- Contrastradiografie

Uit bacteriologisch onderzoek bleek dat er meer dan 50 kolonies (3+) van *Staphylococcus intermedius* aanwezig waren in de vagina van Luna. Na het aanleggen van een antibiogram werd duidelijk dat deze kiem gevoelig was voor Amoxicilline + Clavulaanzuur, Cefalexine, Cefovecin, Doxycycline, Enrofloxacin, Marbofloxacin en Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Er konden geen strikt anaëroben geïsoleerd worden. De urine bleek kiemvrij, waardoor een urineweginfectie ook kon uitgesloten worden.

Analyse	Resultaat	Vorige resultaten	Referentie	Eenheid
KLINISCHE GEGEVENS				
Ras	Weimaraner, V			
.	Pup met purulente uitvloeit uit vagina			
BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK				
ANAEROBE KULTUUR	Geen strikt anaëroben afgezonderd.			
AEROBE KULTUUR	;			
Kiem 1	vagina: <i>Staphylococcus intermedius</i> 3+			
Kiem 2	urine: Negatief			
Kiem 3	Vagina: <i>Staphylococcus</i> spp 2+			
ANTIBIOGRAM UROGENITA/	Kiem 1			
Amoxicilline + clavulaanzuur	S			
Cefalexine	S			
Cefovecin	S			
Doxycycline	S			
Enrofloxacin	S			
Marbofloxacin	S			
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	S			

Er werden eveneens contrastradiografieën uitgevoerd om de eventuele aanwezigheid van anomalieën te onderkennen (Fig. 11 en 12). Hierbij werd er 8 ml jodiumhoudende contrastvloeistof in de vagina geïnjecteerd. Er was een normale vulling van de vagina en een retrograde vulling van de urethra en urineblaas te zien. De verhouding tussen het vestibulum en het horizontale deel van de vagina was 25% ter hoogte van het nauwste punt waardoor een ernstige stenose kon uitgesloten worden, maar er waarschijnlijk wel een milde stenose aanwezig was. Er waren geen tekenen van een septum of andere abnormaliteiten te zien op de contrastradiografieën.



Figuur 11: Laterale contrastradiografie vestibulum en vagina. Normale vulling van de vagina, geen strictuur of andere abnormaliteiten te zien.



Figuur 12: Ventrodorsale contrastradiografie vestibulum en vagina. Normale vulling vagina, geen septum of andere anatomische afwijking te zien.

2.5. BEHANDELING EN OPVOLGING

Hoewel er een matige groei van *Staphylococcus intermedius* in de vagina van Luna kon worden aangetoond, werd er geen nieuwe antibioticumtherapie ingesteld aangezien uit voorafgaand onderzoek en behandeling is gebleken dat dit maar een tijdelijk effect heeft. Omdat er op verder onderzoek geen significante afwijkingen te vinden waren en puppyvaginitis spontaan verdwijnt, werd Luna niet behandeld. De uitvloeit is geleidelijk aan verminderd en sinds eind augustus is er geen uitvloeit meer gezien. Luna is nog niet voor de eerste keer in oestrus gegaan en is dan ook nog niet gecastreerd.

BESPREKING

Aangezien puppyvaginitis een relatief zeldzame aandoening is en in de meeste gevallen uit zichzelf verdwijnt (Sant' Anna et al., 2012), is er naar deze aandoening nog niet veel onderzoek gedaan. Voor de eigenaars betreft het hier echter een vervelend probleem dat vaak tot frustraties leidt. Er is geen eenduidige behandeling en vaak kan men enkel afwachten tot de uitvloeit uit zichzelf ophoudt. In het geval van Luna was er een zeer ernstige, purulente uitvloeit waardoor de eigenaars en de eigen dierenarts verder onderzoek nodig achtten om andere oorzaken van purulente uitvloeit zoals anatomische afwijkingen of een vreemd voorwerp uit te sluiten (Feldman en Nelson, 2004).

Voordien had de eigen dierenarts Luna reeds behandeld met antibiotica, dit kan enigszins begrepen worden gezien de aandoening zich zo ernstig presenteerde. Hierbij was het wel beter geweest om eerst een bacteriële cultuur en antibiogram aan te leggen, aangezien het gebruik van antibiotica bij puppyvaginitis enkel geïndiceerd is bij een sterk positieve cultuur (Kustritz, 2008a). Men moet er ook steeds rekening mee houden dat het gebruik van antibiotica de normale flora kan aantasten en dit zeker bij zeer jonge pups niet zonder gevaar is (Tilley en Smith, 2007). Volgens het AMCRA kiest men bij puppyvaginitis waarbij geen bacteriële cultuur is aangelegd in de eerste plaats best voor Cefalexine en pas in tweede instantie voor Amoxicilline. Volgens Kustritz (2009), kiest men in het geval van een empirische behandeling echter beter voor Amoxicilline-Clavulaanzuur, daar dit tegen 91 tot 100 procent van de bacteriën die frequent voorkomen bij vaginitis werkzaam is.

De dierenarts behandelde Luna ook met Prepusol®, een chloorhexidine spoeling. Dit wordt in de literatuur niet unaniem aangeraden en is niet de meest eenvoudige behandeling om door de eigenaars toegediend te worden. Prepusol® wordt vooral gebruikt als voorhuidreiniger bij de reu, waardoor de werking bij puppyvaginitis niet bewezen is. Toen Luna op de faculteit gediagnosticeerd werd met puppyvaginitis, werd ze niet verder behandeld. Eventueel kon men haar Diethylstilbestrol (DES) toegediend hebben om de oestrus te induceren (Tilley en Smith, 2007). Dit werd gezien haar jonge leeftijd, het twijfelachtig effect en de vele bijwerkingen van oestrogenen niet gedaan (Sant' Anna et al., 2012; Van Soom, 2013- 2014). Een andere mogelijkheid was het topicaal gebruik van oestrogeen bevattende crèmes die in bepaalde gevallen de vaginitis kunnen verminderen (England, 2013; Van Soom, 2013-2014). Hierbij zou men echter weer moeilijkheden kunnen ondervinden bij het aanbrengen en ook deze behandeling is vaak niet effectief.

De eigenaars van Luna wachten de eerste loopsheid af om haar vervolgens te laten castreren, dit om chronische vaginitis ten gevolge van een immature vulva te voorkomen (Kustritz, 2007). De meningen hierover in de literatuur zijn echter verdeeld en castratie na de eerste oestrus verhoogt de kans op mammatumoren. Een teefje gecastreerd na de eerste oestrus heeft 8% kans op mammatumoren in vergelijking met 0.5% voor de eerste loopsheid (Schneider et al., 1969). Door de grotere kans op mammatumoren en het onzekere effect op chronische vaginitis, nemen de eigenaars een potentieel risico door het uitstellen van de ovario(hyster)ectomie. Verder onderzoek naar de relatie tussen juveniele vaginitis en de oestrische cyclus/castratie is nodig om betere inzichten te krijgen omtrent dit thema (Kustritz, 2008a).

Verder onderzoek naar etiologie, pathofysiologie en behandeling van juveniele vaginitis zijn zeker nog nodig, opdat dierenartsen een betere kijk zouden krijgen op de aandoening en een meer wetenschappelijk onderbouwde therapie zouden kunnen instellen.

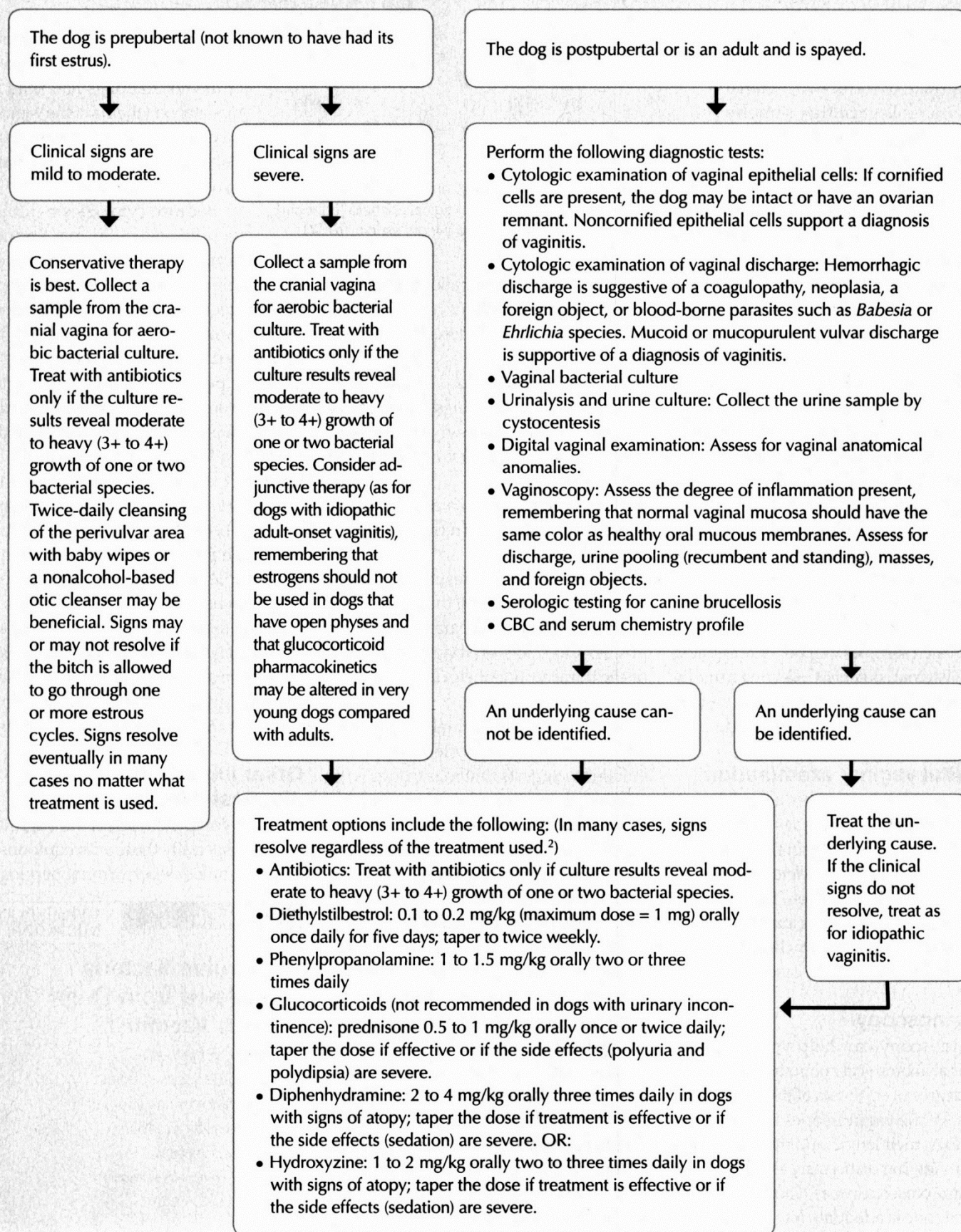
REFERENTIELIJST

- Barner D. (2008). Vaginopathien bei der hündin. Doctoral thesis, Berlijn.
- Christiansen Ib.J. (1984). Reproduction in the dog and cat. Bailliere Tindall, London, p.71-72.
- Crawford J.T. and Adams W.M. (2002). Influence of vestibulovaginal stenosis, pelvic bladder, and recessed vulva on response to treatment for clinical signs of lower urinary tract disease in dogs: 38 cases (1990–1999). Journal of the american veterinary medical association, 221, 7, p. 995-999.
- Davidson A.P. (2005). Novel insemination and obstetrical tools for small animal reproduction. Voordracht: “American Kennel Club and Canine Health Foundation Breeders’ Symposium”, Davis, 21 en 22 mei 2005.
- England G.C.W. (2013). Abnormalities of the female. In: Dog breeding, whelping and puppy care. First edition, Wiley-Blackwell, West Sussex, p.163-164; 280; 294.
- Ettinger Stephen J., Feldman Edward C. (2010). Vaginal abnormalities. In: Textbook of veterinary internal medicine. 7th edition, Elsevier.
- Feldman E.C. en Nelson R.W. (2004). Vaginal defects, vaginitis, and vaginal infection. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. Saunders, Philadelphia, p. 911.
- Hammel S.P., Bjorling D.E. (2002). Results of vulvoplasty for treatment of recessed vulva in dogs. Journal of the american animal hospital association 38, 1, p. 79-83.
- Hosgood G., Hoskins J.D., Davidson J.R., Smith J.A. (1998). Urogenital disorders. In: Small animal paediatric medicine and surgery. Butterworth-Heinemann, Oxford, p.189.
- Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S. (2001). Disorders of the canine vagina, vestibule, and vulva. In: Canine and feline theriogenology, Saunders, Philadelphia, p. 228-233.
- Kustritz M.V.R. (2007). Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. Journal of the american veterinary medical association, 231, 11, p. 1665-1675.
- Kustritz M.V.R. (2008a). Vaginitis in dogs: A simple approach to a complex condition. Veterinary medicine 103, p.562-567.
- Kustritz M.V.R. (2008b). Vaginal cytology: its value in detecting the cause of vulvar discharge. Veterinary medicine 103, 7, p. 358.
- Kustritz M.V.R. (2009). Clinical canine and feline reproduction: evidence-based answers. Wiley-Blackwell, p.19-20; p. 133-134.
- Munnich A., Grussel T., Oelzner J., Walter J. (1999). Investigations to the incidence of vaginal diseases in the bitch. Kleintierpraxis 44, p. 831.
- Nelson R.W., Couto C.G. (2009). Disorders of the vagina and uterus. In: Small animal internal medicine, fourth edition, Mo. by Mosby/Elsevier, St. Louis, p. 915-917.
- Peter A.T. (2001). The reproductive system. In: Hoskins J.D. (Editor) Veterinary pediatrics dogs and cats from birth to six months, Saunders, Philadelphia, p. 471-473.
- Purswell B.J. (2000). Vaginal disorders. In: Ettinger J.S. and Feldman E.C. (Editors) The textbook of veterinary internal medicine, 6th edition, Mosby Elsevier, p. 911-916.

- Purswell B.J. (2003). Vaginal disorders. In: Kustritz M.V.R. (Editor) Small animal theriogenology, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, p. 405-409.
- Sant' Anna M.C., Fabretti A.K., Martins M.I.M. (2012). Clinical approach to canine vaginitis. Semina: Ciências Agrárias 33, p. 1543-1554.
- Schafer-Somi S., Konig G., Aurich J.E. (2003). Juvenile and prepubertal neutering of dogs and cats. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 90, p.160-168.
- Schneider R., Dorn C.R., Taylor D.O.N. (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. Journal of the national cancer institute 43, 1249-1261.
- Simon M.S., William B.J., Kannan T.A. (2012). "Innie vulva and associated puppy vaginitis – a report of five cases. Intas polivet 13, p. 132-133.
- Tilley L.P., Smith F.W.K. Jr. (2007). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline. First Edition, Blackwell, Ames, Iowa.
- Ucar M., Cingi C.C., Civelek T. (2011). A new curative approach to puppy vaginitis. YYU Veteriner Fakultesi Dergisi 22 (1), p.65.
- Van Soom A. (2013-2014). Aanvullingen in de voortplanting en verloskunde van de gezelschapsdieren. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke, p. 70-78; p. 88.
- Wydooghe E., Van Soom A., Rijsselaere T.(2013). Vaginale cytologie bij de teef: een miskende techniek? Vlaams diergeneeskundig tijdschrift, 82, p.363-369.

Figure 1

Diagnosing and Treating Canine Vaginitis



UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

Secundaire anoestrus bij een Engelse Springer Spaniël

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Prof. Dr. A. Van Soom
Dr. T. Rijsselaere

Klinische casusbespreking
in het kader van de Masterproef

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden. Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014 - 2015

Secundaire anoestrus bij een Engelse Springer Spaniël

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Prof. Dr. A. Van Soom
Dr. T. Rijsselaere

Klinische casusbespreking
in het kader van de Masterproef

VOORWOORD

Graag wil ik iedereen bedanken die mij geholpen heeft bij het maken van deze klinische casusbespreking. In de eerste plaats mijn promotor Prof. dr. A. Van Soom voor de goede begeleiding. Daarnaast ook mijn medepromotor Dr. T. Rijsselaere voor het nalezen en verbeteren van dit werk. Als laatste wil ik ook mijn ouders bedanken voor de mogelijkheden die ze mij gegeven hebben en de onvoorwaardelijke steun de voorbije 6 jaren.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting.....	p.1
Inleiding.....	p.2
1. Literatuurstudie.....	p.3
1.1. De normale cyclus.....	p.3
1.2. Secundaire anoestrus.....	p.5
1.2.1. Etiologie.....	p.5
1.2.1.1. Stille loopsheid.....	p.5
1.2.1.2. Medicatie.....	p.6
1.2.1.3. Stress.....	p.6
1.2.1.4. Management.....	p.6
1.2.1.5. Metabole problemen.....	p.7
1.2.1.5.1. Hypothyroïdie.....	p.7
1.2.1.5.2. Cushing.....	p.8
1.2.1.6. Luteale ovariële cysten.....	p.8
1.2.1.7. Niet functionele ovariële cysten.....	p.9
1.2.1.8. Prematuur ovarieel falen.....	p.9
1.2.1.9. Immuungemedieerde oöphoritis.....	p.10
1.2.2. Diagnose.....	p.10
1.2.3. Behandeling.....	p.12
1.2.3.1. Algemeen.....	p.12
1.2.3.2. Oestrogenen.....	p.12
1.2.3.3. Gonadotrofines.....	p.12
1.2.3.4. GnRH agonisten.....	p.13
1.2.3.5. Ergolinederivaten.....	p.14
2. Casus.....	p.17
2.1. Signalement.....	p.17
2.2. Anamnese.....	p.17
2.3. Differentiaaldiagnose.....	p.17
2.4. Diagnose.....	p.17
2.5. Behandeling	p.18
2.6. Opvolging.....	p.18
Bespreking.....	p.19
Referentielijst.....	p.21

SAMENVATTING

In deze masterproef wordt Soda, een Engelse Springer Spaniël van 8 jaar oud besproken. Soda is reeds anderhalf jaar niet meer loops gezien door de eigenaar en werd daarom op de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke aangeboden. Soda is een jachthond en wordt samen met 9 andere honden gehuisvest in een kennel. Vijf andere teefjes zijn ook reeds langere tijd niet meer loops gezien. Om een onderscheid te maken tussen een stille loopsheid en secundaire anoestrus werd het plasmaprogesteergehalte bepaald waaruit bleek dat Soda in anoestrus was op het moment van de consultatie. Er wordt gesproken van secundaire anoestrus wanneer een teef de afgelopen 10 tot 18 maanden niet meer in oestrus is gezien, wat bij Soda blijkbaar het geval was. Verschillende oorzaken kunnen aan de basis liggen van dit probleem. Enkele veel voorkomende oorzaken zijn stress, (verkeerd of te weinig) voedsel, managementproblemen, medicatie en metabole problemen zoals hypothyroïdie en de ziekte van cushing. Wanneer er geen onderliggend probleem gevonden wordt, kan men de oestrus farmacologisch proberen induceren. Hierbij zijn de ergolinederivaten en meer specifiek bromocryptine en cabergoline het meest aangeraden. De eigenaar had voordien echter reeds geprobeerd om de oestrus te induceren bij Soda d.m.v. Galastop® (cabergoline), maar dit bleek echter geen effect te hebben. Omdat er bij Soda geen onderliggende aandoening kon gevonden worden, werd er aangeraden om meer voedsel te geven in combinatie met voedingssupplementen in de hoop dat ze hierdoor alsnog spontaan loops zou worden. Indien dit niet het geval zou zijn, wordt er aangeraden om de oestrus nogmaals te proberen induceren.

Kernwoorden: Cyclus - Teef – Anoestrus - Oestrusinductie

INLEIDING

Teven die de laatste 12 maanden niet in oestrus zijn gezien, kan men indelen in 2 groepen namelijk teven met primaire en secundaire anoestrus. Men spreekt van primaire anoestrus als een teef op tweejarige leeftijd nog niet loops is geworden. De oorzaken hiervan zijn grotendeels gelijklopend met deze bij secundaire anoestrus met als grote verschil dat ook congenitale aandoeningen hierbij voorkomen. Voorbeelden zijn interseksten en ovariële hypoplasie of aplasie. Secundaire anoestrus wordt gedefinieerd als een aandoening waarbij een teef reeds 10 tot 18 maanden niet meer in oestrus is gezien, maar voordien reeds één of meerdere normale cycli heeft doorlopen. Het niet opmerken van de oestrus door de eigenaar, ook wel stille loopsheid genoemd, komt echter frequenter voor dan secundaire anoestrus. In eerste instantie zal het dus belangrijk zijn om deze twee oorzaken van elkaar te onderscheiden (Grundy et al., 2002; Wilborn en Maxwell, 2012).

Secundaire anoestrus en voortplantingsproblemen in het algemeen kunnen zeer frustrerend zijn, zowel voor de eigenaar als voor de dierenarts. Het missen van één cyclus kan namelijk grote gevolgen hebben, daar er telkens opnieuw 5 tot 10 maanden gewacht moet worden tot de volgende oestrus en dus de volgende kans op een mogelijke bevruchting (Wilborn en Maxwell, 2012). Voor de fokker betekent dit zowel een economisch- als een tijdverlies (Rijsselaere et al., 2003). Hierdoor is het van belang een beter inzicht te krijgen in enerzijds de mogelijke oorzaken van deze aandoening en anderzijds de vooropgestelde behandelingen.

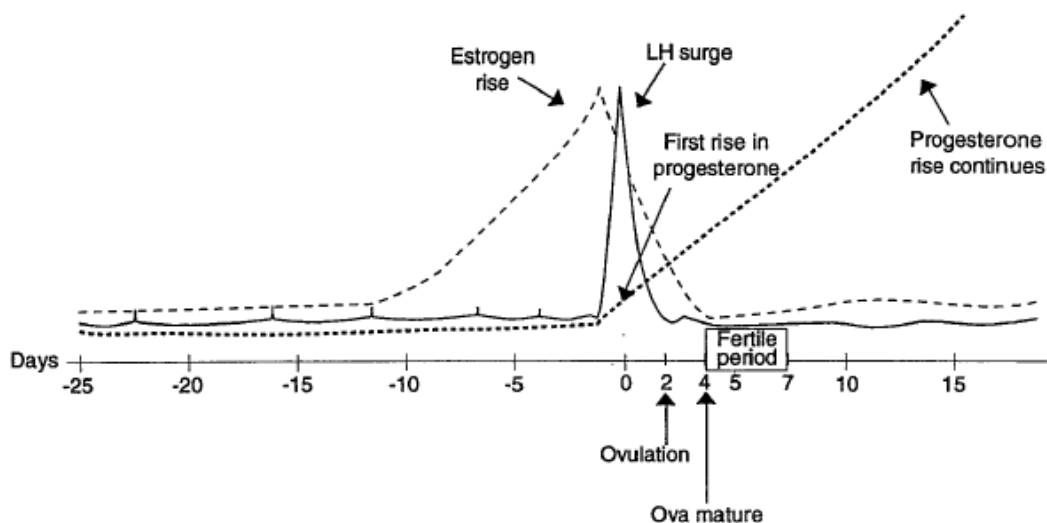
In deze literatuurstudie zal dieper ingegaan worden op secundaire anoestrus. Eerst zal de normale cyclus van de teef bondig besproken worden, zodat het probleem beter gesitueerd kan worden. Vervolgens zullen etiologie, diagnose en behandeling van secundaire anoestrus uitgebreid aan bod komen.

1. LITERATUURSTUDIE

1.1. DE NORMALE CYCLUS

De gedomesticeerde hond behoort tot de mono-oestrische species. Ze hebben echter meestal 2 oestrische cycli per voortplantingsseizoen die bovendien niet seizoensgebonden zijn. De ovulatie gebeurt spontaan, waarna een verplichte luteale fase volgt die net iets langer duurt (ongeveer 5 dagen) bij niet-drachtige dieren in vergelijking met drachtige dieren. Hierna volgt de anoestrus voor de volgende oestrus zich aandient (Concannon, 2011).

De cyclus van een teef bestaat uit 4 fasen: de pro-oestrus, oestrus, metoestrus en anoestrus. De normale pro-oestrus bedraagt 5 tot 10 dagen, maar een range van 2 tot 22 dagen is mogelijk. Endocrinologisch wordt deze fase gekarakteriseerd door een stijging van het oestrogeengehalte. De lengte van de oestrus is normaal gezien 5 tot 15 dagen. De oestrus start op het moment van de LH-piek, welke 36 tot 48 uur voor de ovulatie optreedt. In uitzonderlijke gevallen kan de ovulatie 2 tot 3 dagen voor of 4 tot 5 dagen na de LH piek optreden. Na de ovulatie moeten de oöcyten nog twee tot drie dagen rijpen voor ze klaar zijn voor de bevruchting. Tijdens de oestrus zal het progesteronegehalte gestaag toenemen en het oestrogeengehalte afnemen (Fig. 1) (Goodman, 2002; Okkens et al., 1992).



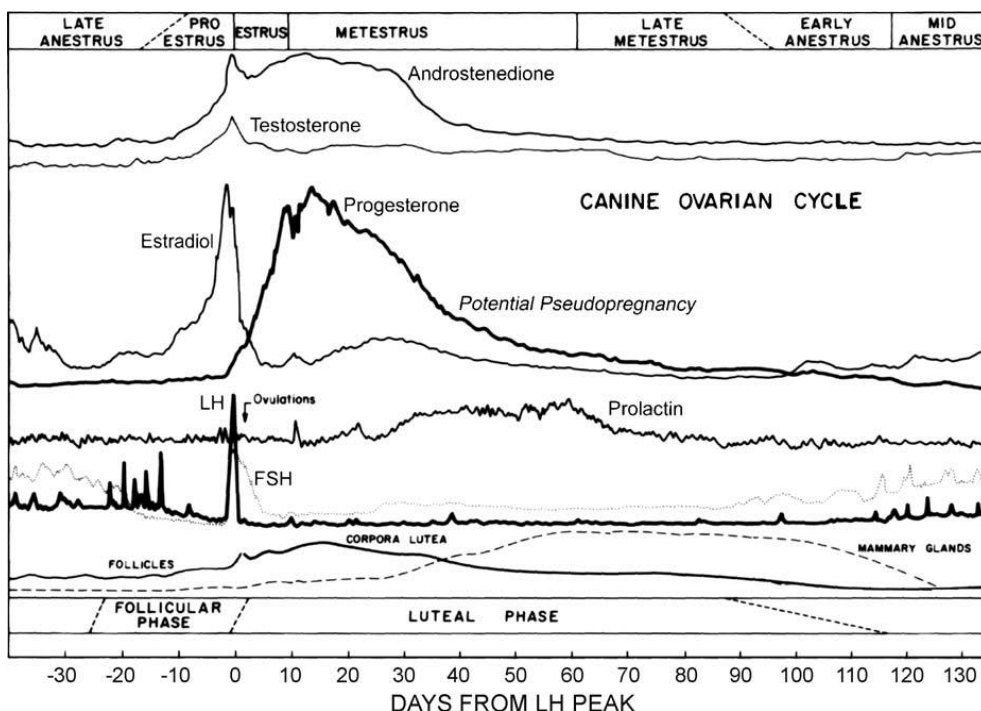
Figuur 1: De normale cyclus bij de hond waarbij het verloop van de oestrogeen-, LH- en progesteronconcentratie wordt geïllustreerd (Goodman, 2002).

De interoestrusperiode is variabel maar bedraagt gemiddeld 5 tot 8 maanden en bestaat uit de metoestrus (45-60 dagen) en de anoestrus (90-150 dagen). Rasverschillen worden echter waargenomen en grote rassen lijken kortere interoestrusintervallen te hebben dan kleine rassen (Davidson, 2006). Zo zal de interoestrusfase bij een Collie gemiddeld 36 weken duren en bij een Duitse herder 20 tot 22 weken. Bepaalde hondenrassen zoals de Tibetaanse Mastiff, de Saarloos Wolfshond en de Basenji hebben maar één oestruscyclus per jaar. Daarnaast ziet men ook binnen rassen verschillen in tijdsduur wat wijst op een genetische basis (Okkens en Kooistra, 2006). Wanneer teven ouder worden, zullen de cyclussen afnemen in regelmaat en frequentie. Vanaf de leeftijd van 8

jaar zullen de interoestrusintervallen verlengen. Zo zal een interval van 10 tot 12 maanden bij deze leeftijdscategorie niet verontrustend zijn maar bij jongere teven wel (Wilborn en Maxwell, 2012; Feldman en Nelson, 2004; Okkens et al., 1992).

De anoestrus is noodzakelijk opdat de uterus zou kunnen herstellen na 2 maanden onder invloed van progesteron gestaan te hebben. Hierdoor kan een te korte anoestrus tot infertiliteit leiden (Davidson, 2006). Het exacte begin van de anoestrus is afhankelijk van welke criteria gebruikt worden om het einde van de luteale fase aan te duiden. De meest voor de hand liggende benadering hiervoor is het moment waarop de plasmaprogeesteronconcentratie voor de eerste maal onder de 1-2 ng/ml duikt (Okkens en Kooistra, 2006). De anoestrus moet minstens 7 weken duren, maar duurt gemiddeld 18-20 weken. Het endometrium zou hersteld zijn na 120-130 dagen. De apoptose index en het percentage gedegeneerde, epitheliale cellen zijn hoog tijdens de mid-luteale fase, laag tijdens het begin van de anoestrus en afwezig tijdens de late anoestrus (Concannon, 2011).

De manier waarop de anoestrus beëindigd wordt, is niet volledig duidelijk. Zowel een gestegen afgifte van GnRH door de hypothalamus als een gestegen gevoeligheid van de hypofyse voor dit hormoon worden waargenomen (Rijsselaere et al., 2003). Ook de stijging van oestradiol en de daling van prolactine kunnen aan de basis hiervan liggen. Dopamine verhindert prolactinesecretie en het prolactinegehalte in het bloed daalt van de late metoestrus naar de late anoestrus. FSH en LH zijn 2 hormonen die belangrijk zijn voor de folliculogenese tijdens de pro-oestrus. De concentraties van FSH zijn tijdens de anoestrus relatief hoog en deze van LH relatief laag in vergelijking met de gemiddelde concentraties van deze hormonen tijdens de oestruscyclus. De lage concentratie van LH zou te wijten zijn aan de lage secretie tijdens de anoestrus. Zowel de secretie van LH als van FSH stijgt naar het einde van de anoestrus met hogere concentraties tot gevolg (Fig. 2) (Verstegen et al., 1997). Daarenboven zou er een verhoogde respons van de ovaria op gonadotrofines zijn naar het einde van de anoestrus (Rijsselaere et al., 2003).

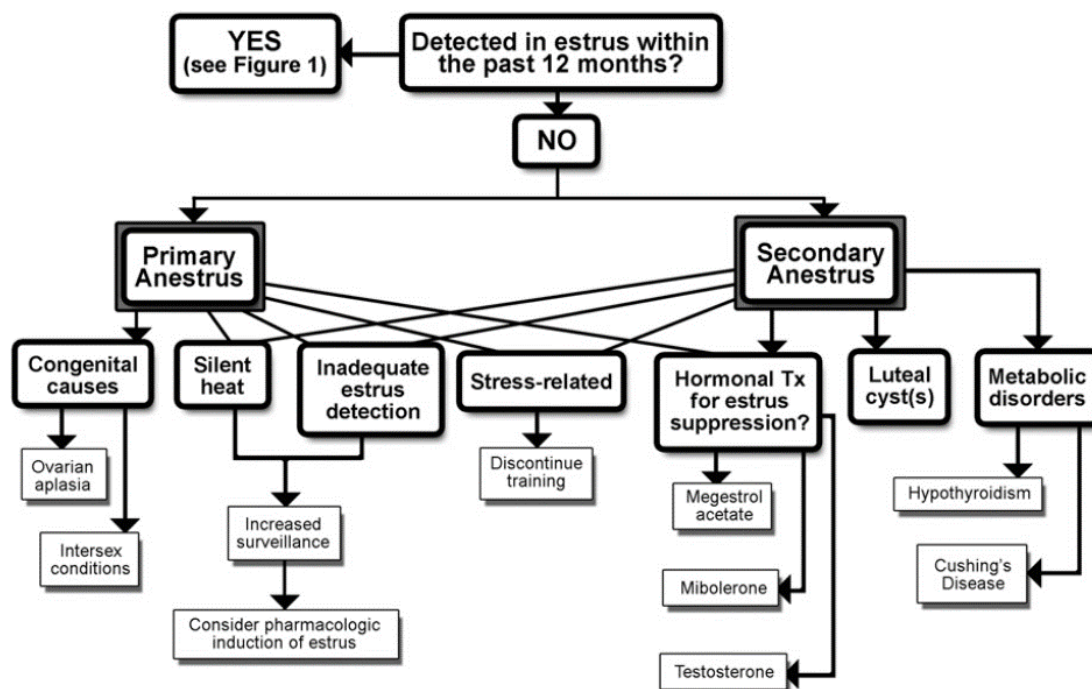


Figuur 2: Hormonale veranderingen tijdens de verschillende cyclusstadia bij de hond (Concannon, 2011).

1.2. SECUNDAIRE ANOESTRUS

1.2.1. ETIOLOGIE

Er wordt van secundaire anoestrus gesproken wanneer een teef voordien reeds één of meerdere normale cycli heeft doorlopen, maar niet meer loops is gezien de laatste 10 tot 18 maanden of een interval heeft dat langer duurt dan tweemaal het normale interoestrusinterval. Het feit dat er reeds normale cycli zijn geweest, sluit de mogelijkheid van een congenitale aandoening definitief uit. Het niet opmerken van de oestrus door de eigenaar komt echter frequenter voor dan secundaire anoestrus, daarom is het belangrijk van eerst de optie van een stille loopsheid uit te sluiten (Fig. 3) (Wilborn en Maxwell, 2012).



Figuur 3: Klinische benadering van een acyclische teef (Wilborn en Maxwell, 2012).

1.2.1.1. STILLE LOOPSHEID

Men spreekt van een stille loopsheid als de teef slechts beperkte tot geen tekenen van loopsheid vertoont, waardoor het voor de eigenaar bijzonder moeilijk is om deze te detecteren en de indruk gewekt wordt dat de teef gedurende een verlengde periode in anoestrus is. Hierbij kan men de eigenaar aanraden om tweemaal per week de vulva met een wit papier af te vegen om zo subtiele uitvloeit van serohemorragisch vocht te detecteren. Dit is vooral nuttig bij teven die gehouden worden in kennels en waar de bloederige uitvloeit niet gemakkelijk terug te vinden is op de vloer. Een andere mogelijkheid bestaat erin om een teefje met stille loopsheden naast een ander loops teefje te plaatsen in de kennel. Teven die samen gehuisvest zijn, hebben namelijk de neiging om tegelijkertijd in oestrus te gaan, wat het dormitory effect wordt genoemd (Wilborn en Maxwell, 2012). Er wordt aangenomen dat dit fenomeen gemedieerd wordt door feromonen, maar het exacte mechanisme dat voor een toename van de GnRH-secretie zorgt, is nog niet gekend (Kutzler, 2007). Daarnaast kunnen de

progesteronwaarden maandelijks gemeten worden om na te gaan of de teef al dan niet in oestrus is geweest. Gestegen progesteronwaarden bij een teefje dat niet loops is gezien, wijzen op een stille oestrus. Men kan er dan van uitgaan dat ze 4 tot 6 maanden later waarschijnlijk terug in oestrus zal gaan en ze op dat ogenblik extra opvolgen. Een andere mogelijkheid bestaat erin om de eigenaar wekelijks een vaginale cytologie te laten nemen. De afwezigheid van superficiële cellen in combinatie met serum progesteronwaarden onder de 1-2 ng/ml gedurende een periode van meer dan 12 maand, bevestigt een verlengde anoestrus (Grundy et al., 2002; Wilborn en Maxwell, 2012).

1.2.1.2. MEDICATIE

Alle (farmacologische) producten die een glucocorticoïd, oestrogeen, progestageen of androgeen effect hebben, kunnen via een negatief feedbackmechanisme op de hypofyse een daling van het serumgonadotrofinegehalte veroorzaken (Grundy et al., 2002). Daarom is het aangeraden om elke steroïdale therapie stop te zetten bij teven met een verlengde anoestrus (Davidson, 2006). Vooral medicatie voor oestrussuppressie (progestagenen) wordt frequent gebruikt bij sport- en jachthonden en is dan ook een belangrijke reden van verlengde anoestrus. Na stopzetting van deze therapie zal het tussen de 2 weken en 12 maanden duren voor de teef terug loops wordt. Hoewel dit om een redelijk lange tijdspanne kan gaan, wordt er toch aangeraden om de volgende loopsheid geduldig af te wachten en geen medicatie te gebruiken om de teef terug in oestrus te laten gaan (Wilborn en Maxwell, 2012).

1.2.1.3. STRESS

Stress kan zorgen voor een onderbreking van de hypothalamo-hypofysaire-gonadale as, waardoor de teef niet meer zal cycleren. Onder invloed van stress worden er glucocorticoïden vrijgesteld, welke de vrijstelling van gonadotrofines, zoals LH, onderdrukken en waardoor er geen ovulatie kan optreden. Dit wordt onder andere beschreven bij teven die zware sportprestaties moeten doen en wordt vermoedelijk veroorzaakt door de combinatie van enerzijds de lage body condition score en anderzijds de hoge cortisolgehaltes. Het kan dus nuttig zijn om in de anamnese te vragen naar veranderingen in het management van de kennel of het huishouden sinds de teef het laatst een cyclus heeft doorgemaakt. Indien het om sportdieren gaat, kan de eigenaar de stress proberen beperken door te stoppen met trainen tot de teef loops is (Wilborn en Maxwell, 2012).

1.2.1.4. MANAGEMENT

Slechte omgevingsomstandigheden kunnen leiden tot een verlengde anoestrus. Weinig licht, slechte voederkwaliteit, te weinig voeder en een groot aantal dieren die samen gehuisvest worden, zijn factoren die beschreven worden als mogelijke oorzaken van een verlengde anoestrus (Fontbonne, 2011). Daarnaast kan ook een slechte voedersamenstelling de vruchtbaarheid beïnvloeden. Er is aangetoond dat vitamine E deficiëntie bij honden kan leiden tot allerlei voortplantingsproblemen. Suppleteren van antioxidanten (zoals vit. E) kan dus zeker een positieve invloed hebben op de cyclus van de teef. Daarnaast kan een tekort aan onverzadigde vetzuren (linoleenzuur) eveneens een gedaalde vruchtbaarheid bij de teef veroorzaken. Hiervoor wordt er vaak gebruik gemaakt van

zalmolie gezien dit een hoge concentratie aan onverzadigde vetzuren bevat en hierdoor de vruchtbaarheid positief kan beïnvloeden (Wills en Simpson, 1994). Ook een slechte lichaamsconditie en systemische ziekten kunnen geassocieerd zijn met een verlengde anoestrus. Dit wordt meestal snel duidelijk op lichamelijk onderzoek (England en Von Heimendahl, 2013).

1.2.1.5. METABOLE PROBLEMEN

1.2.1.5.1. HYPOTHYROIDIE

Hypothyroïdie wordt reeds jaren aangeduid als een mogelijke oorzaak van gedaalde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid zowel bij de teef als bij de reu van voornamelijk grote hondenrassen. Bij de teef zou hypothyroïdie leiden tot een verstoorde oestruscyclus met verlengde anoestrus. Anderzijds zou het ook de oorzaak zijn van recidiverende schijndracht, abortus en doodgeboorte (Johnston et al., 2001). De relatie tussen hypothyroïdie en voortplantingsproblemen bij de teef wordt vaak vermeld in de literatuur maar is echter nooit bewezen (Segalini et al., 2009). In de literatuur zijn er dan ook veel tegenstrijdigheden te vinden omtrent dit onderwerp.

Een studie van Segalini et al. (2009) bij 5 gepredisponeerde rassen kon geen verschil in thyroxine (T4) concentratie aantonen tussen normale en hypofertiele honden. De resultaten waren echter niet statistisch significant onder andere door het laag aantal dieren. Een studie van Beale et al. (1992) kon eveneens geen verband aantonen tussen hypothyroïdie en sub- of infertiliteit bij 36 Greyhounds. Ook een studie uit 2007 van Panciera et al. slaagde er niet in om hypothyroïdie en verminderde fertiliteit bij de teef met elkaar te linken. Een mogelijke verklaring hiervoor zou zijn dat de periode waarin de teven hypothyroïd werden gemaakt te kort zou zijn om reproductiestoornissen te veroorzaken. Daarnaast kan men bij experimenteel geïnduceerde hypothyroïdie onmogelijk de immuungemedieerde natuur van de aandoening nabootsen die toch bij 50% van de aangetaste teven voorkomt (Panciera et al., 2007). Het is vooral in oudere studies dat er wel een verband werd gevonden. Zo werd in een studie uit 1987 bij een groep barzoiteven met hypothyroïdie infertiliteit, verlengde interoestrusintervallen, abortus en doodgeboorte beschreven (Johnson et al., 1987).

Bij de teef zal hypothyroïdie vaak een primair probleem zijn. De meest voorkomende aandoening hierbij is lymfocyttaire thyroïditis, welke resulteert in atrofie van de schildklier (Grundy et al., 2002). Teven met hypothyroïdie zijn sloom, lethargisch, hebben weinig eetlust, maar komen toch bij in gewicht. Vaak zijn er ook dermatologische afwijkingen zoals een slecht haarkleed, pyoderma, seborroe en bilateraal symmetrische alopecie aanwezig. Op bloedonderzoek ziet men frequent een niet-regeneratieve anemie, trombocytose en hypercholesterolemie (Feldman en Nelson, 2004). Hypothyroïdie wordt gediagnosticeerd op basis van serumconcentraties van totaal T4, die onder de referentiewaarden liggen en serumconcentraties thyroïd stimulerend hormoon (TSH) die boven de referentiewaarden liggen (Johnson, 2002). Wanneer hypothyroïde teven adequaat behandeld worden, gaan ze ten laatste 6 maanden nadat ze euthyroid werden opnieuw in oestrus gaan (Davidson, 2006).

1.2.1.5.2. CUSHING

Hypercortisolisme (syndroom van Cushing) wordt eveneens beschreven als oorzaak van verlengde anoestrus bij de teef. Deze aandoening veroorzaakt een overproductie aan glucocorticoïden. Algemeen kunnen er 2 grote groepen onderscheiden worden. De ACTH-afhankelijke vorm of hypofyse-afhankelijke vorm komt in 85% van de gevallen voor en de ACTH onafhankelijke vorm of bijnierschors-afhankelijke vorm die slechts in 15% van de gevallen voorkomt. Het syndroom van Cushing komt vooral voor bij middelbare tot oudere dieren en de meest typische symptomen zijn polyurie/polydipsie, polyfagie, abdominale distentie, spieratrofie, lethargie en huidveranderingen (Daminet, 2013-2014).

De anoestrus wordt veroorzaakt door een toegenomen aantal glucocorticoïden die via een negatief feedbackmechanisme de vrijstelling van gonadotrofines onderdrukken. Op deze manier is er minder vrijgave van LH en zal de teef dus niet in oestrus gaan (Okkens et al., 1992). In een studie van Reimers (1983) hadden meer dan 75% van de aangetaste teven problemen met hun cyclus. Bij hypofyse afhankelijk hypercortisolisme zal er ook hyperprolactinemie aanwezig zijn, wat de ovariële functie van teven onderdrukt. Door de abnormale werking van de bijnier bij de ziekte van Cushing zal er eveneens een overmaat aan androgenen geproduceerd worden. Teven kunnen hierdoor masculinisatie ondergaan. Een klein aantal teven met de ziekte van Cushing zal een hypertrofische clitoris krijgen (Feldman en Nelson, 2004).

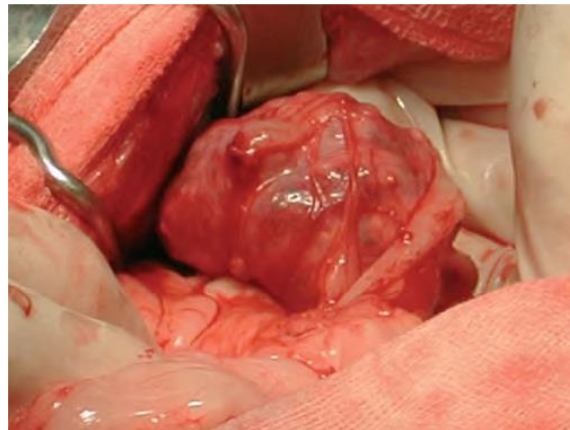
De diagnose van Cushing kan op verschillende manieren gebeuren. Tegenwoordig maakt men vooral gebruik van een lage dosis dexamethasone suppressietest, hierbij wordt de gevoeligheid van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras getest op de suppressieve effecten van een lage dosis glucocorticoïden (Daminet, 2013-2014).

1.2.1.6. LUTEALE OVARIELE CYSTEN

Luteale cysten worden na de ovulatie gevormd zoals normale corpora lutea, maar gaan op het einde van de metoestrus niet regresseren. Bij een onderzoek van Dow (1960) met 400 teven, aangeboden voor autopsie, werden er bij 9 teven luteale cysten teruggevonden (2%). Hieruit blijkt dus dat het een eerder zeldzaam voorkomende aandoening is. Ze wordt vooral gezien bij oudere teven en kan geassocieerd zijn met persisterende, hemorragische, vulvaire uitvloeit of pyometra. In de meeste gevallen zullen deze cysten echter asymptomatisch zijn (England et al., 2003).

Luteale cysten secreteren progesteron en kunnen hierdoor de teef gedurende meerdere maanden in anoestrus laten gaan. Progesteron zorgt voor een negatieve feedback ter hoogte van de hypothalamo-hypofysaire as, waardoor ook de stimulatie van de ovaria in het gedrang komt. Luteale cysten kunnen op één of beide ovaria voorkomen en er kunnen ook meerdere cysten op een ovarium aanwezig zijn (Fig. 4). Ze zijn op abdominale echografie zichtbaar als structuren met een hypo-echogene inhoud en hebben vaak een dikkere wand dan folliculaire cysten. Een onderscheid maken tussen ovariële cysten en corpora lutea of ovariumtumoren is niet steeds eenvoudig. Men kan ook veranderingen zien aan de wand van de uterus ten gevolge van de langdurige progesteroninvloed. De

aanwezigheid van een luteale cyste kan bevestigd worden door een verhoging van het progesteron ($>2\text{ng/ml}$) gedurende een langere periode dan de normale metoestrus (65 dagen). Radiografie is zelden diagnostisch daar het relatief kleine structuren betreft (Davidson, 2006; Davidson en Baker, 2009; Wilborn en Maxwell, 2012). Voor de behandeling kan men gebruik maken van prostaglandines ($\text{PGF}_{2\alpha}$), maar dit leidt meestal slechts tot een kortstondige daling van het serumprogesterongehalte, wat duidt op een partiële luteolyse. Een meer aangewezen behandeling is het chirurgisch verwijderen van de cysten, waarna deze histologisch onderzocht kunnen worden. Vaak zal dit technisch te moeilijk zijn, waardoor een ovariëctomie geïndiceerd is. Vervolgens is het aangeraden een biopsie te nemen van de baarmoeder om de aanwezigheid en uitgebreidheid van een cysteuze endometriumhyperplasie (CEH) na te gaan, daar deze de fertiliteit van de teef kan beïnvloeden. Cysteuze endometriumhyperplasie is een aandoening die na het verwijderen van de cysten deels spontaan kan regresseren (Davidson, 2006; Wilborn en Maxwell, 2012).



Figuur 4: Multipele ovariële cysten op het ovarium van een teef (Davidson, 2006).

1.2.1.7. NIET FUNCTIONELE OVARIËLE CYSTEN

Deze cysten kunnen verlengde anoestrus veroorzaken door hun massa-effect. Voorbeelden hiervan zijn *rete ovarii* cysten en cysten uitgaande van epitheliale structuren onder het oppervlak van het ovarium. Hierbij zal men geen stijging van de plasmawaarden van oestrogeen of progesteron waarnemen, maar ze kunnen wel andere steroïden produceren zonder systemische effecten. Deze cysten kunnen vermoed worden op basis van echografie, maar de uiteindelijke diagnose wordt gesteld door histologisch onderzoek van het chirurgisch verwijderd weefsel (Davidson, 2006).

1.2.1.8. PREMATUUR OVARIEEL FALEN

Hoewel het tijdstip waarop de ovaria van een teef niet meer functioneel zijn niet exact bekend is, gaat men ervan uit dat de functie minstens gewaarborgd blijft tot de leeftijd van 7 à 10 jaar. Wanneer een teef voor deze leeftijd geen functionele ovaria meer heeft, spreekt men van prematuur ovarieel falen. Een verlengde anoestrus ten gevolge van deze aandoening kan aangetoond worden door sterk verhoogde FSH- en LH-concentraties in het bloed. Deze stijging toont aan dat er geen negatieve feedback is naar de hypothalamus en hypofyse (Davidson, 2006).

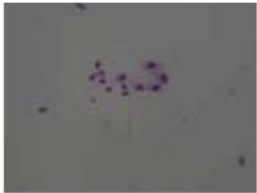
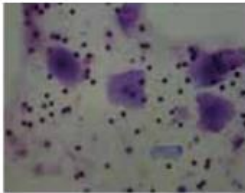
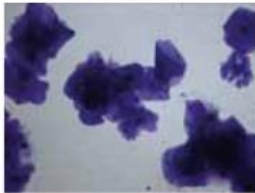
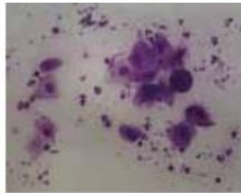
1.2.1.9. IMMUUNGEMEDIEERDE OOPHORITIS

Deze aandoening is uiterst zeldzaam, maar kan de oorzaak zijn van een verlengde anoestrus bij de teef. Op histopathologisch onderzoek vindt men een mononucleair infiltraat gedomineerd door lymfocyten, plasmacellen en macrofagen (Davidson, 2006). Er bestaat geen behandeling voor deze aandoening en deze teven worden best gescreend voor andere immuungemedieerde endocrinopathieën (Grundy et al., 2002).

1.2.2. DIAGNOSE

Wanneer men de oorzaak van een verlengde anoestrus wil achterhalen, begint men best met een degelijke anamnese. Hierin vraagt men naar de medische voorgeschiedenis van de teef (ziekte, operatie, medicatie, vaccinatie, hartworminfectie), de laatste oestrus, voorgaande dekkingen, inseminatiemethode en nestgrootte. Ook over het management moet men zich grondig informeren. Vragen naar omgeving, voeding en huisvesting kan al enkele pijnpunten blootleggen. Vervolgens voert men een volledig klinisch onderzoek uit waarbij men specifiek aandacht besteedt aan de inspectie van de achterhand en de vulva op tekenen van oestrus (roodheid, zwelling, uitvloeit,...). Ook een digitaal onderzoek van de vagina behoort tot de mogelijkheden. Afhankelijk van de leeftijd en de algemene gezondheidstoestand van de teef kan er een minimale database opgesteld worden met een volledig bloedonderzoek en urine-analyse (Davidson, 2006).

Om het cyclusstadium van de teef te bepalen voert men een vaginale cytologie uit. Hierbij neemt men cellen uit het voorste deel van de vagina. Stalen genomen uit de caudale vagina, de fossa clitoridis of het vestibulum zijn immers niet representatief (Goodman, 2002). Onder invloed van oestrogeen, zal het aantal cellagen van het vaginale epitheel sterk toenemen. Tijdens de vroege pro-oestrus, wanneer de oestrogeenconcentraties laag zijn, wordt het beeld gedomineerd door parabasale en intermediaire cellen met enkele neutrofielen (Fig. 5). Tijdens de late pro-oestrus, wanneer het oestrogeengehalte verder toeneemt, zullen er meer en meer verhoorde cellen aanwezig zijn, in afwezigheid van neutrofielen. De verhoorning zal zijn hoogtepunt bereiken 1 tot 6 dagen voor de LH-piek (Goodman, 2002; Concannon, 2011). Tijdens het begin van de oestrus zal de verhoorning maximaal zijn, waarna het geleidelijk aan zal afnemen. Het epitheel wordt hierdoor geleidelijk aan dunner. Bij het bereiken van de metoestrus zal er plots een verandering optreden op vaginale cytologie. Dit gebeurt op 7 tot 10 dagen na de LH piek. Op dit moment verandert het beeld in een periode van 24 tot 36 uur van verhoord naar 40 tot 60% onverhoord (parabasale en intermediaire cellen). Er verschijnen ook terug neutrofielen in het beeld (Goodman, 2002; Wydooghe et al., 2013). Tijdens de anoestrus ziet men op vaginale cytologie vooral parabasale en intermediaire cellen en eventueel een enkele neutrofiel. De vaginale mucosa is dun en rood met zichtbare capillairen die gemakkelijk beschadigd worden bij het nemen van een vaginale cytologie (Concannon, 2011). Op vaginale cytologie is het moeilijk om metoestrus en anoestrus van elkaar te onderscheiden, omdat het beeld in beide gevallen bestaat uit parabasale en intermediaire cellen al dan niet met erythrocyten en bacteriën (Grundy et al., 2002). Een overzicht van vaginale cytologie tijdens de cyclus wordt weergegeven in figuur 5.

	Anoestrus	Pro-oestrus	Oestrus	Metoestrus
				
Vaginale cellen	Parabasale en kleine intermediaire cellen	Progressief meer grote intermediaire en superficiële cellen	Grote superficiële en anucleaire cellen (schollenbeeld)	Plots opnieuw intermediaire en parabasale cellen ipv anucleaire cellen
RBC	Afwezig	Meestal	Aanwezig maar in mindere mate	Weinig tot geen (kunnen aanwezig zijn)
Neutrofielen	Weinig tot geen	Weinig tot geen	Geen	Plots verschijnen van neutrofielen
Bacteriën	Meestal afwezig	In stijgende aantallen	Veel tot einde oestrus	Dalen drastisch in aantal

Figuur 5: Veranderingen in vaginale cellen, RBS, neutrofielen en bacteriën tijdens de verschillende cyclusstadia bij de teef (Wydooghe et al., 2013).

Om een onderscheid te maken tussen verlengde anoestrus en stille loopsheid kan men de plasmaprogesteronconcentratie bepalen. Wanneer deze meer dan 1 ng/ml is, was de teef vermoedelijk in oestrus en heeft de eigenaar dit niet opgemerkt, al dan niet doordat het een stille loopsheid was. Plasmaprogesteronwaarden onder de 1 ng/ml wijzen erop dat de teef de laatste 2 maanden niet meer heeft geovuleerd (Okkens et al., 1992).

Een echografie van de ovaria en uterus wordt in het geval van een verlengde anoestrus ook aangeraden. Op deze manier kan men abnormaliteiten ter hoogte van deze organen visualiseren (Davidson, 2006). Echografisch onderzoek van de ovaria bij de teef is niet eenvoudig. De ovaria zijn klein en omgeven door een bursa, die bij oudere teven vervet kan zijn, ze liggen bovendien redelijk oppervlakkig. Men kan ze terugvinden ter hoogte van de vijfde lumbale wervel, vlakbij de caudale nierpool. Tijdens de oestrus zullen de ovaria zich meer caudoventraal bevinden (England et al., 2003).

Wanneer er een vermoeden is van hypothyroïdie, kan men de plasmathyroxinegehalten bepalen (totaal T4 en vrij T4). Wanneer deze waarden onder de normaalwaarden liggen, is het aangewezen het TSH-gehalte te bepalen om hypothyroïdie te diagnosticeren (Okkens et al., 1992). Wanneer het TSH-gehalte boven de normaalwaarden ligt, in combinatie met een te laag T4, is de teef hypothyroïd (Johnson, 2002). Lage T4 waarden met normale TSH waarden kunnen eveneens veroorzaakt worden door hypothyroïdie. Eventueel kan er nog een scintigrafie uitgevoerd worden om de schildklierfunctie te evalueren (Daminet, 2013-2014). Indien er aanwijzingen zijn om cushing te vermoeden, kan men het basale cortisol/creatininegehalte bepalen om tot een diagnose te komen (Daminet, 2013-2014).

1.2.3. BEHANDELING

1.2.3.1. ALGEMEEN

Wanneer een teef in verlengde anoestrus is, moet men in eerste instantie de onderliggende oorzaak zoeken en proberen behandelen. Indien er geen onderliggende oorzaken worden gevonden, kan men vervolgens proberen om de oestrus te induceren door sociale stimuli. Zo kan men de teef in anoestrus bij een teef in oestrus plaatsen of bij een reu. Wanneer dit echter geen soelaas biedt, kan men overschakelen op de medicamenteuze methodes, waarbij er op 3 verschillende manieren kan gewerkt worden. De ovariële follikels kunnen rechtstreeks gestimuleerd worden door oestrogenen en gonadotrofines zoals LH en FSH. Men kan ook de hypofyse stimuleren met GnRH of GnRH-analogen en zo de afgifte van gonadotrofines bevorderen. Een andere mogelijkheid is om de vrijstelling van prolactine te inhiberen. Medicamenteuze therapieën kunnen soms enkel pro-oestrussymptomen induceren zonder ovulatie of lage drachtigheidsresultaten geven. Deze fenomenen kunnen veroorzaakt worden door de inductie van premature, niet-ovulatoire follikels en de vorming van abnormale corpora lutea met een kortere overlevingstijd tot gevolg (Rijsselaere, 2010).

1.2.3.2. OESTROGENEN

Het gebruik van oestradiol 17- β bij teven in anoestrus doet het gehalte GnRH in de hypothalamus toenemen, waardoor finaal ook het gehalte aan LH zal toenemen. Wanneer oestrogenen gebruikt worden voor oestrusinductie wordt er vaak ook FSH of PMSG toegediend, deze stimuleren namelijk de folliculogenese. Ook hCG en LH worden in dit protocol vaak geïncorporeerd om de ovulatie te bevorderen. Een fertiele oestrus kan bereikt worden door het toedienen van diethylstilbestrol (DES) in variabele dosissen met of zonder LH of FSH (Kutzler, 2012). Het gebruik van oestrogenen kan echter ernstige bijwerkingen hebben zoals cysteuze endometriumhyperplasie, pyometra en mammatumoren. Ook trombocytopenie wordt beschreven ten gevolge van hyperoestrogenisme (Rijsselaere, 2010). Hierdoor zijn de meeste van deze producten (o.a. DES) niet meer op de markt.

1.2.3.3. GONADOTROFINES

Om de ontwikkeling van de follikels te stimuleren, kan er gebruik gemaakt worden van PMSG (pregnant mare's serum gonadotrofine). PMSG kan subcutaan en intramusculair en zowel dagelijks als wekelijks toegediend worden (Kutzler, 2007). Vroeger werd er aangeraden om PMSG te combineren met lage dosissen oestrogenen om zo de oestrus te induceren. Gezien de vele bijwerkingen van oestrogenen wordt dit tegenwoordig afgeraden (BCFI, 2014). Het grote nadeel van PMSG, is het feit dat teven er heel onvoorspelbaar op kunnen reageren. Premature niet-ovulatoire follikels en de vorming van abnormale corpora lutea komen frequent voor. Hierdoor zal het vaak niet tot een ovulatie komen of zullen de drachtigheidsresultaten teleurstellend zijn (Rijsselaere et al., 2003). Daarnaast worden ook allergische reacties beschreven. Ook het aantal follikels die zich ontwikkelen na de toediening van PMSG kan men niet op voorhand voorspellen (Kutzler, 2007).

Een studie van Verstegen et al. (1997) suggereert dat de toename van louter LH een functionele, folliculaire fase kan induceren. FSH zou tijdens de anoestrus al voldoende hoge concentraties bereiken om de ovaria te stimuleren en hierdoor zou het vooral de beschikbaarheid van geschikt LH zijn die van belang is voor de ovariële activiteit. De werking van LH is multipel, maar zou vooral berusten op een toename van de steroïdogeenese door de follikels. De toediening van LH tijdens de vroege anoestrus leidde tot een pro-oestrus, maar de oestrus bleef in vele gevallen uit of was abnormaal (Tabel 1) (Verstegen et al., 1997). Daarnaast zou ook FSH afzonderlijk de oestrus kunnen induceren (Kutzler, 2007).

Tabel 1: Respons intervallen en reproductieve parameters bij teven behandeld met gezuiverd, porcien LH tijdens de vroege en de mid-anoestrus (Verstegen et al., 1997).

	LH-treated		Saline controls	
	Early anoestrus	Mid-anoestrus	Early anoestrus	Mid-anoestrus
Bitches	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 4
Day of cycle at treatment	98 ± 5	134 ± 10	108 ± 5	141 ± 11
Days to pro-oestrus	4.3 ± 0.6 ^a	3.8 ± 0.5 ^a	98 ± 6	63 ± 10
Incidence (%)				
Oestrus and ovulation	38%	50%	100%	100%
Split oestrus	13%	50%	NA	NA
No oestrus	50%	0% ^b	NA	NA
Days to ovulation	72 ± 20 ^a	23 ± 7 ^{a,b}	108 ± 6	73 ± 10
(range)	(13–165)	(15–36)	(100–130)	(53–102)

^aSignificantly different (*P* < 0.05) from corresponding control bitches.

^bSignificantly different (*P* < 0.05) from early-anoestrous LH-treated bitches.

1.2.3.4. GnRH AGONISTEN

GnRH-agonisten werken tweevoudig. In de eerste fase stimuleren ze de hypofyse om meer LH en FSH vrij te stellen. In de tweede fase gaat de hypofyse gedesensibiliseerd worden, waarna de productie van LH en FSH sterk zal dalen. Het is van belang om tijdig te stoppen met de toediening van GnRH-analogen om luteaal falen en abortus ten gevolge van de desensibilisatie van de hypofyse te voorkomen. LH is namelijk een belangrijke luteotrofe factor bij teven. Er wordt aangeraden om vanaf het moment dat de ovulatie zich heeft voltrokken de toediening te stoppen (von Heimendahl en Miller, 2012). Aangezien GnRH zowel de FSH als LH-concentraties doet stijgen, kan met het relatieve belang van de stijging van beide hormonen afzonderlijk moeilijk achterhalen (Verstegen et al., 1997).

De toediening van GnRH bij teven in anoestrus blijkt een fertiele oestrus te induceren. Dit heeft men onderzocht op verschillende manieren. Enerzijds door de intraveneuze toediening van GnRH elke 90 minuten, anderzijds via parenterale toedieningen driemaal daags en als laatste door een constante subcutane toediening gedurende meerdere opeenvolgende dagen (Verstegen et al., 1997). In een onderzoek van Fontaine et al. (2011) werd er bij alle 32 teven in anoestrus, die deelnamen aan het onderzoek, loopsheid geïnduceerd door middel van de toediening van desloreline 4.7mg. Volgens dit onderzoek zou het gemiddeld 2 tot 7 dagen duren voor de teef in oestrus gaat na het implanteren van de GnRH analogen en zou de ovulatie plaatsvinden na gemiddeld 12 dagen en bij 78% van de teven. De ovulatie- en drachtigheidsresultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten die men verkrijgt bij het

gebruik van ergolinederivaten, maar de oestrusinductie is beduidend sneller bij desloreline implantaten (Fontaine et al., 2011).

In een studie van von Heimendahl en Miller (2012) waarbij men de oestrus probeerde te induceren door middel van desloreline bleek dat 18.7% van de teven niet ovuleerde, wat in overeenstemming is met het onderzoek van Fontaine et al. (2011). Verder onderzoek hiernaar is nog nodig. Bij de teven die wel hadden geovuleerd, vond men een drachtigheidspercentage van 84.6%. Uit een onderzoek van Nicolas et al. (2013) blijkt dat het gebruik van desloreline implantaten bij teven in vroege anoestrus in de meeste gevallen leidt tot een anovulatoire loopsheid.

Meestal zal men gebruik maken van een desloreline implantaat (Suprelorin®), dat men aanbrengt subcutaan ter hoogte van de schouderbladen, navel of vulva. Hierbij kan men kiezen voor Suprelorin®6 (4.7mg) of Suprelorin®12 (9.4mg). Dit moet verwijderd worden op het moment van de ovulatie en ten laatste 15 dagen na implantatie. Suprelorin® is echter niet geregistreerd voor gebruik bij de teef (Fontaine et al., 2011).

1.2.3.5. ERGOLINEDERIVATEN

Het gebruik van ergolinederivaten (cabergoline, metergoline en bromocryptine) is een betrouwbare en praktische methode om een fertiele oestrus te induceren bij de teef. Deze producten inhiberen de vrijstelling van prolactine door de hypofysevoorkwab, waardoor ook de plasmawaarden hiervan dalen. Een daling van de prolactineconcentratie zorgt voor de terugkeer van de GnRH pulsatiliteit. Doordat de prolactinegehalten tijdens de late anoestrus al relatief laag zijn en er geen grote veranderingen in prolactineconcentratie meer optreden tijdens deze laatste fase, is de veronderstelling dat alleen de lagere prolactineconcentraties verantwoordelijk zijn voor de inductie van de oestrus weinig waarschijnlijk (Rijsselaere et al., 2003). Vermoedelijk zouden deze producten ook een directe dopaminerge werking hebben op zowel de gonadotrofe als op de op de ovariële gonadotrofinereceptoren (Davidson, 2006). Zo zou bromocryptine naast het verlagen van de prolactineconcentratie ook de plasma FSH-concentratie verhogen zodat follikelontwikkeling mogelijk wordt (Rijsselaere et al., 2003).

De vrijstelling van prolactine wordt geregeld door enerzijds de prolactine inhibiting factor (PIF of dopamine) die de afgifte remt en anderzijds de prolactine releasing factor (PRF of serotonine) die de afgifte stimuleert. Sommige ergolinederivaten, zoals cabergoline en bromocryptine, beïnvloeden de dopaminerge receptoren, terwijl metergoline inwerkt op de serotonerge receptoren (Rijsselaere et al., 2003).

Cabergoline en bromocryptine (dopamine agonisten) kunnen gebruikt worden om het interoestrusinterval te verkorten bij normale teven en de oestrus te induceren bij teven met een verlengde anoestrus (Davidson, 2006). De verkorting van het interoestrusinterval is vooral te wijten aan een verkorting van de anoestrus (tot 35% van de normale duur) en slechts in beperkte mate door een verkorting van de metoestrus (tot 80% van de normale duur). Dagelijkse orale toediening van

deze producten induceert niet alleen pro-oestrussymptomen, maar ook een ovulatie met aanvaardbare drachtigheidsresultaten (Tabel 2) (Rijsselaere et al., 2003).

Bij een onderzoek van Verstegen et al. (1998) werd cabergoline (Galastop®) gebruikt bij 15 teven in vroege, midden en late anoestrus. Een dagelijkse orale toediening van 5 µg/kg/dag zorgde bij 93-100% van de teven voor de inductie van (pro-)oestrussymptomen binnen de 4 tot 30 dagen met drachtigheidsresultaten tussen de 75% en 100%. Volgens andere onderzoeken zou de oestrus geïnduceerd worden bij meer dan 80% van de behandelde teven met vergelijkbare drachtigheidsresultaten (Rota et al., 2003; Zoldag et al., 2001). Een fertiele oestrus zou eveneens kunnen verkregen worden met lagere dosissen cabergoline (0.6 µg/kg/dag), waarbij er dan ook minder bijwerkingen zouden gezien worden (Cirit et al., 2007). De eerste oestrussymptomen treden hierbij wel later op en de conceptie is minder vaak succesvol (Ajitkumar et al., 2010). De tijdspanne waarin de oestrus geïnduceerd wordt, is afhankelijk van het stadium van de anoestrus waarin de teef zich bevindt. Logischerwijs zal de oestrus sneller bereikt worden wanneer de behandeling gestart wordt tijdens de late anoestrus. Teven in vroege en midden anoestrus zullen meestal langer dan 14 dagen behandeld moeten worden alvorens de oestrus geïnduceerd wordt. Wanneer de behandeling reeds in de metoestrus wordt gestart, kan de oestrus geïnduceerd worden, maar zal deze vaak niet fertiel blijken. Aangezien de uterus 4 tot 5 maanden nodig heeft om te herstellen van de vorige cyclus, zou dit mogelijk veroorzaakt worden door onvoldoende regeneratie en involutie van de uterus waardoor de implantatie van de embryo's verstoord wordt (Verstegen et al., 1999; Rijsselaere et al., 2003). De behandeling met cabergoline wordt best verdergezet tot dag 1 of 2 van de geïnduceerde pro-oestrus (Rijsselaere et al., 2003).

Wanneer bromocryptine toegediend werd om de oestrus te induceren, wekten dosissen van 20 tot 250 µg/kg klinische symptomen van pro-oestrus op bij 71 tot 100% van de behandelde teven en zag men drachtigheidspercentages van 83 tot 100%. Combinatietherapie met PMSG gaf geen betere resultaten (Rijsselaere et al., 2003). Bij een dosis van 20-50 µg/kg bromocryptine BID kan het wel 1 à 3 maanden duren voor de eerste pro-oestrussymptomen gezien worden. In het begin van de behandeling kunnen er wel enkele bijwerkingen optreden zoals nausea en braken, hiervoor is het aangeraden de eerste dagen slechts een halve dosis toe te dienen. Het gebruik van anti-emetica (bv. metoclopramide) is tegenaangewezen aangezien ze antagonistisch werken, bovendien treedt er na een aantal dagen gewenning op van de maagdartractus waardoor anti-emetica overbodig worden (Rijsselaere et al., 2003).

Cabergoline is potenter en heeft minder bijwerkingen dan bromocryptine. Dit zou te wijten zijn aan het feit dat cabergoline een grotere affiniteit en specificiteit heeft voor de D2-dopaminereceptoren en tegelijk minder invloed heeft op het centrale zenuwstelsel (minder braken en nausea) (Verstegen et al., 1998). Bromocryptine is namelijk een dopamine D2-receptor-agonist, maar beïnvloedt eveneens de adrenerge en serotonerge receptoren (Rijsselaere et al., 2003). In een onderzoek van Gobello et al. (2003) waarbij 60 teven behandeld werden met cabergoline (5µg/kg) gedurende meer dan 2 weken, zag men veranderingen in de vachtkleur bij 7 teven (12%). Deze kleuromslag zag men bij bepaalde rassen en verdween na de rui. Dit zou vermoedelijk veroorzaakt worden doordat dopamine-

agonisten (zoals cabergoline) de secretie van melanocyte-stimulerend hormoon (MSH) inhiberen. Het belang van MSH in het reguleren van de vachtkleur is nog niet helemaal opgehelderd, maar zou hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol spelen in het behoud van de vachtkleur bij bepaalde hondenrassen (Gobello et al., 2003).

Metergoline is een serotonine-antagonist en remt zo de vrijstelling van prolactine. Bij hogere doseringen zou het ook een dopamine-agonist zijn. Het gebruik van metergoline geeft tegenstrijdige resultaten en is dus minder aangeraden om de oestrus te induceren bij een teef. Door de rechtstreekse werking op de serotonerge receptoren in de hersenen kunnen gedragsveranderingen zoals agressiviteit en nervositeit voorkomen. Dit product wordt dan ook beter niet toegediend aan nerveuze of hyperactieve dieren. Ook polyfagie wordt beschreven (Davidson, 2006; Rijsselaere, 2003; Verstegen et al., 1998).

Tabel 2: Resultaten van oestrusinductie bij de teef gebruikmakend van verschillende prolactine-inhibitoren (Rijsselaere et al., 2003 naar Johnston et al., 2001).

Protocol	Pro-oestrus	Ovulatie	Drachtig	Referentie
Bromocryptine				
20 µg/kg 2x/dag PO gedurende 21 dagen	100% (n=6)	100% (n=6)	83% (n=6)	van Haaften et al., 1989
20 µg/kg 2x/dag PO gedurende 21 dagen + PMSG, 300 IU 3x op alternerende dagen	71% (n=7)	57% (n=7)	n.v.t.	van Haaften et al., 1989
50 µg/kg 2x/dag PO tot pro-oestrus inductie	80% (n=5)	n.v.t.	n.v.t.	Concannon, 1993
250 µg/teef (circa 20 µg/kg) 2x/dag PO tot pro-oestrus inductie	100% (n=4)	n.v.t.	n.v.t.	Okkens et al., 1985
0,3-0,6 mg/teef/dag gedurende eerste 3 dagen en vervolgens 2x/dag tot pro-oestrus	100% (n=48)	83% (n=48)	83% (n=48)	Zöldag et al., 2001
Cabergoline				
5 µg/kg 1x/dag PO gedurende 7-10 dagen	100% (n=28)	100% (n=28)	93% (n=28)	Jöchle et al., 1989
5 µg/kg 1x/dag PO tot dag 2 van pro-oestrus	93% (n=15)	93% (n=15)	86% (n=15)	Verstegen et al., 1999
Metergoline				
12,5 mg IM/per teef om de 3 dagen	83% (n=12)	83% (n=12)	75% (n=12)	Handaja Kusuma en Tainturier, 1993
12,5 mg IM/per teef om de 3 dagen + 500 IU hCG tijdens de late pro-oestrus	100% (n=8)	75% (n=8)	50% (n=8)	Handaja Kusuma en Tainturier, 1993
0,1 mg/kg 2x/dag PO tot pro-oestrus inductie	0% (n=7)	0% (n=7)	0% (n=7)	Okkens et al., 1997

2. CASUS

2.1. SIGNALEMENT

Soda, Engelse Springer Spaniël geboren op 22 februari 2007, vrouwelijk intact. 13.9 kg.

2.2. ANAMNESE

Soda wordt op 23 februari 2015 aangeboden op de faculteit diergeneeskunde (Merelbeke) omdat ze volgens de eigenaar reeds anderhalf jaar in anoestrus is. Soda wordt gehuisvest in een kennel samen met 9 andere jachthonden. Ze verblijven in een open hangar waarvan de voorzijde en de rechterzijde open zijn. Ze leven gescheiden van elkaar in aparte kennels. Ze hebben geen direct zonlicht, maar er is wel voldoende indirect licht in de kennel. De kennels worden niet verwarmd, ook niet in de winter. De eigenaar beschikt over 1 dekru van 3 jaar oud, die al tweemaal gedekt heeft. Vijf teven zijn sinds januari 2014 niet meer loops geweest. De laatste loopsheid van Soda dateert van juli 2013 en haar laatste nestje van 2009. De eigenaar heeft ook een teefje van 17 maand dat deze week voor de eerste keer loops is geworden. In december heeft Soda gedurende 5 weken Galastop® gekregen, de laatste dosis dateert van Kerstmis en ze is sindsdien niet loops gezien. Soda is de enige dochter van deze bloedlijn en daarom zou de eigenaar graag nog een nestje hebben van haar. Qua voeding krijgt ze dagelijks 400 gram korrels (voor honden van 25 kg). Er worden ook rundermagen bijgevoerd. Alle honden in de kennel drinken ijzerrijk water (putwater), dat eveneens goed is voor menselijke consumptie. Vaccinatie moet nog nagekeken worden en ze wordt 4 à 5 keer per jaar ontwormd.

2.3. KLINISCH ONDERZOEK

- Algemene indruk: alert, maar bevuild aan de buik en poten.
- Temperatuur: 39.3°C

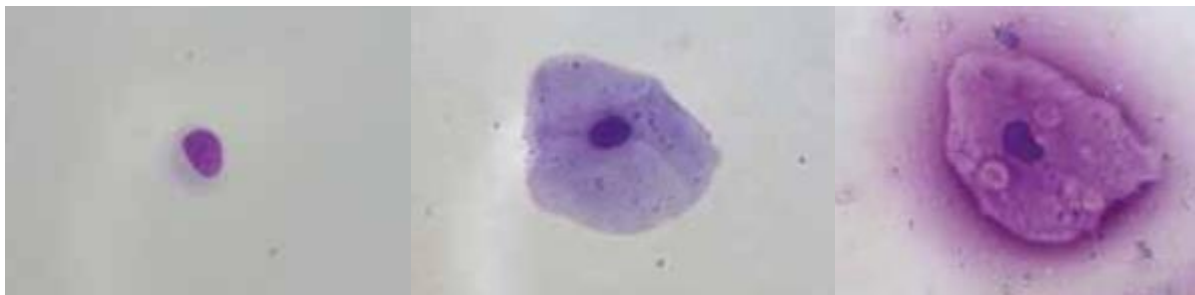
Verder werden er geen afwijkingen waargenomen.

2.3. DIFFERENTIAALDIAGNOSE

- Stille loopsheid
- Secundaire anoestrus

2.4. DIAGNOSE

- Specifiek onderzoek van het genitaalstelsel: vulva en melkklier zien er normaal uit.
- Echografie: ovaria niet te zien doordat het zicht belemmerd wordt door het colon. De uterus is normaal.
- Vaginale cytologie: parabasale, intermediaire en schuimcellen (Fig. 6). Er werden ook neutrofielen gezien, maar geen rode bloedcellen.



***Figuur 6:** Van links naar rechts: parabasale cel, intermediaire cel en schuimcel (Wydooghe et al., 2013).*

- Progesteronbepaling: < 0.03 ng/ml

Plasmaprogesteronwaarden onder 1 ng/ml wijzen erop dat de teef de afgelopen 2 maanden niet meer in oestrus is geweest en zich dus in anoestrus bevindt.

2.5. BEHANDELING

Er wordt aangeraden om Soda meer voeding te geven en eventueel een vitaminesupplement. Zalmolie kan ook bijgegeven worden aangezien hier veel antioxidanten en vitaminen inzitten. Er wordt nog een maand afgewacht om te zien of ze door de voederverandering en het lengen van de dagen niet alsnog spontaan loops wordt.

2.6. OPVOLGING

Wanneer de teef een eerste keer loops wordt gezien, kan ze best opgevolgd worden via progesteronbepalingen om zo de meest ideale dekdatum te bepalen. De eerste bloedname wordt aangeraden 1 week na de start van het bloedverlies. Wanneer ze op 23 maart 2015 nog steeds niet loops zou gezien zijn, wordt aangeraden om een nieuwe afspraak te maken om de loopsheid te induceren.

Tot op heden is Soda nog steeds niet loops gezien door de eigenaar. Ze is wel al sterk bijgekomen in gewicht. Ze krijgt voeder voor honden van 25 tot 30 kg en heeft gedurende 2 weken zalmolie bijgekregen. Verder werden er geen voedingssupplementen toegediend. Tijdens de koude nachten heeft ze ook binnen overnacht om op die manier elk onnodig energieverlies te vermijden. De eigenaar had de indruk dat de vulva begon op te zetten, maar dit is nu al 10 dagen constant gebleven. De opzetting is zeer miniem en evolueert niet. De eigenaar wil gezien het betere weer nog enkele dagen afwachten om te zien of Soda niet alsnog spontaan loops wordt. Indien dit niet het geval zou zijn, wil hij de loopsheid farmacologisch proberen induceren d.m.v. een GnRH-implantaat.

BESPREKING

Zoals eerder vermeld, zullen eigenaars vaak gefrustreerd worden wanneer een teef gedurende langere tijd in anoestrus is. Hierdoor zal er vaak aangedrongen worden op een medicamenteuze inductie van de oestrus. Als dierenarts mag men hier niet te snel aan toegeven. Het is van primordiaal belang om eerst potentiële oorzaken van secundaire anoestrus uit te sluiten en indien nodig te behandelen, vooraleer over te gaan tot inductie van de loopsheid. Het is in elk geval beter dat een teef op een natuurlijke wijze loops wordt dan dat ze hiertoe geforceerd wordt via hormonale therapie (Wilborn en Maxwell, 2012).

In de eerste plaats moet er gedacht worden aan een stille loopsheid en kan men de eigenaar tips geven om de oestrussymptomen beter op te merken. Vooral bij teven die in kennels gehuisvest worden is dit niet altijd even gemakkelijk te zien. Om na te gaan of de teef in anoestrus is of in metoestrus kan men het plasmaprogeesterongehalte bepalen. Wanneer de anoestrus werkelijk verlengd is, kan er gevraagd worden naar veranderingen in de kennel of het management sinds de laatste keer dat de teef in oestrus was. Stress blijkt namelijk een belangrijke factor te zijn bij verlengde anoestrus (Wilborn en Maxwell, 2012). Dit zou in het geval van Soda zeker ook een factor kunnen zijn die meespeelt, daar het gaat om een kennel jachthonden. Ook het feit dat er meerdere teven problemen hebben met de cyclus wijst eerder in de richting van een managementprobleem. Er werd aangeraden om de voeding van Soda aan te passen en extra vitamines toe te voegen om zo haar algemene gezondheidstoestand te verbeteren. Tekort aan voeding en slechte voederkwaliteit kunnen immers ook aan de basis liggen van secundaire anoestrus (Fontbonne, 2011). Verder werd er voorgesteld om nog een maand te wachten en te kijken of Soda door de aangepaste voeding en het lengen van de dagen spontaan in oestrus zou gaan. Wanneer dit niet het geval zou zijn, zou men de oestrus farmacologisch induceren.

Het huidige aanbod aan farmaca die oestrusinductie bij de teef mogelijk maken is tot op heden redelijk beperkt, zeker in vergelijking met andere huisdieren zoals runderen en paarden. De cyclus van de teef is dan ook moeilijker te beïnvloeden dan bij continu cyclerende dieren. Bovendien moet het mechanisme waarop de anoestrus beëindigd wordt nog verder onderzocht worden om zo meer gericht de cyclus te kunnen beïnvloeden (Rijsselaere et al., 2003).

Wanneer men gebruik wil maken van medicatie om de oestrus te induceren moet dit in de eerste plaats haalbaar zijn onder praktijkomstandigheden. Daarnaast moet de behandeling niet alleen leiden tot (pro-)oestrussymptomen maar ook tot een ovulatie en aanvaardbare drachtigheidsresultaten. Bijwerkingen moeten zoveel mogelijk vermeden worden. Sommige geneesmiddelen die voorheen frequent gebruikt werden, zoals gonadotrofines en oestrogenen zijn om die reden van de markt gehaald (Rijsselaere et al., 2003). Tegenwoordig wordt er vooral gebruik gemaakt van de ergolinederivaten. Hoewel het nog steeds niet volledig duidelijk is op welke manier ze werken, blijken deze producten toch praktisch en betrouwbaar om een fertiele oestrus te induceren. Vooral bromocryptine en cabergoline zijn aan te raden, daar het gebruik van metergoline in verschillende studies tegenstrijdige resultaten oplevert. Vaak zal de uiteindelijke keuze uitgaan naar cabergoline

aangezien dit ergolinederivaat potenter is en minder bijwerkingen veroorzaakt in vergelijking met bromocryptine (Rijsselaere et al., 2003).

Het is eigenaardig dat Soda niet gereageerd heeft op de behandeling met cabergoline (Galastop®). Het feit dat de plasmaprogesteronconcentratie op 23 februari onder de 0.03 ng/ml lag, bevestigt dat er inderdaad geen oestrus is geweest de voorbije 2 maanden en Soda zich in anoestrus bevindt (Okkens et al., 1992). Nochtans zou een behandeling met cabergoline gedurende 5 weken normaal ruimschoots voldoende moeten zijn om de loopsheid te induceren (Rijsselaere et al., 2003). Er is niets geweten over de dosis die toegediend werd, maar uit recente onderzoeken blijkt dat zeer lage dosissen al in staat zijn om de loopsheid te induceren, hoewel er dan wel langer moet behandeld worden (Cirit et al., 2007). Het is eventueel ook mogelijk dat er iets is misgelopen met de toediening van Galastop®. Anderzijds kan het ook zijn dat Soda zich tijdens de start van de behandeling in metoestrus bevond waardoor het moeilijker is om de oestrus te induceren. Bovendien is er in elke studie steeds een beperkt aantal teven die niet reageerden op de toediening van cabergoline (Verstegen et al., 1998; Zoldag et al., 2001; Rota et al., 2003).

Wanneer men nogmaals zou proberen om de oestrus te induceren kan men best op regelmatige tijdstippen een vaginale cytologie uitvoeren om op die manier de cyclus nauwgezet te kunnen opvolgen (Concannon, 2011). Men zou ook aan oestrusinductie kunnen doen door het gebruik van GnRH-agonisten. Hierbij ziet men een snellere inductie van de loopsheid en gelijkaardige ovulatie- en drachtigheidsresultaten als bij het gebruik van ergolinederivaten (Fontaine et al., 2011). Het grote nadeel hiervan is dat deze preparaten subcutaan worden toegediend en na de ovulatie opnieuw verwijderd moeten worden, wat het omslachtiger maakt dan een orale toediening zoals bij ergolinederivaten. Bovendien is desloreline (Suprelorin®) niet geregistreerd voor oestrusinductie bij de teef (BCFI, 2014).

REFERENTIELIJST

- Ajitkumar G., Praseeda R., Rajankutty K., Alex P.C. (2010). Comparative efficacy of high vs. low dose cabergoline treatment regimen in inducing fertile oestrus in anoestrous dogs. *Journal of animal and veterinary advances* 9 (12), p. 1735-1738.
- BCFI (2014). Geneesmiddelen met invloed op het hormonaal stelsel. In: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium voor diergeneeskundig gebruik.
- Beale K.M., Bloomberg M.S., van Gilder J., Wolfson B.B., Keisling K. (1992). Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. *J Am Anim Hosp Assoc* 28, p. 263–269.
- Cirit U., Bacinoglu S., Tas M., Alkan S. (2007). Use of a decreased dose of cabergoline to treat secondary anoestrus in bitches. *Bull Vet Inst. Pulawy* 51, p. 43-46.
- Concannon P.W. (2011). Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal reproduction science* 124, p. 200-210.
- Daminet S. (2013-2014). Endocrinologie van de gezelschapsdieren, p. 44-53; p. 51-52; p. 58-62.
- Davidson A. (2006). Current concepts on infertility in the bitch. *Waltham focus* 16, 2, 13-21.
- Davidson A.P., Baker T.W. (2009). Reproductive ultrasound of the bitch and queen. *Topics in companion animal medicine* 24, issue 2, p. 55-63.
- Dow C. (1960). Ovarian abnormalities in the bitch. *Journal of comparative pathology and therapeutics* 70, p. 59-69.
- England G., Yeager A., Concannon P.W. (2003). Ultrasound imaging of the reproductive tract of the bitch. In: Recent advances in small animal reproduction, Concannon P.W., England G., Verstegen J. and Linde-Forsberg C. (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org).
- England G., Von Heimendahl A. (2013). Canine and feline reproduction and neonatology (2nd edition), p. 56.
- Feldman E., Nelson R. (2004). Infertility, associated breeding disorders, and disorders of sexual development. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. p. 277; p.883-890.
- Fontaine E., Mir F., Vannier F., Gérardin A., Albouy M., Navarro C., Fontbonne A. (2011). Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 76, p. 1561-1566.
- Fontbonne A. (2011). Infertility in bitches and queens: recent advances, *Rev. Bras. Reprod. Anim.*, 35, n. 2, p. 202-209.
- Gobello C., Castex G., Broglia G., Corrada Y. (2003). Coat colour changes associated with cabergoline administration in bitches. *Journal of small animal practice* 44, p. 352-354.
- Goodman M. (2002). Demistifying ovulation timing. *Clinical techniques in small animal practice* 17, no 3, p. 97-103.
- Grundy S.A., Feldman E.C., Davidson A.P. (2002). Evaluation of infertility in the bitch. *Clinical techniques in small animal practice*, 17, nr. 3, p. 108-115.

- Johnson C.A., Grace J.A., Probst M.R. (1987). The effect of maternal illness on perinatal health. *Vet clin n am sm anim pract* 17, p. 555-566.
- Johnson C.A. (2002). Thyroid issues in reproduction. *Clinical techniques in small animal practice* 17, nr 3, p.129-132.
- Johnston S.D., Kustritz M.V.R., Olson P.N.S. (2001). Canine and feline theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 257-273.
- Kutzler M.A. (2007). Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology* 68 (3), p.354-374.
- Kutzler M.A. (2012). Congres: Methods and expected outcomes of estrus induction in dogs and cats, Mexico DF, 12-15 juli 2012.
- Nicolas L., Tainturier D., Amirat-Briand L., Topie M., Destrumelle S., Bencharif D. (2013). Estrus induction trials in early anestrus bitches with GnRH implants: deslorelin. *Reproduction in domestic animals* 48, supplement 1, p. 112.
- Okkens A.C., Bevers M.M., Dieleman S.J., van Haaften B., van Sluijs F.J. (1992). Fertility problems in the bitch. *Animal Reproduction science* 28, 379-387.
- Okkens A.C., Kooistra H.S. (2006). Anoestrus in the dog: a fascinating story. *Reproduction in domestic animals* 41, 291-296.
- Panciera D.L., Purswell B.J., Kolster K.A. (2007). Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology* 68, p. 316-321.
- Reimers T.J. (1983). Endocrine testing for infertility in the bitch. In: *Current veterinary therapy* 8, Kirk RW (editor). Philadelphia: WB Saunders, p. 922-925.
- Rijsselaere T., Van Soom A., Van Den Broeck W., de Kruif A. (2003). Oestrusinductie bij de hond met ergolinederivaten. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 72, p. 27-35.
- Rijsselaere T. (2010). Oestrusinductie bij de teef. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 79, p. 158-159.
- Rota A., Mollo A., Marinelli L., Gabai G., Vincenti L. (2003). Evaluation of cabergoline and busrelin efficacy for oestrus induction in the bitch. *Reprod Domest Anim* 38, p. 440-443.
- Segalini V., Hericher T., Grellet A., Rosenberg D., Garnier F., Fontbonne A. (2009). Thyroid function and infertility in the dog: a survey in five breeds. *Reproduction in domestic animals* 44, supplement 2, p. 211-213.
- Verstegen J., Onclin K., Silva L., Concannon P. (1997). Termination of obligate anoestrus and induction of fertile ovarian cycles in dogs by administration of purified pig LH. *Journal of reproduction and fertility* 111, p. 35-40.
- Verstegen J.P., Onclin K., Silva L.D.M., Concannon P.W. (1998). Effect of stage of anoestrus on the induction of estrus by the dopamine agonist cabergoline in dogs. *Theriogenology* 51, 597-611.
- Von Heimendahl A. and Miller C. (2012). Clinical evaluation of deslorelin to induce oestrus, ovulation and pregnancy in the bitch. *Reprod. Dom Anim* 47, supplement 6, 398-399.
- Wilborn R.R., Maxwell H.S. (2012). Clinical approaches to infertility in the bitch. *Vet Clin Small Anim* 42, 457-468.
- Wills J.M., Simpson K.W. (1994). *The waltham book of clinical nutrition of the dog and cat*, p. 8-9.

- Wydooghe E., Van Soom A., Rijsselaere T. (2013). Vaginale cytologie bij de teef: een miskende techniek? Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift 82, p.363-369.
- Zoldag L., F.S., Csaky I., Bersenyi A. (2001). Fertile estrus induced in bitches by bromocryptine, a dopamine agonist: a clinical trial. Theriogenology 55, p. 1657-1666.