

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2015 – 2016

UTERIEN LEIOMYOMA BIJ DRIE MERRIES

Door

Phyllis NAEYAERT

Promotor: Jan Govaere
Copromotor: Valérie De Lange

Klinische casusbespreking in
het kader van de Masterproef

© 2016 *Phyllis Naeyaert*

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 2015 – 2016

UTERIEN LEIOMYOMA BIJ DRIE MERRIES

Door

Phyllis NAEYAERT

Promotor: Jan Govaere
Copromotor: Valérie De Lange

Klinische casusbespreking in
het kader van de Masterproef

© 2016 *Phyllis Naeyaert*

VOORWOORD

Graag wil ik mijn promotor, Jan Govaere, bedanken voor de hulp en het nalezen van dit werk. Ook bedankt aan mijn copromotor Valérie De Lange die met het idee kwam om de derde patiënt ook te betrekken zodat de verschillende gradaties van behandeling allemaal aan bod komen bij de besproken patiënten.

Daarnaast ook wil ik ook Margot Van de Velde, Cyrillus Ververs en prof. Ann Martens bedanken voor het leveren van extra beeldmateriaal.

Ook een bijzonder dankwoord aan mijn ouders, niet alleen voor het nalezen van dit werk maar ook voor alle steun gedurende de voorbije 6 jaren, die niet alleen heel leuk en leerrijk waren, maar met momenten ook heel zwaar.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
INLEIDING	2
CASUÏSTIEK.....	4
1. Anamnese en signalement.....	4
2. Algemeen klinisch onderzoek	4
3. Specifiek klinisch onderzoek	4
4. Diagnose	5
5. Prognose	6
6. Behandeling	6
LITERATUUR.....	10
1. Klinische symptomen	10
2. Differentiaal diagnose	10
3. Diagnostiek.....	11
4. Behandeling	12
4.1. Via hysteroscopie	13
4.2. Via laparotomie	14
4.3. Via laparoscopie	15
4.4. Nabehandeling	17
5. Prognose	17
DISCUSSIE	19

SAMENVATTING

Een leiomyoma is een goedaardige tumor van het gladde spierweefsel. In de uterus van paarden komt deze tumor slechts af en toe voor, maar bij vrouwen en katten wordt het regelmatig gezien. Meestal puilt de massa uit in het lumen van de baarmoeder en soms is de tumor gesteeld. Klinisch is er vaak weinig te zien bij een aangetaste merrie. Wat wel opvalt is een verminderde fertiliteit en eventueel wat bloederige vaginale uitvloeï. Vooral de drachtherkenning en de voedselvoorziening voor het embryo worden bemoeilijkt. De tumoren worden meestal opgemerkt tijdens een routinematig rectaal en echografisch onderzoek. Verdere diagnostische stappen zijn een hysteroscopie en histopathologie. Behandelen is niet steeds noodzakelijk, maar indien men beslist in te grijpen is chirurgie de enige optie. Hiervoor zijn reeds meerdere technieken beschreven, van invasief dmv. een laparotomie tot minimaal invasief dmv. een laparoscopie of zelfs combinaties van beiden. Indien het gezwel in een uterushoorn zit, kan men vaak een gedeelte van de baarmoeder sparen door een partiële hysterectomie uit te voeren. Bij grotere tumoren of tumoren die vanwege hun ligging meer dan één hoorn in beslag nemen moet overgegaan worden tot een volledige wegname van de geslachtsorganen (ovariorhysterectomie). Een toekomst als kweek- of donormerrie is niet altijd volledig uitgesloten, maar moet patiënt per patiënt bekeken worden.

Dit werk gaat over drie merries die de voorbije twee jaar op de kliniek zijn onderzocht en waarbij drie verschillende behandelingstrajecten zijn opgesteld.

INLEIDING

Leiomyomata zijn goedaardige tumoren die ontstaan in glad spierweefsel (Frazer, 2009). Ze worden regelmatig gezien in het geslachtsstelsel van vrouwen. Bij de gedomesticeerde dieren is vooral de kat gevoelig, bij paarden is deze tumor echter zeldzaam.



Fig. 1: Hysteroscopisch beeld van een leiomyoma dat uitpuilt in het baarmoederlumen.

Uit Berezowski, 2002.

Na een studie op preparaten afkomstig van Belgische slachthuizen werd een prevalentie van 0,27 % geschat (Nelis et al., 2013). Toch is deze tumor de meest voorkomende neoplasie in de baarmoeder van de merrie (Frazer, 2009).

In de uterus kan deze neoplasie op 3 verschillende plaatsen ontstaan: in het myometrium (intramuraal), onder de serosa (subserosaal) of onder het endometrium (submucosaal). Daarnaast kan de massa in de uteruswand aanwezig blijven of gesteeld in het lumen uitpuilen. Tot slot kan hij zowel solitair als multipel voorkomen. Niet enkel de uterus, maar ook het gladde spierweefsel in de wand van de cervix en de vagina kan aangetast zijn (Brandstetter et al., 2005; Muurlink et al., 2009).

Naast het vrouwelijk genitaalstelsel werd deze tumor ook reeds teruggevonden in het spijsverteringsstelsel, de milt en de testes van paarden (Schneeweiss et al., 2015).

Leiomyomata worden, zoals de meeste tumoren, hoofdzakelijk verwacht bij oudere dieren. Toch zijn reeds meerdere gevallen beschreven waarbij veulens deze neoplasie hebben ontwikkeld (Nelis et al., 2013). Volgens Romagnoli et al. (1987) bestaat er een genetische aanleg voor de aandoening bij paarden, gelinkt aan de sex-chromosomen, maar andere auteurs zoals Brandstetter et al. (2005) stellen dit in vraag.

Bij de kat werd een verband gevonden tussen een hormonale imbalance en leiomyomata, waarbij vooral oestrogeen een belangrijke rol speelt. Dit werd experimenteel ook aangetoond bij cavia's. Bij andere diersoorten, inclusief het paard, betwijfelt men dit oorzakelijk verband (Kennedy en Miller, 1993; Brandstetter et al., 2005).

De risicofactoren om een uterien leiomyoma te ontwikkelen, werden in de humane geneeskunde grondig onderzocht. De hormonale factor zoals hierboven vermeld bij de kat speelt ook bij de mens een belangrijke rol. Niet enkel oestrogeen, maar ook progesteron zou hierbij betrokken zijn. De tumoren worden meestal gezien bij oudere vrouwen, vaak na de menopauze. Pariteit speelt een belangrijke rol en hoe ouder een vrouw is bij de geboorte van haar laatste kind, hoe kleiner de kans dat ze een leiomyoma ontwikkelt. Daarnaast wordt obesitas vermeld als een risicofactor. Tot slot zijn er ook een aantal genen bekend die een rol kunnen spelen bij het al dan niet ontwikkelen van een

leiomyoma. Deze genetische component komt terug in het feit dat Afro-Amerikanen een grotere kans hebben om dit soort tumor te krijgen (Walker en Stewart, 2005).

Histologisch bestaat een leiomyoma uit spoelvormige gladde spiercellen. Er zijn weinig mitotische stadia aanwezig en alle cellen hebben een uniforme grootte en vorm. De celkern is ovaal. Wanneer het leiomyoma groter wordt, treedt er progressief meer fibrose op waardoor men de tumor als 'fibroleiomyoma' gaat benoemen. Er ontstaat namelijk degeneratie van het myomaweefsel tijdens de expansie van de tumor, dat wordt vervangen door fibreus weefsel en dat uiteindelijk kan mineraliseren of cysteus worden (Kennedy en Miller, 1993).

Slechts heel uitzonderlijk komt bij paarden het maligne leiomyosarcoma voor (Heijltjes et al., 2009; Wolfsdorf, 2014).

In dit werk worden drie merries besproken die op de faculteit Diergeneeskunde werden gediagnosticeerd met een uterine leiomyoma. De eerste patiënt kreeg geen specifieke behandeling, bij de tweede merrie werd een partiële ovariohysterectomie uitgevoerd en bij de derde patiënt ging men nog wat verder en werden beide ovaria en de volledige uterus weggehaald.

Afkortingen gebruikt in dit werk:

- BID: 'bis in die'; medicatie 2 maal per dag toedienen
- SID: medicatie 1 maal per dag toedienen
- IV: intraveneus
- IM: intramusculair
- PO: peroraal
- IU: international units of internationale eenheden

CASUÏSTIEK

1. Anamnese en signalement

De eerste patiënt die in dit werk wordt besproken is een 12-jarige Hannover merrie, die in de zomer werd aangeboden op de dienst 'Voortplanting en Verloskunde' van de faculteit Diergeneeskunde in Merelbeke.

Twee maanden ervoor had de merrie geveulend. De partus verliep zonder problemen en de merrie werd opnieuw geïnsemineerd op de veulenhengstigheid, maar bij het transrectaal echografisch onderzoek voor drachtdiagnose op dag 17 werd geen embryo gezien. Nadien vertoonde de merrie onregelmatige cycli en ondanks twee inseminatiepogingen werd het paard niet opnieuw drachtig. Tijdens de drachtcontrole na de laatste inseminatie werd door de behandelende dierenarts echografisch een vreemde structuur in de baarmoeder opgemerkt. Daarom werd het paard doorverwezen naar de kliniek voor verder onderzoek.

De tweede patiënt is een 18-jarige pony. Zij werd naar de kliniek doorverwezen omdat de dierenarts een massa had ontdekt in de linker uterushoorn tijdens een routine-onderzoek van de geslachtsorganen.

De derde merrie, een vijfjarig warmbloedpaard werd aangeboden op de dienst verloskunde in januari vorig jaar omdat ze reeds meerdere maanden last had van een bloederige uitscheiding in de vulva. In november werd voor het eerst rood-bruin vaginaal bloedverlies opgemerkt en deze uitscheiding was nog steeds aanwezig op het moment dat ze op de faculteit aankwam. De dierenarts thuis had het paard reeds onderzocht en had een harde massa gevoeld ter hoogte van de uterus.

2. Algemeen klinisch onderzoek

Bij geen van de aangeboden dieren werden er op het klinisch onderzoek duidelijke afwijkingen opgemerkt, de paarden waren in goede conditie.

Enkel bij de laatste merrie was er op het moment van aanbieden nog steeds bloederige uitvloeit te zien ter hoogte van de vulva. Daarnaast werd ook wat mucus op de mest opgemerkt. Het paard had wel een normale perineumconformatie.

3. Specifiek klinisch onderzoek

Na het algemeen klinisch onderzoek werd een rectaal onderzoek uitgevoerd. Bij de eerste merrie voelde men bij rectale palpatie in het craniale derde van de linker uterushoorn een massa met een harde textuur. Echografisch zag men in die zelfde regio een welomschreven, echogene structuur die uitpilde in het lumen. Deze structuur had een glad oppervlak dat zich vasthechtte op het

endometrium. Met de Doppler-functie werd vascularisatie aangetoond binnenin de massa, maar die was niet overvloedig aanwezig. Verder vertoonde de uterus een oedeemgraad van 1-2 (E1-2) en de cervix een graad 2 (C2), wat erop wijst dat de merrie op dat moment niet in oestrus was. Op het linker ovarium was een follikel aanwezig met een diameter van 43 mm en op het rechter ovarium was een corpus luteum (CL) te zien.

Voor de tweede patiënt is er geen informatie over het specifiek klinisch onderzoek voorhanden.

Bij het rectaal onderzoek van de derde patiënt was er een grote, harde massa te voelen, net craniaal van het bekken. Deze massa bevond zich iets meer rechts dan links. Er waren geen indicaties dat er vergroeiingen waren met andere organen in de buikholt. Echografisch kon de massa goed in beeld gebracht worden en de diameter werd geschat op 8 cm. Het linker ovarium had een diameter van 38 mm en het rechter ovarium was 32 mm groot.

Deze patiënt werd ook vaginaal opgevoeld en er werd een vaginoscopisch onderzoek uitgevoerd. De cervix had een oedeemgraad 2 en er werd getwijfeld of de massa door de cervix te voelen was. Vaginoscopisch zag men wat urine op de vaginabodem. De cervix was slechts beperkt te zien in de verte. Verder werden geen andere abnormaliteiten opgemerkt.

Vervolgens werd bij de eerste patiënt een hysteroscopie uitgevoerd om een beter zicht te krijgen op de massa.

Met behulp van een endoscoop zag men een sferische structuur met een brede basis van ongeveer 12 cm ter hoogte van de top van de linker uteriene hoorn. Het endometrium zag er macroscopisch normaal uit en bedekte de volledige massa.

Deze tumor kunnen we dus beschrijven als intraluminaal en submucosaal. Deze intraluminale lokalisatie zagen we ook bij de andere twee patiënten.

4. Diagnose

Bij de eerste merrie werden er geen verdere onderzoeken uitgevoerd naar de exacte etiologie of samenstelling van de massa. Op basis van de klinische symptomen en daarnaast de resultaten van het echografisch onderzoek en de hysteroscopie bleek een uterine leiomyoma de meest logische verklaring te zijn.

Bij merrie 2 werd de tumor na resectie opgestuurd voor histopathologisch onderzoek. De massa was heel celrijk en bestond uit wervels en bundels met grote, spoelvormige cellen. Deze cellen bevatten een grote, sigaarvormige tot spoelvormige kern met fijnkorrelig chromatine en een matige hoeveelheid onduidelijk afgelijnd, eosinofiel cytoplasma. Een milde tot matige anisocytose en anisokaryose werd opgemerkt, het aantal mitosen bleek echter beperkt. Tussen de cellen was er een kleine hoeveelheid collageen stroma aanwezig. Als morfologische diagnose werd 'leiomyoma' vernoemd.

De bevindingen van het histologisch onderzoek bij de derde merrie waren heel gelijkaardig aan de resultaten bij de tweede merrie. Er was wel wat meer fibreus collageenweefsel aanwezig, waardoor deze massa als een leiomyofibroma werd geclassificeerd.

5. Prognose

Aangezien een leiomyoma een goedaardige tumor is, is de aandoening niet levensbedreigend voor de merrie. De tumor sluit wel een verdere carrière als kweekmerrie uit indien hij niet wordt weggehaald, zeker wanneer de merrie de vrucht zelf moet dragen. De massa verhindert mechanisch een goede motiliteit van het embryo en kan ook de voeding voor dit embryo in het gedrang brengen. Dezelfde problemen zorgen er ook voor dat de merrie niet geschikt is als embryodonor. Naast de verminderde vruchtbaarheid verhindert de tumor ook een goede flusstechniek voor het spoelen van embryo's. Indien de eigenaars beslissen om de tumor weg te halen kan de merrie meestal nog gebruikt worden als donormerrie. De paarden beschreven in dit werk zullen na chirurgie zelf niet meer in staat zijn om een vrucht à terme te dragen. Aangezien bij de merrie met tumor in het baarmoederlichaam (merrie 3) een volledige ovariohysterectomie werd uitgevoerd, kan zij uiteraard niet meer gebruikt worden voor reproductie-doelen.

Indien de massa niet wordt weggehaald zal de tumor blijven groeien, waardoor op termijn chronische pijnklachten kunnen ontstaan, die zich kunnen uiten in intermitterende symptomen van koliek.

6. Behandeling

Bij patiënt 1 was de enige mogelijke behandeling een unilaterale hysterectomie, eventueel zelfs een unilaterale ovariohysterectomie. Aangezien de merrie naast de reproductieklachten geen verdere symptomen vertoonde ten gevolge van de tumor beslisten de eigenaars om geen chirurgie toe te passen en het paard te verkopen als adoptiemerrie. De merrie kreeg dus geen verdere behandeling en mocht de dag erna naar huis. Bij haar verwachten we op termijn wel problemen als de tumor blijft groeien en te veel ruimte zal innemen.

De eigenaars van de tweede patiënt, de 18-jarige pony met een massa in de linker uteruschoorn, kozen ervoor het paard wel te laten opereren. Aangezien de tumor zich in het caudale derde van de choorn bevond, werd geopteerd voor een partiële ovariohysterectomie zodat een deel van de uterus gespaard kon blijven. De operatie werd uitgevoerd in 2 delen, nl een laparoscopisch en een laparotomisch gedeelte. Eerst werd een laparoscopie uitgevoerd thv. de linker flank om makkelijker toegang te krijgen tot het linker ovarium en de tumor in de linker uteruschoorn. Beide structuren konden goed geïdentificeerd worden en de diameter van de tumor werd geschat op 10 cm. Er waren geen verklevingen met de omgeving. Eerst werd een lokale anesthesie uitgevoerd van het mesovarium en het linker mesometrium en vervolgens werden beide structuren gedissecteed tot caudaal van de tumor.



Fig. 2: Laparoscopisch beeld van het linker ovarium en de linker uteruschoorn van patiënt 2.

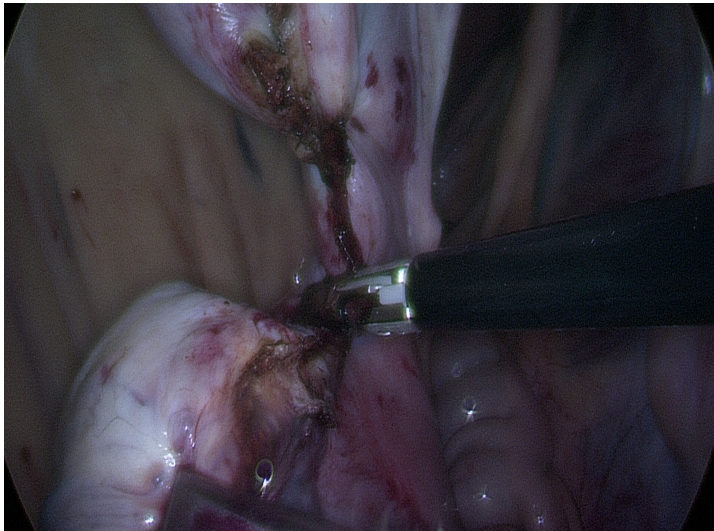


Fig. 3: Peroperatief laparoscopisch beeld van patiënt 2, waarbij we zien hoe het ovarium van het mesovarium wordt losgemaakt mbv. elektrocauterisatie.

Dan volgde de tweede fase van de operatie, waarbij de pony onder algemene anesthesie werd gebracht. De merrie werd in dorsale decubitus op de operatietafel geplaatst en na het scheren, reinigen en desinfecteren van het operatieveld werd een incisie gemaakt tussen de melkklieren om het caudale gedeelte van het abdomen te bereiken. Het linker ovarium en het gedeelte van de uterus met de tumor werden naar buiten gebracht in het operatieveld en vervolgens werd de amputatie van de uteruschoorn uitgevoerd. Hiervoor werd de stapler TA90 gebruikt, waarna de uterus nog met een extra inverterende hechting werd gesloten. Tot slot werd de buikwand gehecht op de standaardwijze. Na de operatie kreeg de pony gedurende 4 dagen een tube Finadyne® (flunixin meglumine) voor 400kg PO en 20 ml Duphaphen® (procaïne penicilline, dosis: 5 ml/100 kg) IM. De vierde dag na operatie mocht ze naar huis, waar geen verdere medicatie moest worden toegediend. Er werd tijdens de operatie gebruik gemaakt van resorbeerbare hechtdraad, waardoor de hechtingen achteraf niet verwijderd moesten worden. Het genezen van de buikwonde duurt normaal ongeveer 2 maanden, en dus werd volgend revalidatieschema meegegeven aan de eigenaar: eerst 2 weken volledige boxrust, vervolgens gedurende 4 weken 10-20 minuten per dag stappen aan de hand en daarna mag het paard 2 weken op een paddock alvorens er terug mee gewerkt kan worden.



Fig. 4: Foto van de tumor na partiële ovariohysterectomie bij patiënt 2.

Ook de derde patiënt onderging chirurgie. Bij haar moest een volledige ovariohysterectomie worden uitgevoerd aangezien de tumor in het baarmoederlichaam was gelegen. Ook hier werd de operatie opgesplitst in een laparoscopisch en een laparotomisch gedeelte. Eerst werd bilateraal een laparoscopie uitgevoerd terwijl de merrie rechtstond. Zo had de chirurg een goede visualisatie van het genitaalstelsel. De ovaria en de uterushoornen zagen er normaal uit, maar ter hoogte van het corpus was de grote, harde massa zichtbaar. Deze massa was zo groot en zwaar dat ze niet gemanipuleerd kon worden tijdens de laparoscopie. Het mesovarium en mesometrium werden bilateraal geïnjecteerd met een lokaal anestheticum en de ligamenten werden zo caudaal mogelijk gedissecteer mbv. de Ligasure®. De linker uteriene arterie werd geligeerd met een hechting. Nadat de massa losgemaakt was van de ligamenten werden de laparoscopie-poorten gehecht met resorbeerbare hechtdraad.

Vervolgens ging men over naar de tweede fase, een laparotomie onder algemene anesthesie in dorsale decubitus en waarbij de achterhand wat hoger werd geplaatst. Er werd een incisie gemaakt tussen de melkklieren en de buik werd geopend thv. de linea alba. Om de tumor naar buiten te brengen moest de incisie vergroot worden, totdat de buikwand uiteindelijk over een afstand van 30 cm geopend was, craniaal beginnend aan de navel tot caudaal ter hoogte van het bekken. Het caudale gedeelte van de tumor kon nog net naar buiten gebracht worden via deze incisie en de vaten werden geligeerd. Omdat het weefsel van de baarmoederbasis niet gezond genoeg was kon men niet amputeren met behulp van de TA90 stapler. Dit probleem heeft men opgelost door meerdere horizontale hechtingen doorheen het baarmoederlichaam te plaatsen, net craniaal van de cervix. Na het aanbrengen van deze hechtingen werd de massa geïsoleerd mbv. Doyenklemmen en de uterus werd losgesneden craniaal van de hechtingen. Vervolgens werd een doorlopende hechting geplaatst op de randen van de incisie om expositie van uterus mucosa te voorkomen. Nadien werd de buikholte gespoeld en er werd lokaal penicilline aangebracht. De buikwand werd in 2 delen gehecht met een doorlopende hechting en tot slot werden ook de subcutis en huid primair gesloten.

Na het losdisseceren van de tumor uit het uterusweefsel bleek de tumor 4 kg te wegen, met afmetingen van 30-40 cm diameter.

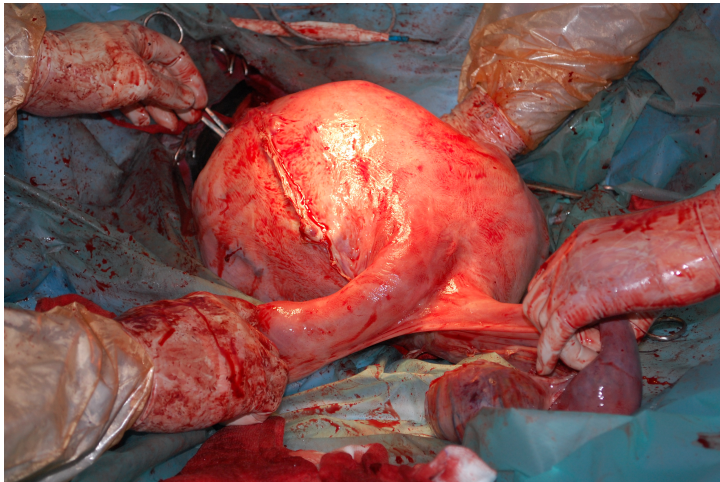


Fig. 5: Peroperatief beeld van de tumor bij merrie 3.



Fig. 6: Foto van de tumor na ovariohysterectomie bij merrie 3.

Na de operatie bleef het paard nog enkele dagen gehospitaliseerd, waar ze postoperatief behandeld werd met NSAID's en antibiotica. Gedurende 6 dagen kreeg ze 70 ml gentamycine BID (dosis: 6,6 mg/kg) en 13 ml flunixin meglumine SID (dosis: 1 mL/ 45 kg) en 3 keer 10 miljoen IU penicilline. De buikwonde genas vlot, maar er ontstond wel wat oedeemvorming ter hoogte van het meest distale punt van de buik. Dit oedeem was reeds grotendeels verdwenen op het moment dat de merrie de kliniek verliet. De medicamenteuze behandeling moest thuis niet meer worden verdergezet. Volgend revalidatieprogramma werd opgesteld: 4 weken volledige boxrust, vervolgens gedurende 2-3 weken 10 tot 20 minuten stappen aan de hand en vanaf dan mag het paard op de weide en mag het werk geleidelijk terug opgebouwd worden.

LITERATUUR

1. Klinische symptomen

De meeste merries met een leiomyoma vertonen weinig symptomen, zeker als de tumor klein is. Vaak wordt de massa per toeval ontdekt bij een standaard rectaal en/of echografisch onderzoek. Enkel bij grotere tumoren kunnen er zich problemen voordoen. De meest voorkomende klacht is langdurige onvruchtbaarheid (Frazer, 2009; Heijltjes et al., 2009). Bij sommige patiënten is er een bloederige vaginale uitvloeï aanwezig. Deze bloeding komt voornamelijk voor bij grote tumoren, die door hun omvang makkelijk getraumatiseerd worden (Brandtsetter et al., 2005). In heel uitzonderlijke gevallen is er een erger ziektebeeld zoals kolieksymptomen of anemie. Door een torsie van een gesteeld fibroleiomyoma bij een veulen werd ooit een septische metritis vastgesteld (Broome et al., 1992; Gablehouse et al., 2009; Nelis et al., 2013).

Er zijn verschillende theorieën die verklaren waarom leiomyomata onvruchtbaarheid kunnen veroorzaken. Wanneer het gezwel op het einde van een uterushoorn zit kan het transport van de zaadcellen richting eileider bemoeilijkt worden. Daarnaast kan de massa de normale uteriene migratie verstoren, wat drachtherkenning verhindert. Verder kan de tumor een groot deel van de bloedtoevoer naar de uterus opeisen, met schade aan het endometrium als gevolg. Hierdoor wordt de interdigitatie van het allantochorion met het endometrium verstoord en kan er foetale sterfte optreden. Tot slot kunnen de tumoren een chronische endometritis veroorzaken. De contractiliteit van de baarmoeder kan in negatieve zin beïnvloed worden waardoor vocht niet voldoende geëxcreteerd wordt en er accumulatie optreedt. Ook tumoren die in de buurt van de cervix zijn gelegen kunnen chronische endometritis veroorzaken wanneer ze een normale sluiting van de cervix verhinderen (Barrel en Hendrickson, 2009; Heijltjes et al., 2009; Nelis et al., 2013). Problemen met de fertiliteit worden vooral verwacht bij submucosale tumoren. Subserosale gezwellen daarentegen beïnvloeden de vruchtbaarheid normaal gezien niet, tenzij ze door hun gewicht een goede werking van de baarmoeder verhinderen, met vochtaccumulatie tot gevolg (Schneeweiss et al., 2015).

2. Differentiaal diagnose

Wanneer tijdens een rectaal onderzoek een massa in de uteruswand wordt ontdekt, zijn er verschillende mogelijke oorzaken. Als de massa vocht bevat, kan het gaan om een grote endometriale cyste, een abces of een intramuraal hematoom. Indien het een vaste massa betreft, gaat het waarschijnlijk om fibrose of neoplasie. Het onderscheid tussen vocht of vaste massa kan gemaakt worden mbv. transrectale echografie (Janicek et al., 2004; Nelis et al., 2013).

Naast een leiomyoma werden reeds verschillende andere neoplasieën in het endometrium gerapporteerd. Voorbeelden zijn een fibroma, een fibrosarcoma, een adenocarcinoma, een lymfosaarcoma en een rhabdomyosarcoma. Bij paarden komt het leiomyoma wel het vaakst voor (Gablehouse et al., 2009; Nelis et al., 2013).

3. Diagnostiek

Vaak worden leiomyomata ontdekt tijdens een routine onderzoek van het voortplantingsstelsel bij kweekmerries. Grote tumoren kunnen rectaal gevoeld worden. Met behulp van transrectale echografie kan de tumor in beeld gebracht worden als een dense, heterogene massa in het endo- of myometrium.

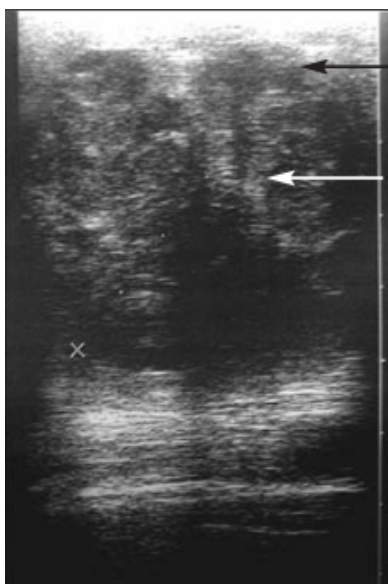


Fig. 7: Echografisch beeld van een uterinen leiomyoma.
A: normale uteruswand
B: heterogene massa in de uterus
Uit: Quinn et al. (2005).

De volgende stap is meestal een hysteroscopie, waarbij men transvaginaal het endometrium bekijkt met een endoscoop. Dit kan na het inbrengen van lucht om het lumen te vergroten. Met deze techniek ziet men de uitpuiling in het lumen die de tumor veroorzaakt. Ook letsels in het endometrium en eventuele andere gevolgen, zoals bloeding of vochtaccumulatie zijn zichtbaar (Berezowski, 2002; Frazer, 2009; Wolfsdorf, 2014).



Fig. 8: Hysteroscopisch beeld van een leiomyoma in het middelste derde van een uterusshoorn. Uit: Nelis et al. (2013).

De enige manier om de diagnose te bevestigen is histopathologie na biopsname. Biopsname kan gebeuren tijdens de hysteroscopie met een biopsietang of na chirurgische wegname van de tumor (Berezowski, 2002). Enkel deze laatste manier geeft bij grote tumoren voldoende informatie, omdat men bij de andere methode enkel een staal neemt van het oppervlak. Aangezien een leiomyoma een tumor van het gladde spierweefsel is, verwacht men goed gedifferentieerde spoelvormige cellen. In het tumorale weefsel vormen deze cellen ongeorganiseerde bundels. De celkern ligt centraal en is langwerpig, het cytoplasma is eosinofiel en moeilijk af te lijnen. Tussen deze cellen bevinden zich fibrocyten. Meestal is de tumor niet omkapseld, hoewel soms een laag los fibreus weefsel wordt gevonden rondom het tumorale weefsel. De mitotische index is meestal laag en er zijn weinig atypische cellen, wat wijst op het goedaardige karakter van een leiomyoma (Hoffsis et al., 1986; Nelis et al., 2013).

Er kunnen ook speciale kleuringen toegepast worden op de coupes. Een voorbeeld hiervan is de DakoCytomation kleuring die actine en vimentine van gladde spiercellen aankleurt. Dit vormt de definitieve bevestiging dat het om een leiomyoma gaat (Nelis et al., 2013).

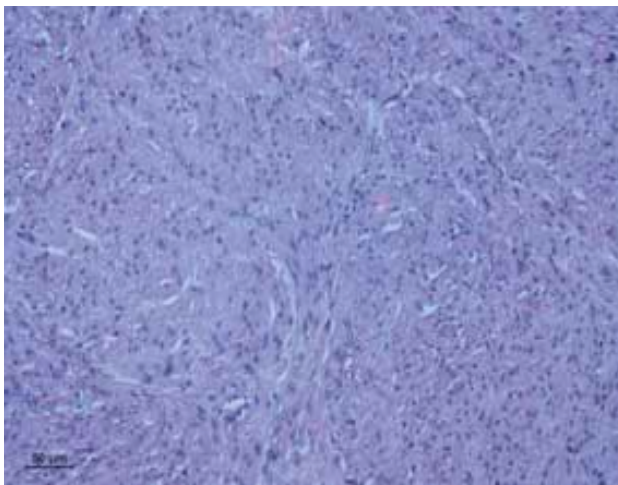


Fig. 9: Histopathologisch beeld van een leiomyoma. We zien ongeordende bundels van spoelvormige cellen.

Uit: Nelis et al. (2013).

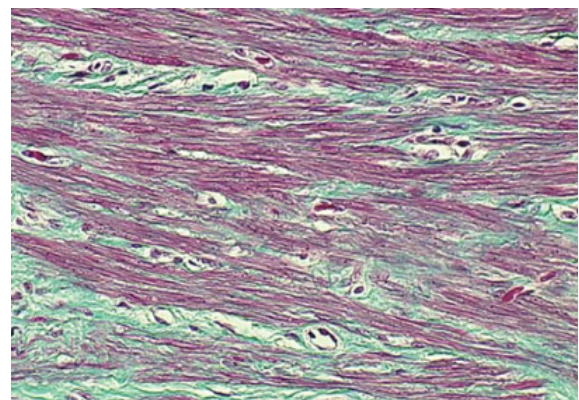


Fig. 10: Histopathologisch beeld van een leiomyoma, na Gomori trichome-kleuring, die gladde spiercellen roze kleurt en interstitieel collageen groen.

Uit: Brandstetter et al. (2005).

4. Behandeling

Gezien het goedaardige karakter van een leiomyoma is een behandeling niet altijd noodzakelijk, zeker indien een verdere loopbaan in de reproductie niet wordt nagestreefd. Bij grote tumoren die klinische klachten veroorzaken, of die interfereren met de fertiliteit wordt een chirurgische excisie van de tumor aangeraden. Een preoperatieve, endometriale biopsie kan nuttig zijn om de algemene gezondheid van de uterus te bepalen. Zo kan er een gerichtere prognose gegeven worden voor de verdere vruchtbaarheid van de merrie (Quinn en Woodford, 2005). Er staan reeds verschillende technieken op punt om uteriene neoplasieën weg te nemen. Die gaan van minimaal invasief, met enkel wegname van het (gesteeld) gezwel, tot een laparotomie met volledige ovariohysterectomie (Schneeweiss et al., 2015).

Een ovariohysterectomie is een chirurgie die bij het paard slechts occasioneel wordt uitgevoerd en die zowel partieel als volledig kan zijn. De belangrijkste indicatie voor een volledige ovariohysterectomie is een chronische pyometra die niet reageert op een medicamenteuze behandeling. Daarnaast is deze operatie aangewezen bij grote neoplasieën in de baarmoeder. Zeker wanneer de volledige baarmoeder moet worden weggehaald, gaat men meestal over tot een laparotomie in de ventrale middellijn. Bij gelokaliseerde uteriene neoplasieën kan men een partiële hysterectomie uitvoeren, gecombineerd met een unilaterale ovariëctomie. Deze techniek wordt ook gebruikt bij uitgebreide schade na een baarmoederruptuur. Een partiële ovariohysterectomie kan via laparotomie worden uitgevoerd, maar er worden steeds meer technieken beschreven waarbij men deze ingreep via minder invasieve methoden kan uitvoeren (Janicek et al., 2004).

De verschillende technieken worden verder wat meer in detail besproken.

4.1. Via hysteroscopie

Het verwijderen van een gesteeld leiomyoma kan transvaginaal gebeuren, op een endoscopisch geleide manier. Nelis et al. (2013) beschrijven een casus waarbij de tumor werd verwijderd via transendoscopische elektrocoagulatie. Een soortgelijke behandeling met lasertherapie werd ook reeds uitgevoerd. Daarnaast werd ook het afbinden van een gesteeld leiomyoma met cerclagedraad reeds beschreven (Quinn en Woodford, 2005).

Een modernere techniek werd opgesteld door Schneeweiss et al. (2015). Zij gebruiken een 'vessel-sealing and deviding device', genaamd Ligasure®, dat bloedvaten afsnoert en vervolgens scheidt. De procedure gebeurt rechtstaand, bij een sterk gesedeerde merrie (combinatie detomidine en butorphanol) en onder endoscopische begeleiding. Eerst wordt er een steunhechting gezet thv. het craniaal aspect van de massa en vervolgens injecteert men een lokaal anestheticum (lidocaïne hydrochloride) submucosaal rondom de steel van het leiomyoma. De Ligasure® wordt binnengebracht en via verschillende cycli wordt de tumorsteel gedissecteed.

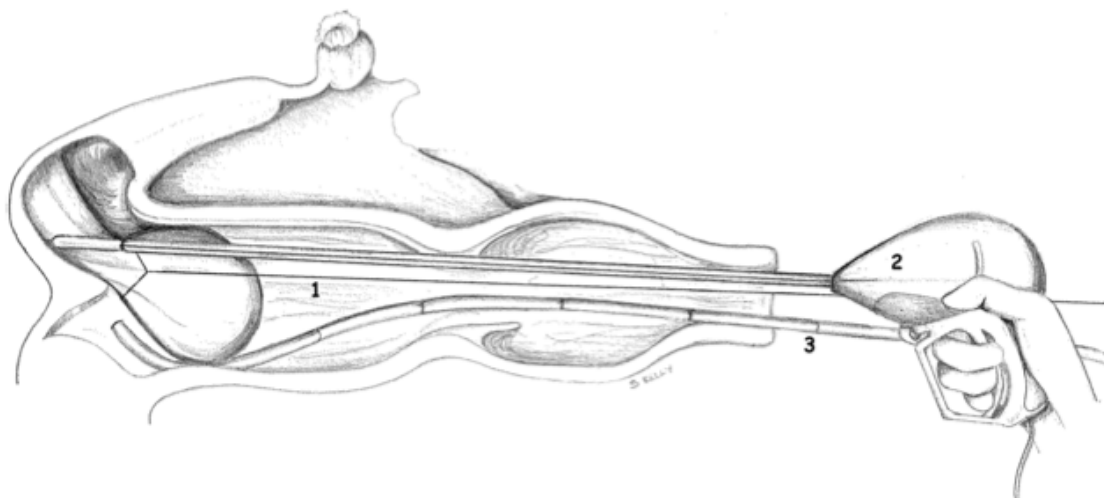


Fig. 11: Doorsnede van het genitaalstelsel met de intra-operatieve instrumenten gebruikt bij de endoscopisch geleide verwijdering van een gesteeld lipoma mbv. de Ligasure®. 1: steunhechting rond steel om tractie te kunnen zetten; 2: Ligasure® die de bloedvaten afsnoert; 3: flexibele endoscoop die zorgt voor visualisatie. Uit: Schneeweiss et al. (2015).

Er zijn verschillende voordelen verbonden aan een hysteroscopische ingreep tov een laparoscopie en/of laparotomie. Het is een veilige manier om tumoren te verwijderen. De uterus wordt niet geopend, dus complicaties die gepaard gaan met een hysterotomie worden vermeden. Er is een kortere anesthesieduur en het paard moet niet onder algemene anesthesie, wat resulteert in een vlottere recovery en minder sterfte. Een belangrijke complicatie bij deze procedure is intraoperatieve bloeding, die het zicht sterk belemmert. Zeker bij sterk gevasculariseerde tumoren kan er veel bloedverlies optreden (Schneeweiss et al., 2015).

4.2. Via laparotomie

Dit is de klassieke, maar tevens ook meest invasieve ingreep voor een tumorresectie. Deze techniek wordt nog steeds aangeraden bij grote tumoren, zeker wanneer die intramuraal zijn gelegen. Indien een volledige ovariohysterectomie nodig is, gebeurt dit meestal dmv. een laparotomie (Nelis et al., 2013).

Deze procedure gebeurt standaard onder algemene anesthesie, terwijl het paard in dorsale decubitus wordt geplaatst. De uterus kan op 2 manieren worden bereikt, via een incisie in de middenlijn (linea alba) of via een diagonale, paramediale snede. Indien men via de linea alba de uterus wil bereiken maakt men een incisie die gaat van de melkklieren tot de navel (Hoffsis et al., 1985; Berezowski, 2002; Brandstetter et al., 2005; Quinn et al., 2005).

Hoffsis et al. (1986) beschrijft een hysterotomie met excisie van het tumorale weefsel. Na het exposeren van de uterus in het operatieveld, wordt die geopend via een ellipsvormige incisie. Het tumorale weefsel wordt weggenomen met een extra marge van 1 cm gezond weefsel. Vervolgens wordt de uteruswand gesloten met behulp van een doorlopende Cushinghechting. Tot slot worden ook de verschillende lagen van de buikwand gehecht. Indien men niet de volledige dikte van het myometrium moet wegnemen, spreekt men van een 'partiële dikte'-myomectomie (Quinn et al., 2005). Bij tumoren die beide uterusshoornen aantasten of die in het corpus vervat zitten, moet men overgaan tot een volledige ovariohysterectomie. De ovariële arterie wordt afgebonden en het ovarium wordt weggenomen. Vervolgens worden de takjes van de uteriene arterie afgebonden terwijl het mesovarium en het mesometrium worden gescheiden. Dit gebeurt zowel links als rechts. De volgende stap is het ligteren van het corpus, craniaal van de cervix. Dit kan gebeuren dmv. stapling. De uterus wordt losgesneden en uit de buik gehaald. Tot slot wordt de overgebleven baarmoederstomp gehecht, bv. met een Cushinghechting en wordt de buik gesloten (Brandstetter et al., 2005).

Meestal is een totale resectie van de uterus niet nodig en wordt een partiële ovariohysterectomie aangeraden. De bloedtoevoer naar het ovarium van de aangetaste zijde wordt onderbroken en het ovarium wordt weggenomen. Vervolgens wordt ook de uterusshoorn gedeeltelijk geligateerd en het aangetaste gedeelte wordt geamputeerd zoals hoger beschreven bij de totale hysterectomie, maar dan ter hoogte van het gezonde, resterende gedeelte van de hoorn (Berezowski, 2002).

Wanneer paarden in dorsale decubitus worden geplaatst, zakken de uterus en ovaria diep in de buikholt, waardoor ze soms moeilijk te bereiken zijn. Deze beperkte visualisatie bemoeilijkt de operatie en is een complicatie die bij een laparoscopische procedure vermeden wordt. De tractie die

nodig is om deze organen in het operatieveld te brengen kunnen leiden tot kneuzing van de ligamenten en postoperatieve pijn. Andere complicaties verbonden aan een laparotomie met ovariohysterectomie zijn septische peritonitis, intra-uteriene of intra-abdominale bloeding, necrose van de uterusstomp en infecties thv. de buikwonde (Gablehouse et al., 2009).

4.3. Via laparoscopie

Het uitvoeren van een partiële ovariohysterectomie via laparoscopische benadering biedt vele voordelen. Ten eerste gebeurt de procedure bij het rechtstaande paard, waardoor de kosten en risico's van een algemene anesthesie vermeden worden. Er is een betere visualisatie van het genitaalstelsel in vergelijking met een laparotomie en er moet minder tractie gezet worden op de ligamenten bij het plaatsen van ligaturen. Daarnaast kan intraoperatieve bloeding in het mesometrium sneller opgemerkt en gecontroleerd worden tov. een laparotomie. Tot slot is de kans op contaminatie en infectie van de buikholte ook kleiner (Janicek et al., 2004; Heijltjes et al., 2009).

Er zijn meerdere procedures beschreven om met behulp van laparoscopische technieken een (partiële) ovariohysterectomie uit te voeren. De voorbereiding van de patiënt is echter bij allen gelijkaardig. Om een goede visualisatie te verzekeren wordt het paard gedurende de 24-36 uur voor de ingreep uitgevast, zodat het gastrointestinaalstelsel een kleiner volume inneemt. Aangezien de ingreep staande gebeurt en dus niet onder algemene anesthesie, moet de patiënt goed gesedeerd worden. Meestal gebeurt dit met een combinatie van detomidine (0.02 mg/kg) en butorphanol (0.02 mg/kg). Gedurende de procedure moet er meestal bijgesedeerd worden, aan de hand van een nieuwe bolus of continu dmv. een infuus. Het operatieveld wordt geschoren, gereinigd en gedesinfecteerd en tot slot wordt een lokaal anestheticum (lidocaïne of mepivacaïne) SC en IM geïnjecteerd (Janicek et al., 2004; Heijltjes et al., 2009; Muurlink et al., 2009).

Janicek et al. (2004) beschrijft een 'hand-assisted' procedure, waarbij naast de poorten voor de laparoscoop en de laparoscopische instrumenten ook een incisie van ongeveer 12 cm gemaakt wordt in de paralumbale holte waarlangs de chirurg een hand kan binnenbrengen. Met behulp van een laparoscopische naald wordt eerst een lokaal anestheticum geïnjecteerd in het mesovarium en het craniale deel van het mesometrium. Hiervoor gebruikt men lidocaïne of mepivacaïne. De uterushoorn werd in dit geval tgv. de craniale ligging van de tumor naar buiten gebracht via de incisie en werd gereseceerd terwijl de caudale stomp simultaan werd gesloten dmv. een doorlopende hechting over de volledige dikte van de uteruswand. Nadien werd de stomp nog een tweede keer gehecht, gebruik makend van een Cushingpatroon. Vervolgens werd het mesovarium dubbel geligeerd en werd het ovarium losgemaakt. De incisie in de buikwand wordt nadien gehecht.

Een soortgelijke 'hand-assisted' laparoscopische procedure werd opgesteld door Muurlink et al. (2009). Het grootste verschil is het gebruik van een zak waarin de massa wordt gelegd tijdens de ingreep. Deze zak heeft als voordeel dat de incisie voor het naar buiten brengen van de massa kleiner kan zijn. Deze techniek is overgenomen uit de humane geneeskunde, waar de zakken regelmatig gebruikt worden bij laparoscopische resecties van organen.



Fig. 12: Voorbeeld van een zak die gebruikt wordt om de massa naar buiten te brengen.
Uit: Muurlink et al. (2008).

Heijltjes et al. (2009) gaan nog een stapje verder en voeren de volledige ingreep laparoscopisch uit, zonder het inbrengen van een hand om organen te fixeren. Na het lokaal verdoven van mesovarium en mesometrium worden beide structuren losgesneden mbv. een laparoscopisch instrument dat bestaat uit zowel een scalpel als elektrocauterisator. Ondertussen worden de uterus en het ovarium gestabiliseerd dmv. een tang die langs een andere poort werd binnengebracht. De uteriene hoorn wordt tweemaal geligeerd en het craniale deel wordt vervolgens gediseceerd na een incisie tussen beide hechtingen, gebruik makend van een laparoscopische schaar. De overgebleven stomp wordt laparoscopisch nogmaals gehecht door middel van een inverterende Lemberthechting. Tot slot wordt een kleine laparotomische incisie gemaakt om het weggesneden gedeelte van de uterus en het ovarium naar buiten te brengen en de verschillende lagen van de buikwand worden vervolgens primair gesloten.

Bij de voorgaande technieken werd steeds een incisie gemaakt in de buikwand om de gediseceerde weefsels naar buiten te brengen. Gablehouse et al. (2009) voerden een volledige ovariohysterectomie uit mbv. laparoscopische technieken, met verwijdering van de organen via de vagina. Na ligeren van de belangrijke bloedvaten en losmaken van de ligamenten werden de ovaria via een defect in de uterus in de vagina gebracht en weggesneden. Vervolgens bracht men langs beide kanten de uterushoorn in dit defect en werd hierin een hechting geplaatst, waarna de hoorn terug in de buikholte werd gebracht. Op deze hechtingen werd transvaginaal tractie gezet, zodat de uterus volledig inverteerde. Tot slot werden 2 circulaire ligaturen geplaatst ter hoogte van de cervix en werd de baarmoeder losgesneden.

Het gebruik van een 'hand-assisted' procedure heeft als voordeel dat het weefsel tactiel beter beoordeeld kan worden. Daarnaast kunnen structuren makkelijker gemanipuleerd worden en kan deze hand de organen beschermen terwijl de laparoscopische cannule wordt binnengebracht zodat CO₂ insufflatie niet noodzakelijk is. Het nadeel ervan is de noodzaak van een grotere incisie en, indien men toch met gasinsufflatie werkt, de moeilijkheid om een pneumoperitoneum te behouden, wat kan leiden tot een verminderde visualisatie (Muurlink et al., 2009).

Aan laparoscopische ingrepen zijn ook enkele nadelen en complicaties verbonden. Deze methodes kunnen gebruikt worden voor focale letsels, maar bij diffuse of grote uteriene massa's zijn ze niet aangewezen. Er moet ook steeds rekening gehouden worden met het temperament van de merrie, die een rechtstaande operatie moet toelaten en men moet goed opletten dat het paard niet gaat neerliggen tijdens de ingreep. Daarnaast wordt bij 5% van de patiënten die een laparoscopische ingreep hebben ondergaan postoperatief discomfort vastgesteld ten gevolge van de peroperatieve gasinsufflatie. Het is ook mogelijk dat andere organen zoals de milt, het colon en het cecum accidenteel geperforeerd worden door de canule of andere laparoscopische instrumenten. Tot slot zijn er ook enkele complicaties beschreven specifiek voor een partiële ovariohysterectomie. Zo kunnen hechtingen loslaten en kan er bloeding of infectie van de uterusstomp ontstaan en (Janicek et al., 2004; Heijltjes et al., 2009; Muurlink et al., 2009).

4.4. Nabehandeling

Na een chirurgische ingreep worden de merries nog enkele dagen behandeld met een NSAID, zoals flunixin meglumine (1,1 mg/kg IV BID) ter preventie van pijn en ontsteking. Daarnaast wordt ook meestal een korte antibioticakuur (gemiddeld 5 dagen) opgesteld met een breedspectrum antibioticum, zoals trimetoprim sulfadiazine (30 mg/kg PO BID) of de combinatie van een penicilline (bv. procaïne penicilline, 22 mg/kg IM BID) met gentamycine (6,6 mg/kg IV BID). Ook een preventieve injectie met antitetanusserum wordt aangeraden (Hoffsis et al., 1986; Heijltjes et al., 2009; Muurlink et al., 2009; Schneeweiss et al., 2015).

Daarnaast kan het aangewezen zijn de baarmoeder na de ingreep enkele keren te spoelen met een steriele zoutoplossing. Een andere mogelijkheid is de toediening van prostaglandines (cloprostenol 250 µg/ml), die een oestrus induceren waardoor de uterus zichzelf gaat reinigen. Ook oxytocine (20 IU) kan postoperatief toegediend worden. Door de uterusstomp dagelijks transrectaal te palperen kunnen verklevingen met de omgeving vermeden worden (Janicek et al., 2004; Quinn en Woodford, 2005; Schneeweiss et al., 2015).

5. Prognose

Een leiomyoma is een goedaardig gezwel dat geen direct gevaar oplevert voor de algemene gezondheid van een paard, dus de prognose voor overleving is excellent. Belangrijker voor fokmerries is de prognose voor de verdere fertiliteit. Die daalt na een partiële hysterectomie, maar toch zijn er reeds meerdere gevallen beschreven met succesvolle drachten na de ingreep (Frazer, 2009). De belangrijkste factor hierbij is de oppervlakte van de overgebleven uterus. Na wegname van een deel van de uterusshoorn is er minder plaats voor de migratie van het embryo, met minder kans op maternale herkenning en meer kans op embryonale sterfte. Men stelt dat tot 50% van een uterusshoorn kan worden verwijderd vooraleer de maternale herkenning in het gedrang komt. Voorwaarde hierbij is dat het resterende endometrium gezond is. Indien de resectie meer dan 50%

bedraagt, daalt de kans op een succesvolle dracht proportioneel met de hoeveelheid weggenomen uterushoorn (Barrell en Hendrickson, 2009).

Een ander belangrijk punt voor de prognose is de kans op terugkomst van tumoraal weefsel na tumorresectie. Bij vrouwen worden heel af en toe metastasen terug gevonden in meerdere organen. Dit werd bij paarden nog niet beschreven. Er bestaan echter nog geen studies die op lange termijn de kans op herval bepalen. De enige vermelding van recurrenente leiomyomata betreft een rapport van Romagnoli et al. (1987) dat 2 Arabische jaarlingen beschrijft die een totale ovariohysterectomie ondergingen ten gevolge van multiële gezwollen ter hoogte van de ovaria. Na de ingreep ontstond opnieuw tumoraal weefsel op het resterend cervixweefsel (Schneeweiss et al., 2015).

DISCUSSIE

Wanneer een leiomyoma wordt gediagnosticeerd is het belangrijk om een weloverwogen keuze te maken of men al dan niet wil behandelen. Een leiomyoma is een goedaardige tumor en is eigenlijk niet levensbedreigend voor de patiënt (Nelis et al., 2013). Toch kunnen we verwachten dat de tumor zal blijven groeien waardoor de massa steeds meer plaats inneemt en steeds zwaarder wordt. Door het ruimte-innemend proces op zich en mogelijke tractie aan baarmoederligamenten kunnen we niet uitsluiten dat het paard op termijn last zal ondervinden en dit zal uiten. Hierbij denk ik vooral aan intermitterende kolieksymptomen door chronische pijn. Helaas heb ik in de literatuur geen case reports gevonden over merries met een uterine leiomyoma waarbij geen chirurgie werd uitgevoerd en die deze vermoedens kunnen bevestigen. Er is wel een case report over een merrie met een fibroleiomyoma op het ovarium waarbij de klacht inderdaad intermitterende koliek was (Carstanjen et al., 2009). Desondanks lijkt het mij niet altijd de beste keuze om tot chirurgie over te gaan, zeker wanneer het kleine tumoren betreft bij merries die men niet voor de reproductie wil gebruiken. Ook bij oudere merries die nog geen last hebben van de massa zou ik overwegen om de tumor niet weg te halen. Het blijft een zware ingreep met een lange revalidatieperiode en zonder garanties om opnieuw zonder problemen een veulen à terme te dragen, hoewel Barrel en Hendrickson (2009) hier toch vrij optimistisch over zijn. Omwille van de leeftijd en de laatst vernoemde redenen, zou ik persoonlijk de 18-jarige pony die hierboven werd besproken (merrie 2) niet laten opereren. Bij merrie 3, die reeds enkele maanden last had van een bloederige vaginale uitvloeit zou ik wel een behandeling aanraden, omdat de tumor bij haar wel problemen veroorzaakte. Daarnaast was ze slechts 5 jaar oud. De eerst besproken merrie was 12 jaar oud en vertoonde, naast slechte fertiliteitsresultaten, nog geen symptomen. Bij haar zou ik persoonlijk een afwachterende houding aannemen en haar goed opvolgen, tenzij het een waardevolle merrie betreft waaruit de eigenaars graag nog embryo's willen.

Indien men toch beslist om tot chirurgie over te gaan, is een grondige evaluatie van de verschillende methodes nodig. De klassieke manier, een laparotomie in dorsale decubitus, wordt nog vaak toegepast. Het spreekt voor zich dat dit een invasieve ingreep is, met de nodige risico's en een lange revalidatieperiode (Hoffsis et al., 1986; Brandstetter et al., 2005). De moderne (dier)geneeskunde zoekt daarom steeds nieuwe manieren om patiënten zo minimaal invasief mogelijk te behandelen. Een mooi voorbeeld hiervan zijn de laparoscopische procedures die op punt werden gesteld voor het uitvoeren van een partiële ovariohysterectomie bij een rechtstaand paard. Voordelen van deze minimaal invasieve methodes zijn een lagere morbiditeit door het vermijden van de risico's verbonden aan algemene anesthesie en de kortere revalidatieperiode, aangezien de integriteit van de peesplaten die de buikwand vormen gespaard blijft. Daarnaast is er een betere visualisatie van de buikorganen, kan bloeding beter geëvalueerd worden en moet er minder tractie gezet worden op de uterusligamenten, met als resultaat minder post-operatieve pijn. Aan laparoscopische ingrepen zijn natuurlijk ook risico's verbonden, zoals het accidenteel perforeren van andere organen en soms moeilijker ingrijpen bij bloedingen, maar de kans op complicaties is theoretisch lager dan bij een

klassieke laparotomie thv. de linea alba. Daarnaast zijn er ook beperkingen voor het gebruik van een volledig laparoscopische ingreep, die vooral gerelateerd zijn aan de grootte en ligging van de tumor (Janicek et al., 2004; Gablehouse et al., 2009; Heijltjes et al., 2009).

In de humane geneeskunde wordt volop onderzoek gedaan naar niet-chirurgische methodes om uteriene leiomyoma's te behandelen. Steeds meer wordt UAE of 'uterine artery embolisation' toegepast. Dit gebeurt bij een gesedeerde patiënt, waarbij men met behulp van gespecialiseerde medische beeldvorming (angiografie) met een katheter via de arteria femoralis de uteriene arteries bereikt om daar embolie-inducerende producten te injecteren. Het doel van deze ingreep is het creëren van occlusie die op het niveau van de arteriolen de bloedvoer in die mate vermindert dat de tumor ischemische schade ondervindt met necrose en inkrimping tot gevolg, maar waarbij het normale myometrium nog wel in staat is om te recupereren. Daarnaast wordt ook gezocht naar medicatie die klinische klachten ten gevolge van een uterien leiomyoma kunnen verminderen. Bij de ontwikkeling van deze producten gaat de aandacht vooral naar GnRH-agonisten en steroïden. Er zijn twee geneesmiddelen op de markt waarbij men resultaten boekt. Dit zijn mifepristone, een progesteronreceptor-agonist, en asoprisnil, een selectieve progesteronreceptor-modulator. Deze producten zorgen ook voor een verminderde bloedtoevoer naar de tumor waardoor die gaat krimpen en symptomen zoals bleeding of druk ter hoogte van het bekken verminderen (Tropeano et al., 2008). Bij de mens is aangetoond dat hormonen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van deze tumoren, waardoor men op deze hormonale inbalans kan inspelen met medicatie om het leiomyoma te bestrijden (Walker en Stewart, 2005). Bij het paard daarentegen geloven de meeste auteurs niet in een hormonale oorzaak, waardoor dit soort medicatie bij het paard niet kan toegepast worden (Brandstetter et al., 2005). Ook een UAE lijkt mij geen ingreep die bij paarden snel zal toegepast worden. De femorale arterie is, omwille van de bouw van een paard, niet makkelijk bereikbaar bij een staand dier en daarnaast is heel gespecialiseerde medische beeldvorming nodig.

Indien een partiële ovariohysterectomie werd uitgevoerd, kan men zich afvragen of er terug met de merrie kan gefokt worden. De belangrijkste factor in deze overweging is de grootte van de overgebleven uterus, en dan vooral de oppervlakte van het overgebleven endometrium. Volgens Barrell en Hendrickson (2009) mag tot 50% van een uterushoorn worden weggenomen, op voorwaarde dat het overgebleven endometrium gezond is. De kans op een normale dracht daalt proportioneel zodra men meer dan 50% weghaalt.

Wanneer er minder functioneel endometrium aanwezig is dan in een normale uterus kunnen we verwachten dat dit resulteert in premature of dysmature veulens. Dit is een goed gekend fenomeen bij tweelingdrachten en de vergelijking met een baarmoeder na partiële ovariohysterectomie is goed te maken. Het mechanisme is te verklaren door foetale stress. Een kleinere uterus bevat minder functioneel endometriumweefsel, waardoor de placenta kleiner is en er minder nutriënten de foetus bereiken. Dit zorgt voor een tragere groei en op termijn ook voor stress bij het veulen. Daarnaast heeft

de foetus een genetische drift om te groeien, maar wanneer de uterus te klein wordt en deze expansie niet meer aankan, komt de foetus in stress. Deze foetale stress zorgt voor een snellere maturatie van de klieren in de foetale bijnier, wat zal resulteren in kortere drachttijd. Vaak is het resultaat een zwak en licht dysmatuur veulen (Vandeplassche et al., 1970; Allen et al., 2002).

REFERENTIELIJST

1. Allen W. R., Wilsher S., Stewart F., Ousey J., Fowden A. (2002). The influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. II. Endocrinology of pregnancy. *Journal of endocrinology*, 172(2), 237-246.
2. Barrell E., Hendrickson D. A. (2009). Rebreeding of the partially hysterectomised mare: Uterine surface area as a factor of success. *Equine Veterinary Education*, 21(4), 205-206.
3. Berezowski C. (2002). Diagnosis of a uterine leiomyoma using hysteroscopy and a partial ovariohysterectomy in a mare. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(12), 968.
4. Brandstetter L. R., Doyle-Jones P. S., McKenzie H. C. (2005). Persistent vaginal haemorrhage due to a uterine leiomyoma in a mare. *Equine Vet Educ*, 17, 156-158.
5. Broome T. A., Allen D., Baxter G. M., Pugh D. G., Mahaffey E. (1992). Septic metritis secondary to torsion of a pedunculated uterine fibroleiomyoma in a filly. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(11), 1685-1688.
6. Carstanjen B., Schönert S., Heblinski N., Gruber A. D. (2009). Primary unilateral fibroleiomyoma of the ovary in a pregnant mare: a case report. *Reproduction in domestic animals*, 44(6), 952-957.
7. Frazer G.S. (2009). Disorders of the Reproductive System. In: *Equine Internal Medicine*, 3th edition. Eds: Reed S.M., Bayly W.M., Sellon D.C., Elsevier Health Sciences, p. 1021
8. Gablehouse K. B., Cary J., Farnsworth K., Ragle, C. A. (2009). Standing laparoscopic-assisted vaginal ovariohysterectomy in a mare. *Equine Veterinary Education*, 21(6), 303-306.
9. Heijltjes J. M., Rijkenhuizen A. B. M., Hendriks W. K., Stout T. A. E. (2009). Removal by laparoscopic partial ovariohysterectomy of a uterine leiomyoma assumed to have caused fetal death in a mare. *Equine Veterinary Education*, 21(4), 198-203.
10. Hoffsis G. F., Davis G. W., & Saint-Jean G. (1986). Leiomyoma of the uterus of a mare. *The Canadian Veterinary Journal*, 27(9), 319.
11. Janicek J. C., Rodgerson D. H., Boone B. L. (2004). Use of a hand-assisted laparoscopic technique for removal of a uterine leiomyoma in a standing mare. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(6), 911-4.
12. Kennedy P.C., Miller R.B. (1993). The female genital system. In: *Pathology of Domestic Animals*, Vol 3, 4th edition. Eds: Jubb K.V.F, Kennedy P.C, Palmer N., Academic Press inc., New York. p. 451.
13. Muurlink T., Walmsley J., Whitton C. (2008). Successful laparoscopic surgery for a uterine leiomyoma in a mare. *Equine Veterinary Education*, 20(10), 508-511.
14. Nelis, H., Leemans, B., de Vries, C., Hoogewijs, M., Chiers, K., Govaere, J. (2013). Oviductal and uterine leiomyomata in mares. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 82(2), 81-86.
15. Quinn G. C., Woodford N. S. (2005). Infertility due to a uterine leiomyoma in a Thoroughbred mare: clinical findings, treatment and outcome. *Equine Veterinary Education*, 17(3), 150-155.

16. Romagnoli S. E., Momont H. W., Hilbert B. J., Metz A. (1987). Multiple recurring uterocervical leiomyomas in two half-sibling Appaloosa fillies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191(11), 1449-1450.
17. Schneeweiss W., Krump L., Metcalfe L., Ryan E., Beltman M., Jahns H., David F. (2015). Endoscopic-Assisted Resection of a Pedunculated Uterine Leiomyoma With Maximal Tissue Preservation in a Cow and a Mare. *Veterinary Surgery*, 44(2), 200-205.
18. Tropeano, G., Amoroso, S., & Scambia, G. (2008). Non-surgical management of uterine fibroids. *Human reproduction update*, 14(3), 259-274.
19. Vandeplasse M., Podliachouk L., Beaud R. (1970). Some aspects of twin-gestation in the mare. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 34(3), 218.
20. Walker C. L., Stewart E. A. (2005). Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*, 308(5728), 1589-1592.
21. Wolfsdorf K.(2014). Reproductive disorders. In: Knottenbelt and Pascoe's Color Atlas of Diseases and Disorders of the Horse, 2nd edition. Ed: McAuliffe S.B., Elsevier, Edinburgh, p. 475-476.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2015 – 2016

**BLOEDING IN HET LIGAMENTUM LATUM BIJ EEN
VIJF MAAND DRACHTIGE MERRIE**

Door

Phyllis NAEYAERT

Promotor: Kim Roels
Copromotor: Laurence Lefère

Klinische casusbespreking in
het kader van de Masterproef.

© 2016 *Phyllis Naeyaert*.

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 2015 – 2016

**BLOEDING IN HET LIGAMENTUM LATUM BIJ EEN
VIJF MAAND DRACHTIGE MERRIE**

Door

Phyllis NAEYAERT

Promotor: Kim Roels
Copromotor: Laurence Lefère

Klinische casusbespreking in
het kader van de Masterproef.

© 2016 *Phyllis Naeyaert.*

VOORWOORD

Deze casus staat voor mij symbool voor het afronden van mijn studie diergeneeskunde en hiermee kan ik een lange periode van hard werken maar vooral veel mooie momenten afsluiten.

Als eerste wil ik mijn ouders en familie bedanken, die het mogelijk gemaakt hebben dat ik mijn droom om dierenarts te worden heb kunnen waarmaken. Daarnaast zijn er ook mijn vrienden en medestudenten die deze studie nog zoveel leuker hebben gemaakt. Ik ben erg blij dat ik samen met hen de eindmeet kan behalen.

Ik wil ook graag mijn promotor Kim Roels en copromotor Laurence Lefère bedanken voor het nalezen en geven van tips voor dit werk. En ook bedankt aan alle andere medewerkers van de Faculteit Diergeneeskunde die betrokken waren bij de behandeling van de beschreven patiënt en die mij de nodige informatie hebben bezorgd om dit werk zo goed mogelijk uit te werken.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
INLEIDING	2
1. Anamnese en signalement	3
2. Algemeen klinisch onderzoek	3
3. Specifiek klinisch onderzoek	4
4. Diagnose	6
5. Behandeling	6
6. Prognose	8
LITERATUUR	9
1. Situering	9
2. Predisponerende factoren	11
3. Klinische symptomen	11
4. Veranderingen in het hematologisch profiel tijdens de (normale) peri-partum periode..	12
5. Diagnose	13
6. Behandeling	15
Hemostatische agentia	16
Correctie circulerend volume.....	17
Verdere ondersteuning	18
7. Prognose	18
DISCUSSIE.....	20

SAMENVATTING

Een hevige bloeding tijdens de dracht of in de periode rond de partus is een gevreesde complicatie bij fokmerries, die toch regelmatig voorkomt. Deze bloedingen zijn meestal het gevolg van een ruptuur in de arteria uterina. De patiënten kunnen hierbij sterven ten gevolge van een hypovolemische shock, maar wanneer de bloeding meer onder controle kan worden gehouden, ontstaat vaak een hematoom in de ophangband van de uterus, het ligamentum latum. De aandoening wordt het meest gezien bij oudere, pluripare merries. De reden hiervoor is een accumulatie van degeneratieve veranderingen die bij vorderende leeftijd en na elke dracht in de uterusbloedvaten gebeuren. De symptomen na een ruptuur van de uterine arterie zijn vaak vaag en aspecifiek en kunnen variëren van een lichte lethargie tot hyperacute dood. Het klinisch beeld kan erg vergelijkbaar zijn met dat van gastro-intestinale problemen. De diagnose bestaat uit een combinatie van de anamnese, een grondig klinisch onderzoek, een rectaal onderzoek, transabdominale en/of transrectale echografie, een hematologisch en biochemisch bloedonderzoek en een abdominocentese. Tijdens deze onderzoeken moet stress vermeden worden, want dit kan het bloeden verergeren. Dit wordt ook doorgetrokken in de behandeling, door de patiënt in een rustige stal te plaatsen. Daarnaast bestaan er verschillende hemostatische agentia die gebruikt kunnen worden om de bloeding te stoppen, zoals aminocaproïc zuur en moet indien nodig het circulerend volume gecorrigeerd worden door middel van infuustherapie. De prognose voor een post-partum bloeding is vrij gunstig, maar indien de bloeding reeds voor de partus optreedt is de kans op overleving minder groot.

INLEIDING

Bloedingen tijdens de dracht of net na de partus zijn een gevreesde complicatie bij merries. Deze aandoening wordt gezien bij 2-3% van de fokmerries en is verantwoordelijk voor 40% van de peri-partum sterftegevallen (Arnold et al., 2008). In de meeste gevallen ontstaat de bloeding in de periode vlak voor of na de partus, met andere woorden in de peri-partum periode, maar er werden reeds patiënten beschreven met bloedingen vanaf 5 maand dracht tot en met 6 maanden na de partus (Arnold et al., 2008; Wolfsdorf, 2014).

Meestal ontstaat de bloeding door een scheur in de arteria uterina, maar ook andere bloedvaten die het geslachtstelsel bevoelen kunnen betrokken zijn in het proces (Ueno et al., 2010).

Wanneer een bloeding ontstaat tijdens de peri-partum periode zijn er drie mogelijke scenario's. Ten eerste kan het bloed in het lumen van de baarmoeder terecht komen. Dit wordt vaak gezien bij post-partum bloedingen. De bloeding kan ook ontstaan in het ligamentum latum, met een plaatselijke hematoomvorming tot gevolg (Fig. 1). Als er voldoende tegendruk is door het ligament, is deze aandoening meestal zelflimiterend. De patiënten vertonen wel duidelijke pijnsymptomen. Indien de tegendruk onvoldoende is, loopt het bloed ook verder naar de buikholte, met een hemoperitoneum tot gevolg. Dit is een gevaarlijke situatie, want in het abdomen is er geen tegendruk, wat de bloedstolling erg bemoeilijkt (Wolfsdorf, 2014).



Fig. 1: Doorsnede van een hematoom in het ligamentum latum bij een merrie.

Uit: Wolfsdorf, 2014.

Hieronder wordt de casus besproken van een drachtige merrie die in de kliniek werd aangeboden met koliekachtige symptomen en waarbij een ernstige bloeding van de uteriene arterie werd vastgesteld.

CASUÏSTIEK

1. Anamnese en signalement

Deze casus beschrijft een 17-jarige warmbloedmerrie die eind oktober op de dienst Inwendige Ziekten van de faculteit Diergeneeskunde in Merelbeke werd aangeboden wegens kolieksymptomen en excitatie. De merrie werd het jaar ervoor in mei met succes geïnsemineerd en was op het moment van aanbieden dus vijf maanden drachtig.



Fig. 2: Foto van de patiënt tijdens het klinisch onderzoek.

Die ochtend hadden de eigenaars het paard in laterale decubitus en kreunend op de wei aangetroffen. De merrie was moeilijk recht te krijgen en liet zich meteen terug vallen. Het paard had nog wel gemest sinds het begin van de symptomen. De doorverwijzende dierenarts heeft het paard thuis onderzocht en bij het rectaal onderzoek voelde hij wat tympanie van de dikke darm. Daarnaast merkte hij op dat het paard gevoelig reageerde bij de palpatie van de uterus, vooral aan de rechter kant. Hij heeft de merrie Buscopan compositum® (natriummetamizole (2500 mg/100 kg) en butylhyoscine bromide (20 mg/100 kg), Boehringer Ingelheim, Barcelona) toegediend en doorgestuurd naar de kliniek.

Het paard staat thuis alleen op een weide en dit dag en nacht. Naast gras krijgt ze dagelijks een halve kruiwagen hooi en twee keer per dag een halve emmer met een krachtvoermengeling. Esdoorns zijn niet aanwezig in de buurt van de weide.

Het paard had reeds meerdere veulens gekregen en dit telkens zonder problemen. Een voorgeschiedenis van koliek was niet bekend.

2. Algemeen klinisch onderzoek

Bij binnenkomst op de kliniek onderging het paard een algemeen klinisch onderzoek (Fig. 2).

De pols was 64 slagen per minuut. Er werd een aritmie opgemerkt die kan worden beschreven als een 'onregelmatige onregelmatigheid'. De mucosae waren bleek en de capillaire vullingstijd duurde langer dan 2 seconden. De huidturgor was wel normaal en er was geen oedeem aanwezig.

De ademhaling was vrij snel (40 keer per minuut) en was costoabdominaal.

Haar temperatuur bedroeg 36,2°C.

De lendenreflex was negatief, wat wijst op de aanwezigheid van een pijnlijk proces in het abdomen.

De buikspanning was wel normaal.

Bij auscultatie van het abdomen waren normale borborygmen te horen, dit zowel links als rechts. Bij de longauscultatie hoorden we een vesiculaire ademhaling.

In het linker neusgat was wat bloederige uitvloeit aanwezig, die volgens de eigenaar zo'n 20 minuten nadat hij de merrie had gevonden was ontstaan.

Tijdens het onderzoek bleef de merrie onrustig en stond ze continu te krabben.

3. Specifiek klinisch onderzoek

Omdat er tijdens de hartauscultatie een onregelmatige onregelmatigheid werd vastgesteld, werd een electrocardiogram (ECG) aangelegd om de oorzaak van de aritmie op te sporen. Hierbij werd vastgesteld dat de merrie atriumfibrillatie had. De kenmerken van atriumfibrillatie op een ECG zijn het wegvallen van de P-golven, met daarnaast een fibrillerende basislijn, waarbij de fibrillaties F-golven genoemd worden. De QRS-complexen en T-golven hebben wel een normale morfologie, maar de afstand tussen verschillende QRS-complexen is onregelmatig en onvoorspelbaar.

Tijdens de ECG, werd een echografisch onderzoek van het abdomen uitgevoerd. Hierbij was veel celrijk vrij buikvocht te zien. Het beeld aan de linkerkant was echter vrij onduidelijk. De maag was klein en er was geen reflux aanwezig. Ook de milt was klein. De linkernier was zichtbaar, wat een colonverplaatsing over de milt-nierband onwaarschijnlijk maakt als differentiaaldiagnose. De baarmoeder was goed in beeld te brengen en de krachtige hartslag van het veulen gaf aan dat het nog leefde. Aan de rechterkant waren behalve het vrije buikvocht geen verdere afwijkingen op te merken.

De merrie werd in een opvoelbox geplaatst om een rectaal onderzoek uit te voeren. Alvorens dit onderzoek te starten werd 120 mg butylhyoscine bromide en 15 g natriummetamizole (Buscopan compositum®, Boehringer Ingelheim, Barcelona) intraveneus (IV) toegediend.

Het colon tenue bevatte mestballen, wat er op wijst dat er in de uren voor het rectaal onderzoek nog een normale mestpassage was. Het cecum voelde slap aan, dus de kolieksymptomen werden niet door een tympanie of impactie van de dikke darm veroorzaakt. Er werd ook een sterk gevulde blaas gevoeld. De baarmoeder lag rechts ventraal. Links dorsaal werd een homogene massa gevoeld in de ophangband van de uterus, met een omvang vergelijkbaar met een voetbal. Deze massa bevatte vocht, want bij palpatie ervan werd fluctuatie gevoeld. De merrie was ook duidelijk oncomfortabel tijdens het onderzoek.

Omdat deze massa tijdens het abdominaal echografisch onderzoek niet te zien was, werd ook een transrectaal echografisch onderzoek uitgevoerd. Daarbij was een celrijke, homogene massa te zien, wat overeen komt met een hematoom.

Tot slot werd ook een abdominocentese uitgevoerd. Macroscopisch leek het vrije buikvocht dat met de buikpunctie werd opgevangen op bloed (Fig. 3,4). De resultaten van de telling van het vocht staan vermeld in onderstaande tabel (Tabel 1).

RESULTAAT	REFERENTIEWAARDEN
Leukocyten: 3,54 *10 ⁹ /L	< 3,5 *10 ⁹ /L
Hematocriet: 25 %	0%
Eiwit: 52 g/L	< 20 g/L
Lactaat: 6,8 mmol/L	< 4 mmol/L

Tabel 1: Laboratoriumresultaten van het vrije buikvocht.



Fig. 3: Foto na de abdominocentese, die veel bloederig buikvocht opleverde.



Fig. 4: Bloedbuisje met het buikvocht dat werd opgevangen bij de abdominocentese.

Er werd ook een hematologisch en biochemisch bloedonderzoek uitgevoerd. De resultaten hiervan worden weergegeven in onderstaande tabel (Tabel 2).

RESULTAAT	REFERENTIEWAARDEN	RESULTAAT	REFERENTIEW.
Hematocriet: 39%	35 - 45 %	Na: 130,2 mmol/L	135 - 150 mmol/L
BE: - 2,1 mEq/L	-5 - +5 mEq/L	K: 3,36 mmol/L	3,0 - 5,9 mmol/L
Leukocyten: 7 *10 ⁹ /L	4,9 – 11,1 *10 ⁹ /L	Ca: 1,31 mmol/L	1,4 - 1,7 mmol/L
Thrombocyten: 41 *10 ⁹ /L	100 – 350 *10 ⁹ /L	Cl: 97 mmol/L	97 - 107 mmol/L
Thrombocyten op citraat: 114 *10 ⁹ /L		Glucose: 176 mg/dL	80 - 120 mg/dL
Totaal eiwit: 41g/L	60-80 g/L	Lactaat: 5,7 mmol/L	< 2 mmol/L

Tabel 2: Laboratoriumresultaten van het bloedonderzoek.

De stijging in glucose is te verklaren door een sympathicusactivatie, aangezien de merrie zich duidelijk in een stresstoestand bevond. De stijging in lactaat betekent dat er ergens in het lichaam een anaeroob proces aan de gang is, of met andere woorden dat bepaalde organen zich in een relatieve zuurstofnood bevinden. De combinatie van het lage aantal thrombocyten en het laag eiwitgehalte met een normaal hematocriet kunnen doen denken aan een acute bloeding. De thrombocyten begeven

zich naar de plaats van de bloeding waardoor hun aantal in de algemene circulatie daalt. Daarnaast is er ook een verlies van eiwit naar het hematoom en in de buikholte. Het percentage rode bloedcellen blijft in de acute fase van een bloeding binnen de normaalwaarden door de miltcontractie die gebeurt bij paarden in een stresssituatie.

Dit vermoeden van een inwendige bloeding wordt bevestigd door de resultaten van de buikpunctie.

4. Diagnose

De uiteindelijke diagnose bij deze merrie is dus een ruptuur van een bloedvat dat in het ligamentum latum loopt, waarschijnlijk de arteria uterina, met hematoomvorming ter hoogte van dit ligament en ook een hemoperitoneum tot gevolg. Dit concluderen we a.d.h.v. het bloedverlies en de plaats van het hematoom. Daarnaast werd ook atriumfibrillatie gediagnosticeerd.

5. Behandeling

De merrie werd behandeld met tranexaminezuur (Exacyl®, Sanofi, Melon, 500mg/mL), een antifibrinolyticum. Er werden 14 ampulles van 5 mL opgelost in 1L isotone zoutoplossing (0,9% NaCl) en dit werd als een infuus IV toegediend via een tijdelijke katheter. Daarnaast werd ook 800 mg flunixin meglumine (Emdofluxin®, Emdoka, Hoogstraten, 1,1mg/kg) IV toegediend. De toediening van deze NSAID werd de drie volgende dagen elke ochtend herhaald. Het paard werd in een rustige box geplaatst en werd daar vastgezet, zodat ze niet kon gaan neerliggen. De kans bestond namelijk dat het hematoom zou gaan barsten door de drukverschillen die neerliggen en terug rechtspringen in het abdomen veroorzaken. Tot slot werden regelmatige hematologische controles uitgevoerd. De resultaten hiervan worden weergegeven Tabel 3.

DATUM	8U	16U	24U
Dag 1	/	39%	30%
Dag 2	/	30%	30%
Dag 3	30%	26%	22%
Dag 4	22%	24%	18%
Dag 5	21%	/	22%
Dag 6	30%	/	28%
Dag 7	34%	/	/

Tabel 3: Overzicht van de hematocrietbepalingen.

Op de derde dag van de behandeling heeft de merrie zich losgetrokken, nadat ze was vastgeraakt in het touw. Hierdoor werd de bloeding gereactiveerd en een half uur later is ze in een hypovolemische shock gegaan. Ze probeerde continu te gaan neerliggen, had grauw-grijze mucosae, begon te flehmen en had een pols van 80 slagen per minuut. Tweemaal 10 mg butorphanol (Dolorex®, Intervet International, Boxmeer, 0,05-0,1 mg/kg) IV en éénmaal 50 mg morfine (Morfine HCl, Sterop, Brussel,

0,1-0,2 mg/kg) werden toegediend met weinig effect. Omdat de merrie opnieuw symptomen van een actieve bloeding vertoonde, werd ook de behandeling met tranexaminezuur herhaald. Zeventig mL Exacyl® (tranexaminezuur, Sanofi, Melon, 500mg/mL) werd opgelost in 1L 0,9% NaCl-oplossing en toegediend (Fig. 5,6). De merrie werd rustiger en haar toestand is uiteindelijk gestabiliseerd.

De merrie was gedurende haar volledige verblijf vaak onrustig in de stal, ze was geëxciteerd maar vertoonde geen tekenen van pijn meer. Om haar te kalmeren werd af en toe 2 of 3 mL acepromazine (Placivet®, Kela, Hoogstraten) intramusculair (IM) toegediend.



Fig. 5: De patiënt tijdens de toediening van het tranexaminezuur-infuus.



Fig. 6: Verpakking van het tranexaminepreparaat dat werd toegediend om de bloedstolling te bevorderen.

Op dag 3 en 8 van de behandeling werd het echografisch onderzoek herhaald, waarbij een levend veulen werd waargenomen en de organen in het abdomen een normaal aspect vertoonden. Op de dertiende dag werd opnieuw een rectaal onderzoek gedaan. Hier was te voelen dat het hematoom duidelijk kleiner was dan in het beginstadium. Omdat de merrie vaak geëxciteerd was, werd beslist dat ze de volgende dag naar huis mocht, aangezien ze thuis waarschijnlijk rustiger zou zijn.

Als advies aan de eigenaar werd een absolute boxrust gedurende 2 maanden voorgeschreven. Hierbij kreeg het paard liefst zo weinig mogelijk krachtvoer. Wortelen mochten wel en het paard moest voorzien worden van hooi ad libitum. Excitatie moest ten allen tijde vermeden worden. Na twee maanden werd een controle rectaal onderzoek geadviseerd. Indien het hematoom geresorbeerd was, mocht de merrie op een klein stukje paddock. Indien niet bleef absolute boxrust aangewezen.

Ondertussen loopt het paard terug dagelijks op de weide. Het dieet op hooi en wortelen wordt aangehouden en hiermee blijft de merrie rustig. Drie maanden na de initiële behandeling heeft de merrie nog éénmalig koliekachtige symptomen vertoond. De dierenarts heeft haar toen onderzocht en bij het rectaal onderzoek voelde het hematoom veel kleiner aan en had het een verschrompeld aspect, in plaats van de gespannen ballon die in het acute stadium te voelen was. Bij het afronden van dit werk had de merrie de uiterekende partusdatum bereikt, echter het veulen was nog niet geboren.

6. Prognose

De prognose voor deze merrie was niet erg gunstig. De eerste weken na de ruptuur zijn kritiek, aangezien de kans bestaat dat de bloeding niet stopt of zelfs erger wordt, met een fatale hypovolemische shock tot gevolg. Na enkele weken (minstens vier), zou er reeds wat organisatie van het hematoom moeten zijn, met voldoende stolling, zodat het grootste risico geweken is. Het nadeel bij deze patiënt is dat ze nog drachtig is, waardoor de risico's bij het naderen van de partus weer veel groter worden. Wanneer het veulen sterker wordt en veel beweegt in de uterus, bestaat steeds de kans dat de beschadigde arterie geraakt wordt, waardoor een nieuwe bloeding kan optreden. Ook tijdens de partus is er een groot risico op nieuw trauma ter hoogte van de arterie.

Paarden kunnen leven met atriumfibrillatie, maar het kan gevaarlijk worden in situaties waarbij de hartfrequentie omhoog gaat. Wanneer de paarden enkel vagale stimuli ondervinden, kan de atrioventriculaire (AV-) knoop voldoende fibrillatiepulsen filteren, waardoor de hartfrequentie binnen de normale grenzen blijft. Tijdens stresssituaties neemt het sympatisch effect de overhand en verdwijnt de vagale tonus. Op die momenten kan de AV-knoop onvoldoende filteren waardoor de hartslag plots enorm toeneemt, tot zelfs 300 slagen per minuut. De elektrische pulsen van het atrium volgen elkaar dan zo snel op dat er geen atriale contracties meer gebeuren, waardoor de ventrikels onvoldoende met bloed gevuld worden en de circulatie dus niet meer efficiënt verloopt. Paarden met atriale fibrillatie worden dus best niet meer bereden en stress moet vermeden worden. Indien er verder geen afwijkingen aan het hart aanwezig zijn, kan behandeld worden dmv. een orale therapie met quinidine sulfaat of door een elektrische cardioversie onder algemene anesthesie. Dit is aan te raden wanneer de eigenaars deze merrie naast de reproductie ook nog voor de sport gebruiken. Voor een paard dat enkel voor de fok wordt gebruikt, is er geen probleem. Bij paarden werd echter, net zoals bij de mens, een genetische aanleg voor de ontwikkeling van atriumfibrillatie vastgesteld, die dus kan worden overgedragen naar nakomelingen. In deze context valt het aan te raden om goed te overwegen of nog verder gefokt wordt met een merrie die deze aandoening heeft.

LITERATUUR

1. Situering

Meestal ontstaat de bloeding door een scheur in de arteria uterina (Fig. 7). In de minderheid van de gevallen is de oorzaak een letsel in een ander bloedvat. Voorbeelden hiervan zijn de arteria pudenda interna, de arteria iliaca externa of interna, de arteria ovarica en de arteria vaginalis (Fig. 8) (Arnold et al., 2008; Ueno et al., 2010).

Een ruptuur in de uteriene arterie ontstaat vaker rechts dan links. Een mogelijke verklaring hiervoor is de extra druk die door het uitzetten van het cecum op de rechter arterie kan worden veroorzaakt (Wolfsdorf, 2014). Daarnaast ontstaan lesies vaak in het proximale deel van de arteria uterina, meestal in de 15 cm volgend op de bifurcatie met de iliacale arterie. In het centrale en distale deel van de arteria uterina is de tunica adventitia dikker dan in het proximale gedeelte en bevat deze laag, in tegenstelling tot proximaal, ook longitudinale gladde spiercellen en meer elastine vezels. Ook de tunica media is sterker. Dit zorgt ervoor dat het centrale en distale deel weerstandiger zijn tegen een stijging in de intravasculaire druk. Tot slot worden lesies vooral gezien ter hoogte van bifurcaties en abrupte bochten in de bloedvaten, aangezien deze plaatsen meer onderhevig zijn aan hemodynamische stress (Ueno et al., 2010).

De arteria pudenda interna is door zijn ligging gevoelig aan schade. Deze arterie loopt tussen de baarmoeder en het bekken en kan tussen deze structuren gekneld worden als de foetus groter wordt. Bij de arteria iliaca interna zorgt de stevige structuur van de bloedvatwand ervoor dat deze arterie moeilijk kan dilateren. Een verhoogde bloeddruk kan fissuren veroorzaken tussen de circulaire en longitudinale gladde spiercellen in de tunica media die kunnen resulteren in een scheur van de arterie (Ueno et al., 2010).

De arteria uterina is gelegen tussen de twee bladen van het ligamentum latum. Dit ligament, in de Engelstalige literatuur het 'broad ligament' genoemd, maakt deel uit van het peritoneum en verbindt de ovaria, eileiders en uterus met het bekken. Het kan dus respectievelijk worden opgedeeld in het mesovarium, de mesosalpinx en het mesometrium (Fig. 9). Ter hoogte van de uterushoornen is de aanhechting van het ligament dorsaal, terwijl het bij het baarmoederlichaam naar de laterale wanden loopt. Tussen beide bladen van het ligament liggen naast de uteriene arterie en vene ook andere, kleinere bloedvaten, zenuwen, bindweefsel en de ureters (Ueno et al., 2010).

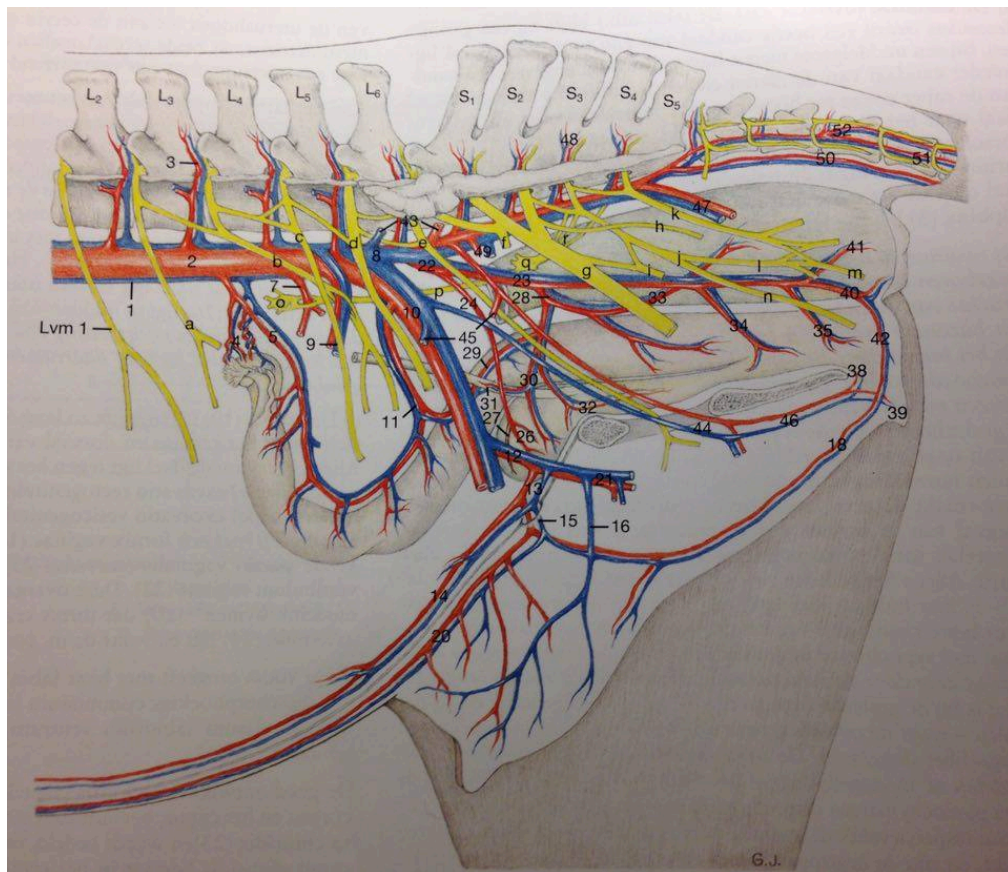


Fig. 7: Pathologie-preparaat van een merrie die gestorven is na een ruptuur van de uteriene arterie (pijl).

Uit: Ueno et al., 2010.

Legende:

- 1) Aorta abdominalis
- 2) Arteria iliaca interna
- 3) Arteria iliaca externa
- 4) Arteria uterina



Legende:

- 4: A. ovarica
- 10: A. iliaca externa
- 11: A. uterina
- 22: A. iliaca interna
- 23: A. pudenda interna
- 28: A. vaginalis

Fig. 8: Bloedvaten en zenuwen in het bekken bij de merrie.

Uit: Anatomie van het paard, atlas en leerboek (Budras K.D., Röck S.). Bloemendaal, 2008, p. 81.

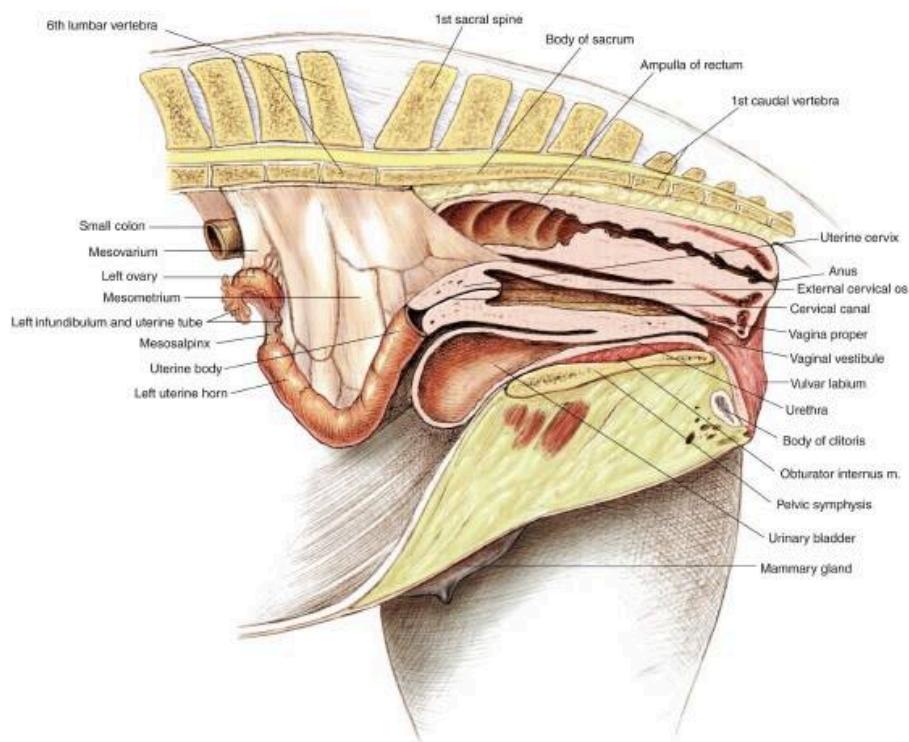


Fig. 9: Vrouwelijk geslachtsstelsel van de merrie, met opsplitsing ligamentum latum.

Uit: Spurgeon's Color Atlas of Large Animal Anatomy, The Essentials (McCracken T.O., Kainer R.A., Spurgeon T.L.). Blackwell Publishing,

2. Predisponerende factoren

Peri-partumbloedingen komen voor bij 2 à 3 procent van de fokmerries (Arnold et al., 2008). Oude en multipare merries vormen hierbij de grootste risicogroep. Desondanks wordt het probleem ook steeds vaker gezien bij jongere merries en/of primipare dieren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 14 jaar (Wolfsdorf, 2014). Naarmate dieren ouder worden, gebeuren er degeneratieve veranderingen in de intima-laag van de bloedvaten, met afbraak van de lamina elastica interna en een verminderde elasticiteit tot gevolg. Daarnaast verandert ook de tunica media bij het verouderen, waarbij vooral atrofie van de gladde spiercellen en fibrosevorming opvallen (Ueno et al., 2010). Deze verzwakking van de bloedvatwand zorgt ervoor dat er sneller scheurtjes ontstaan (Blanchard en Macpherson, 2007). Dit proces wordt nog versterkt in de uteriene bloedvaten van pluripare merries door het herhaaldelijk uitzetten en terug krimpen bij elke dracht (Oikawa et al., 2009). Opvallend is dat deze bevindingen typisch zijn voor het paard. Bij andere diersoorten en de mens kan men geen link maken tussen hematomen in het ligamentum latum en de leeftijd (Ueno et al., 2010).

De kans op een bloeding is groter na een dystocie in vergelijking met een vlotte partus. Ook bij een baarmoedertorsie of –prolaps is de kans op thrombosevorming en/of scheurtjes in de bloedvaten groter (Blanchard en Macpherson, 2007; LeBlanc, 2008). Biochemische veranderingen kunnen eveneens een rol spelen. Vooral de rol van het kopergehalte in het bloed werd reeds aangetoond, aangezien merries met rupturen van de uteriene arterie vaak te lage koper-waardes in het serum vertonen. Een kopertekort zorgt voor minder collageenproductie en een sneller verlies van de elasticiteit van vezels, waardoor die gevoeliger worden (Britt, 2003; Scoggin et al., 2007). Tot slot zouden ook het ras en de omgeving een rol kunnen spelen (LeBlanc, 2008). Het effectief scheuren van de reeds verzwakte bloedvaten gebeurt meestal ten gevolge van herhaaldelijke uteruscontracties en/ of bewegingen van de foetus (Blanchard en Macpherson, 2007).

3. Klinische symptomen

De symptomen die gezien worden bij een arteriële bloeding ter hoogte van de geslachtsorganen zijn meestal vaag en aspecifiek. Ze kunnen zeer licht zijn, waarbij enkel wat angst of lethargie gezien wordt, maar het andere uiterste, een hyperacute dood waarbij geen voortekenen te zien waren, kan ook voorkomen (LeBlanc, 2008). Vaak tonen de paarden kolieksymptomen die te verwarren zijn met gastro-intestinale problemen. Voorbeelden hiervan zijn rollen, stampen met de achterbenen, zweten, spierrillingen, naar de buik kijken en eventueel hyperthermie (Dolente, 2004; Arnold et al., 2008). Bij erg bloedverlies kan het paard tekenen vertonen die wijzen op een cardiovasculaire shock, zoals tachycardie, tachypnee, depressie en flehmen. In dit geval zijn de mucosae bleek, gaande van roze tot wit, afhankelijk van hoeveel bloed er is verloren (Fig. 10). De capillaire vullingstijd is vertraagd (langer dan 2 seconden), extremiteiten zoals de oortoppen kunnen koud aanvoelen en de paarden kunnen algemeen in hypothermie zijn (Dolente, 2004; LeBlanc, 2008; Wolfsdorf, 2014).



Fig. 10: Typische bleke mucosae bij hypovolemische shock.
 Uit: Knottenbelt and Pascoe's Color Atlas of Diseases and Disorders of the Horse, 2nd edition, p. 176.

Vaak wordt het hematoom bij een kleinere bloeding per toeval ontdekt tijdens een routine fertiliteitsonderzoek. Dit kan bij een echocontrole in de laatste maanden van de dracht zijn of bij een onderzoek tijdens de eerste of tweede cyclus post-partum (Blanchard en Macpherson, 2007; LeBlanc, 2008). Er zijn ook reeds enkele gevallen beschreven waarbij men pas maanden na de partus de bloeding heeft gediagnosticeerd nadat de paarden tekenen van sepsis, koorts en gewichtsverlies vertoonden die overeen kwamen met een intra-abdominaal abces of peritonitis (Arnold et al., 2008).

Mogelijke differentiaaldiagnosen voor acute ziektesymptomen in de peri-partumperiode zijn een baarmoederruptuur, een baarmoedertorsie, een hydroallantois, een dystocie, ruptuur van de buikpeesplaat, trauma van de urinewegen, gastro-intestinale problemen en metritis door retentie van de nageboorte, eventueel gecombineerd met laminitis (Dolente, 2004).

4. Veranderingen in het hematologisch profiel tijdens de (normale) peri-partum periode

Het is een gekend fenomeen dat er variaties zijn in de hematologische parameters tussen paarden van verschillende leeftijden, geslachten en rassen. Ook tijdens de dracht, partus en lactatie gebeuren er verschuivingen van deze parameters (Bazzano et al., 2014b). Het is belangrijk om hier rekening mee te houden tijdens het interpreteren van een bloedonderzoek om geen voorbarige conclusies te trekken.

De hematocrietwaarden en hemoglobinegehalten dalen in de laatste 8 weken voor de partus. Waarschijnlijk gaat het om een dilutie-anemie aangezien het plasmavolume met 30 tot 50% stijgt tijdens een zwangerschap (Bazzano et al., 2014). Hiervoor zijn twee verklaringen. Ten eerste stijgt de wateropname van een merrie in het laatste trimester van de dracht en gedurende de lactatie enorm, waarbij ze 50 tot 70% meer drinkt dan nodig voor onderhoud (Mariella et al., 2014). Ten tweede is er ook een fysiologische stijging van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, met een verhoogde natriumreabsorptie ter hoogte van de nier en minder verlies van vocht tot gevolg. Deze stijging van het circulerend volume is een preventief beschermingsmechanisme dat anticipeert op bloedverlies tijdens de partus (Bazzano et al., 2014b).

Ook bij de witte bloedcellen worden veranderingen opgemerkt, met een piek op het moment van de partus. Het zijn vooral de perifere bloedneutrofielen die betrokken zijn bij dit proces. De stijging wordt

gezien vanaf 4 weken voor de partus en is genormaliseerd op dag 3 post-partum. Lymfocyten gaan daarentegen geleidelijk dalen in aantal naarmate de partus nadert. De stijging van het aantal circulerende neutrofielen zou veroorzaakt worden door een toename van het endogene adrenaline in het laatste stadium van de dracht en door de cortisolpieken rond de partus (Bazzano et al., 2014b, Mariella et al., 2014).

Het aantal bloedplaatjes blijft gedurende de hele dracht vrij constant, maar op het moment van de partus is er een duidelijke piek te zien, die rond de 3^e week post-partum terug genormaliseerd is. De geactiveerde partiële thromboplastinetijd (aPTT) blijft constant, maar rond de partus is er wel een significante daling van de prothrombinetijd (PT), een maat voor de snelheid van het extrinsieke pad van de bloedstolling. Tot slot is er ook een duidelijke stijging van de fibrinogeengehaltes. Fibrinogeen wordt lokaal in de uteroplacentale circulatie verbruikt. Naast de precursor van fibrine is fibrinogeen ook een acute fase proteïne, wat mede de sterke stijging rond de partus verklaart aangezien dit een enorme stresssituatie is voor het lichaam. Deze veranderingen tonen aan dat het lichaam een hypercoagulatiestatus creëert en zich zo voorbereidt op eventueel bloedverlies bij de partus (Bazzano et al., 2014a).

5. Diagnose

De diagnose begint bij de combinatie van de anamnese, die een dracht of recente partus beschrijft, en de klinische symptomen, die in de ergere gevallen met hypovolemie vaak reeds een duidelijke richting aangeven (Vanderwall et al., 2014). De meeste patiënten reageren heel zenuwachtig door de plotse hypotensie, waardoor best sedatie en analgesie toegediend worden alvorens tot verder onderzoek wordt overgegaan. Hierbij moet opgemerkt worden dat acepromazine geen goede keuze is als sedativa bij een reeds hypovolemisch dier, aangezien het de hypotensie nog kan verergeren. Wat wel gebruikt kan worden is xylazine, naloxone of de combinatie detomidine-butorphanol. Ook flunixin meglumine mag toegediend worden om de pijn te onderdrukken (Vanderwall et al., 2014). Er moet steeds voorzichtig te werk gegaan worden, aangezien stress, veroorzaakt door het onderzoek, voor een stijging van de bloeddruk zal zorgen, met meer bloedverlies tot gevolg (LeBlanc, 2008).

De eerste diagnostische stap die kan worden uitgevoerd is een rectale palpatie. Dit is belangrijk om het onderscheid te maken met een gastrointestinale koliek aangezien de symptomen, zeker bij milder bloedverlies, heel gelijkaardig kunnen zijn. Daarnaast kan de aanwezigheid van een hematoom in het ligamentum latum opgemerkt worden tijdens de palpatie (LeBlanc, 2008). Ook tekenen van pijn bij het palperen van de uterus en haar ophangbanden kunnen bijdragen tot de diagnose (Blanchard en Macpherson, 2007). Hoewel een rectaal onderzoek door meerdere auteurs en klinici wordt afgeraden, uit schrik dat het teveel stress zou veroorzaken en dus het bloeden zou verergeren, heeft een retrospectieve studie van Arnold en medewerkers (2008) aangetoond dat er geen verschil in overlevingspercentage was tussen patiënten die een rectaal onderzoek hadden ondergaan en de merries waarbij het achterwege was gelaten.

Vervolgens wordt meestal een echografisch onderzoek uitgevoerd. Dit kan zowel transabdominaal als transrectaal. Bij het transabdominaal echografisch onderzoek gaat men vooral op zoek naar bloed dat vrij in de buikholte aanwezig is. Een hemoperitoneum is zichtbaar als anechogeen vocht in de buikholte waarin hyperechogene partikeltjes rondzweven (Fig. 12). Door de beweging van het bloed is er vaak wolkvorming zichtbaar. Soms is het mogelijk om de uterus en de ligamenta lata transabdominaal in beeld te brengen, waarbij een hematoom in de ophangbanden (Fig. 11) of intraluminaal bloed in de uterus zichtbaar worden (Vanderwall, 2014; Wolfsdorf, 2014). Een andere manier om deze structuren te onderzoeken is transrectale echografie. Een hematoom in het ligamentum latum is te zien als een echolucente zone, waarin echogene partikels verspreid zitten. Dit is een teken dat er zich een bloedklonter aan het vormen is (Blanchard en Macpherson, 2007). Via transrectale echografie kan ook de proximale uteriene arterie in beeld gebracht worden. Dit kan nuttig zijn voor een vroege diagnose van een ligamentum latum hematoom aangezien de bloedingen meestal in deze arterie ontstaan (Ueno et al., 2010).



Fig. 11: Echobeeld van een hematoom in het ligamentum latum van een merrie. De hyperechogene delen vormen de bloedklonter, de hypoechogene zones zijn nog niet gestold.
Uit: Wolfsdorf, 2014.



Fig. 12: Echobeeld van een hemoperitoneum. Je ziet de milt drijven in vlokkerig buikvocht.
Uit: Wolfsdorf, 2014.

Naast rectale palpatie en een echografisch onderzoek is het belangrijk een bloedonderzoek uit te voeren, waarbij zowel naar hematologische als biochemische parameters moet worden gekeken. De resultaten kunnen zowel de diagnose bevestigen als een idee geven over de uitgebreidheid van de bloeding. Hierbij is het belangrijk om op te merken dat de resultaten van dit bloedonderzoek pas goed geïnterpreteerd kunnen worden nadat de compensatoire mechanismen, die het lichaam toepast bij acuut bloedverlies, hun effect hebben gehad (Arnold et al., 2008). Dit is zeker het geval voor het

percentage rode bloedcellen (RBC), ofwel de hematocriet. Paarden bezitten een stapelmilt, die op momenten van stress gaat contraheren waardoor een enorme toename van RBC in de bloedstroom ontstaat. Dit mechanisme zorgt ervoor dat de hematocriet niet meteen daalt tijdens of na bloedverlies, waardoor de gevolgen van de bloeding onterecht als minimaal kunnen worden beschouwd. Pas na enkele dagen wordt de duidelijke daling van het gehalte RBC zichtbaar (Scoggin et al., 2007; Vanderwall et al., 2014). Het totaal eiwit en het albuminegehalte zullen wel sneller dalen (Wolfsdorf, 2014). Daarnaast kunnen azotemie en een tekort aan stollingsfactoren ook indicatief zijn voor een acute bloeding, hoewel deze factoren niet specifiek zijn en tijdsafhankelijk (Arnold et al., 2008).

Een laatste diagnostische stap is een abdominocentese. Bij een kleine bloeding met hematoomvorming kan het vrijgekomen bloed in het mesometrium aanwezig blijven, waardoor er weinig veranderingen zullen zijn in het peritoneaal vocht. Bij een grotere bloeding is er vaak ook bloedbijmenging in het buikvocht, waardoor dit donkerrood kleurt en de cel- en eiwitgehalten de waarden van bloed gaan benaderen. Dit wordt een hemoperitoneum genoemd (Dolente, 2004; Wolfsdorf, 2014). Onder normale omstandigheden en zelfs bij lichte dystocieën blijven de gemeten parameters in de periode rond de partus binnen de normaalwaarden. Voor totaal eiwit is dit $< 2,5$ g/dL, voor totaal gekernd celgetal < 5000 cellen/ μ L en de fractie neutrofielen moet kleiner zijn dan 70%. Wanneer minstens twee van deze parameters gestegen zijn, is dit een belangrijke aanwijzing dat er een klinisch probleem aanwezig is (Frazer et al., 1997). Een kleine bloedbijmenging, die bijvoorbeeld kan ontstaan ten gevolge van de procedure, geeft geen significante veranderingen in eiwit- of celgetal zolang ze minder dan 17% van het staal bedraagt. Na een ruptuur van de uteriene arterie komt er meestal meer bloed in de peritoneale holte terecht en is er wel een stijging van de parameters (Frazer et al., 1997).

6. Behandeling

Een belangrijk punt in de behandeling is het vermijden van excitatie en stress. Daarom plaatst men het paard best in een rustige stal, waar de visuele en auditieve prikkels tot een minimum kunnen worden herleid. Hier moet de merrie minstens twee weken verblijven alvorens ze verplaatst mag worden (LeBlanc, 2008; Vanderwall, 2014). Indien mogelijk wordt de behandeling bij een erge en acute bloeding best thuis toegepast, want de stress van het vervoeren naar een kliniek kan de symptomen nog verergeren, eventueel zelfs met fatale gevolgen (LaBlanc, 2008). Wanneer het om een post-partum bloeding gaat, moet men goed overwegen wat men met het veulen doet. Als de merrie klinisch vrij stabiel is, is het meestal beter om het veulen bij haar te laten, zodat de merrie geen onnodige extra stress ondervindt. Als de symptomen van de merrie richting een hypovolemische shock gaan, kan dit een gevaarlijke situatie opleveren voor het veulen aangezien de merrie elk moment kan neervallen. In deze gevallen is het beter om merrie en veulen te scheiden. Indien mogelijk houdt men het veulen in de buurt van de merrie, waarbij het audiovisueel contact behouden blijft. Dit opnieuw om het stressgehalte bij de merrie niet te hoog op te drijven (LeBlanc, 2008;

Vanderwall, 2014). Tot slot wordt ook het gebruik van een praam door alle auteurs afgeraden, vanwege de stressrespons die er op volgt (Britt, 2003; Scoggin et al., 2007).

De effectieve behandeling bestaat uit drie grote luiken. Er bestaan verschillende hemostatische agentia die kunnen helpen bij de bloedstolling. Dit is een belangrijk deel van de behandeling aangezien het primaire probleem wordt aangepakt. Vervolgens moet het circulerend volume gestabiliseerd worden. Het derde luik in de behandeling bevat analgesie, eventueel een lichte sedatie indien de merrie erg geëxciteerd is en breed-spectrum antibiotica om secundaire complicaties te vermijden. Aangezien de meeste producten intraveneus toegediend worden, begint de behandeling met het plaatsen van een katheter in de jugularisvene (Scoggin et al, 2007).

Hemostatische agentia

Aminocaproic zuur is een inhibitor van de fibrinolyse aangezien het de binding van plasminogeen aan fibrine verhindert (Martin et al., 2011). Hierdoor wordt de bloedklonter niet afgebroken waardoor de scheur in het bloedvat bedekt blijft (Blanchard en Macpherson, 2007). Dit geneesmiddel is volgens de meeste auteurs momenteel de beste keuze om hemostase bij het paard te bevorderen. De dosis is 40 mg/kg of 20 g/500kg. Dit moet worden opgelost in 1L isotone zoutoplossing en het wordt aan het paard toegediend over een periode van minstens 20 minuten. Na de eerste bolus kan de therapie elke 6 uur herhaald worden aan een dosis van 10-20 mg/kg of 5-10 g/500kg (Scoggin et al., 2007). Bij snelle toediening ziet men soms extrapyramidale symptomen als bijwerking, zoals rusteloosheid, spierstijfheid, tremor en bradykinesie. Daarom is het belangrijk dat het geneesmiddel volgens de voorschriften wordt toegediend (Scoggin et al., 2007).

Naloxone is een pure opioïd antagonist. Bij toediening zal naloxone de opioïdreceptoren bezetten waardoor de endogene opioïden niet meer kunnen binden. Dit zal een relatieve vermindering van de hypotensie veroorzaken door een stijging van de cardiac output, een stijging van de resistentie in de perifere bloedvaten en dus een hogere arteriële bloeddruk (Scoggin et al., 2007; Wolfsdorf, 2014). Om deze reden kan het pas aangewend worden nadat het bloeden gestopt is. Het wordt toegediend aan een dosis van 8-32 mg/450kg, verdund in 500mL isotone zoutoplossing (Scoggin et al., 2007; Vanderwall, 2014). Dit geneesmiddel wordt humaan vaak gebruikt, maar bij dieren kon het effect nog niet worden aangetoond. Paarden met een ruptuur van de arteria uterina kunnen wel baat hebben bij het product omdat naloxone de angstsymptomen helpt wegnemen (Vanderwall, 2014). Hierbij moet opgelet worden dat het niet wordt toegediend in combinatie met butorphanol, aangezien beide geneesmiddelen een antagonistische werking hebben (Wolfsdorf, 2014).

In de humane geneeskunde worden geconjugeerde oestrogenen soms gebruikt wanneer langdurige hemostase gewenst is. Bij paarden werd het effect nog onvoldoende onderzocht, en daarnaast is het verboden in Europa (Scoggin et al., 2007).

Formaline kan ook gebruikt worden bij paarden met ernstige bloedingen. Hiervoor wordt 30-150 ml van een 10% formaline-oplossing opgelost in 1L isotone zoutoplossing. Het zou een duidelijke verkorting van de stollingstijd veroorzaken, maar de resultaten van verschillende wetenschappelijke

studies zijn tegenstrijdig. Bij de toediening van hoge dosissen moet opgelet worden voor neveneffecten, zoals traanvorming, speekselen, spierrillingen, tachycardie en tachypnee (LeBlanc, 2008; Vanderwall, 2014).

Tot slot is er ook een Chinees kruid, yunnan baiyao, dat kan helpen bij de bloedstolling. In tegenstelling tot de vorige agentia wordt dit kruid per oraal (PO) toegediend en dit 4 maal per dag gedurende 3 tot 4 dagen. Hiervoor wordt 8 mg/kg opgelost in 20 mL lauw water (Scoggin et al., 2007; Vanderwall, 2014).

Correctie circulerend volume

Bij uitgebreid bloedverlies kunnen de dieren hypovolemisch worden, waardoor de vitale organen onvoldoende perfusie ondergaan. Om 'multiple organ failure' te vermijden moet het circulerende volume dus terug op peil gezet worden.

Om snel een stijging van het bloedvolume te verkrijgen kan een bolus hypertone zoutoplossing (3-5 mL/kg) of colloïdale plasma-expanders (6-10 mL/kg) toegediend worden (Scoggin et al., 2007). Deze oplossingen zorgen voor een stijging in de osmotische druk, waardoor vocht uit de weefsels wordt aangetrokken naar de bloedbaan (Wolfsdorf, 2014). Colloïdale plasma-expanders die zetmeel bevatten kunnen echter een negatief effect hebben op de bloedstolling en zijn in dit geval dus niet de eerste keuze qua product om het bloedvolume te vergroten (Vanderwall, 2014). Het is belangrijk om deze vochtreserves terug aan te vullen door het paard erna veel isotoon vocht toe te dienen. Ook hier kan eerst een snelle bolus toegediend worden van 10-20L/500kg. Daarna kan via een constant infuus 2 mL/kg/uur vocht toegediend worden (Scoggin et al., 2007). Ook de toediening van plasma kan nuttig zijn, aangezien dit niet alleen bijdraagt aan het circulerend volume, maar ook eiwit en stollingsfactoren bevat en voor een verhoging van de oncotische druk zorgt (Britt, 2003).

Wanneer de bloedwaarden een levensbedreigend bloedverlies aantonen of het paard klinisch een hypovolemische shock vertoont, is een bloedtransfusie aan te raden. Dit is het geval wanneer volgende parameters onder hun limiet dalen: Htc <15%, hemoglobine < 5mg/dl en totaal eiwit <4mg/dl. Klinische symptomen waarbij aan de alarmbel moet worden getrokken zijn tachycardie met een zwakke pols, bleke mucosae en depressie (Blanchard en Macpherson, 2007). Een bloedtransfusie heeft dezelfde voordelen als een plasmatoediening, met als extra een toediening van zuurstofdragende cellen, zodat de vitale organen meer zuurstof zullen ontvangen (Scoggin et al., 2007). Bij een hypovolemische shock is een éénmalige toediening van corticosteroïden ook aangewezen (bv. prednisolone 2 mg/kg of 1 g/500kg IV) (Scoggin et al., 2007; Vanderwall, 2014).

Er is wel een bemerking bij het toedienen van grote volumes vocht op korte tijd. De veroorzaakte stijging in de bloeddruk kan de reeds gevormde bloedklonter kapot maken en daardoor de bloeding verergeren (LeBlanc, 2008; Vanderwall, 2014).

Verdere ondersteuning

Flunixin meglumine (1,1 mg/kg IV, bis in die (BID)) is belangrijk voor de analgesie bij deze patiënten . Daarnaast heeft het ook een anti-inflammatoir effect (Scoggin et al., 2007).

Profylactisch wordt meestal een breed-spectrum antibioticum toegediend om secundaire complicaties, zoals abcesvorming binnen het hematoom, te vermijden. Een voorbeeld van een protocol is procaïne penicilline G (22000 IU/kg, intramusculair (IM), BID) met gentamycine (6,6mg/kg, IV, éénmaal daags) gedurende een week (LeBlanc, 2008).

Bij paarden die reeds een ernstige azotemie vertonen door de dehydratatie moet voorzichtig omgegaan worden met de niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), zoals flunixin meglumine, en sommige antibiotica, zoals aminoglycosiden, aangezien deze farmaca voor een extra daling van de nierperfusie zorgen. Dit zou blijvende nierschade kunnen veroorzaken. Eventueel kan de behandeling gecombineerd worden met furosemide, een diureticum dat de renale bloedvloeistof stimuleert (Britt, 2003; Scoggin et al., 2007).

Er bestaat een geneesmiddel dat de flexibiliteit van de RBC bevordert, waardoor de zuurstofvoorziening in ischemische weefsels verbetert. Dit is pentoxifylline en kan in een dosis van 8,5 mg/kg tweemaal per dag PO toegediend worden. Indien nodig kan ook zuurstofsupplementatie via de neus voorzien worden (Scoggin et al, 2007; LeBlanc, 2008).

Bij patiënten die reageren op de behandeling is er meestal binnen het uur een duidelijke klinische verbetering zichtbaar met een daling van de hartslag, minder bleke mucosae en warmer aanvoelende extremiteiten (LeBlanc, 2008). Na de acute fase worden de paarden best klinisch en echografisch opgevolgd. De hematomen regresseren geleidelijk over meerdere weken. Soms blijven ze gedurende maanden (of zelfs levenslang) te palperen als een harde verdikking naast de uterus. De organisatie van het hematoom kan echografisch gevolgd worden. Hierbij zien we dat het steeds kleiner en echodenser wordt (Blanchard en Macpherson, 2007).

7. Prognose

Qua prognose is er een groot verschil tussen een bloeding die pre-partum of post-partum ontstaat. Indien er reeds voor de partus een ruptuur van de uteriene arterie ontstaat, is de kans op overleving veel kleiner (Dechant et al., 2006). Tijdens de dracht zorgen de continue tractie op de bloedvaten van het ligamentum latum en de toegenomen bevoeiing van de uterus, door de grote vraag aan nutriënten voor de foetus, voor een verminderde aanpassingscapaciteit van de merrie om om te gaan met hemodynamische veranderingen. Hierdoor is ze minder goed in staat om bloedingen te controleren (Dechant et al., 2006).

Wanneer de merrie de eerste bloeding overleeft en de uitgerekende datum bereikt, bestaat er een grote kans dat het bloedvat tijdens de partus verder zal ruptureren met een fatale bloeding tot gevolg (Dechant et al., 2006). Indien het veulen toch levend ter wereld komt, is de kans reëel dat er een groeiachterstand is ontstaan, waardoor het veulen prematuur is. Alles wat zorgt voor een wijziging in de endocriene, metabole en thermoregulatorische status van de merrie zal namelijk een verandering van

het foetale milieu veroorzaken doordat de uteriene bloedtoevoer daalt. Een erge bloeding tijdens de dracht is hier zeker een voorbeeld van. Bij een daling van de aanvoer van nutriënten vermindert de productie van foetaal insuline en thyroxine (T4). De cortisol- en prostaglandineproductie zullen daarentegen stijgen. Het zijn deze hormonale veranderingen die zorgen voor een restrictie in de foetale groei (Bucca, 2006).

De prognose voor post-partum bloedingen is beduidend beter, met een overlevingskans van ongeveer 80% na behandeling (Dechant et al., 2006). Bijna de helft van de merries die een post-partum bloeding hebben overleefd in de studie van Arnold et al. (2008) hebben later nog veulens gekregen. Zij hebben wel een grotere kans om opnieuw bloedingen te ontwikkelen dan gezonde merries. Het is dan ook belangrijk om te controleren of het aanwezig hematoom sterk verkleind en goed georganiseerd is alvorens opnieuw te kweken met het paard (Vanderwall et al., 2014). Er bestaat een correlatie tussen degeneratieve veranderingen in de endometriale bloedvaten en in de uteriene arterie. Een biopsie van het endometrium geeft dus extra info over de structuur en de gezondheid van de uteriene arterie en kan nuttig zijn als prognostisch hulpmiddel om te bepalen of het veilig is om met een merrie te kweken of niet (Klewitz et al., 2015).

Merries die een acute bloeding overleven, kunnen achteraf nog last hebben van extra complicaties zoals koorts, leucopenie, ophouden van de nageboorte, pulsatie ter hoogte van de onderbenen, thromboflebitis en cardiale aritmieën (LeBlanc, 2008).

Tot slot hangt de prognose ook af van hoe uitgebreid de bloeding is en waar het uitgetreden bloed zich bevindt. Wanneer het bloed naar de peritoneale ruimte stroomt, is de prognose veel slechter dan wanneer er enkel een hematoom ontstaat in het mesometrium. In de buikholte is er namelijk geen enkele vorm van tegendruk die de bloeding helpt stelpen (Vanderwall et al., 2014).

DISCUSSIE

De meeste peri-partum bloedingen ontstaan tijdens of kort na de partus (Arnold et al., 2008). Pre-partum bloedingen worden in de meeste bronnen wel vernoemd, maar veel specifieke informatie is niet beschikbaar. Deze bloedingen zijn reeds beschreven bij merries vanaf vijf maanden dracht (Arnold et al., 2008). Enkel het retrospectief onderzoek van Dechant et al. (2006) splitst de resultaten van een pre- partum versus post-partum bloeding op. Zij merkten op dat het moment waarop de bloeding ontstaat een duidelijke invloed heeft op de overlevingskans. Bij de patiënten die zij beschrijven was er geen enkele merrie met een pre-partum bloeding die de aandoening heeft overleefd. Hierbij is het niet duidelijk of ze reeds bij de acute bloeding zijn overleden, of bij een verder verloop van de dracht of de partus. De merrie in deze casus heeft het acute stadium overleefd en bij een later controle-onderzoek bleek dat het hematoom veel kleiner was geworden en verschompeeld aanvoelde. Dit is zeker een goed teken. Op het moment van dit schrijven is het veulen nog niet geboren, maar als de merrie de partus overleeft, is dit vrij uitzonderlijk, gezien de resultaten vermeld in de literatuur.

Naast de ruptuur in een uteriene arterie bleek deze merrie ook atriumfibrillatie te hebben. De vraag is natuurlijk of ze deze aandoening reeds had voor het ontstaan van de bloeding, of dat de fibrillatie is ontstaan als gevolg van de bloeding. Het is een gekend fenomeen dat verschillende klinische aandoeningen atriale premature complexen kunnen veroorzaken. Voorbeelden hiervan zijn een onevenwicht van het autonoom zenuwstelsel, hypokaliëmie, infecties, anemie, koliek en de toediening van β - agontisten. Deze verworven aritmie kan, indien er veel atriale premature complexen zijn, overgaan in een blijvende aritmie zoals atriumfibrillatie (Bonagura en Reef, 2004).

De acute bloeding bij onze patiënt heeft anemie veroorzaakt, maar die is pas later ontstaan omdat er eerst een miltcontractie is opgetreden. De fibrillatie was ervoor reeds opgemerkt. Tijdens de acute fase werd ook een bloedonderzoek uitgevoerd. Daaruit bleek dat het kaliumgehalte binnen de referentiewaarden lag, dus ook hypokaliëmie was geen uitlokkende factor voor de aritmie. De andere mogelijke predisponerende factoren lijken ook niet echt waarschijnlijk in dit verhaal, dus vermoedelijk was de atriumfibrillatie reeds aanwezig bij de aanvang van de bloeding. Aangezien het paard niet bereden wordt door de eigenaars, is niet geweten of de fibrillatie reeds een inspanningsintolerantie veroorzaakt. Als de eigenaars deze klachten wel zouden hebben opgemerkt, dan was dit een duidelijk signaal dat de aritmie reeds voor de bloeding aanwezig was.

Het opsporen van atriumfibrillatie kan moeilijk zijn tijdens de acute fase van een bloeding. De reden hiervoor is de tachycardie die ten gevolge van het bloedverlies ontstaat, waarbij de hartslag tot 140 slagen per minuut kan gaan (Dolente, 2004). Wanneer de patiënt in zo'n kritieke toestand verkeert, is het onderscheid tussen een fysiologische tachycardie of een aritmie niet altijd even duidelijk zonder het uitvoeren van een ECG. De merrie in deze casus had een pols van 80 slagen per minuut en de onregelmatige onregelmatigheid was wel duidelijk hoorbaar.

Daarnaast kunnen we ons ook de vraag stellen of de kans dat het veulen deze aandoening later ook zal ontwikkelen groter is dan bij een merrie zonder atriumfibrillatie. Physick-Sheard et al. (2014) hebben hierover een retrospectieve studie gedaan. Volgens hen is er een duidelijke rasinvloed en genetische basis voor de ontwikkeling van atriumfibrillatie. Het zou gaan om een complexe vorm van erfelijkheid met onder andere variabele expressiviteit en/of incomplete penetrantie en waarbij meerdere genen betrokken zijn. Naast een genetische aanleg om de aritmie te ontwikkelen spelen de omgevingsfactoren, zoals training, atletische activiteit enz. een belangrijke rol. Het zijn deze factoren die uiteindelijk gaan bepalen of de atriumfibrillatie uiteindelijk tot stand komt of niet.

Voor de behandeling van een acute peri-partumbloeding is de toediening van een hemostatisch geneesmiddel toegewezen (Scoggin en McCue, 2007). De auteurs van alle bronnen die de behandeling van een acute bloeding beschrijven, verkiezen hiervoor aminocaproïc zuur. In de kliniek werd de merrie uit deze casus behandeld met tranexaminezuur. Dit komt omdat tranexamine in België beter beschikbaar is dan aminocarproïc zuur.

Beide producten zijn lysine-analogen die de binding van plasminogeen op fibrine op een competitieve manier verhinderen (Martin et al., 2011). Een in-vitro studie van Fletcher et al. (2013) heeft aangetoond dat beide producten in de juiste plasmaconcentratie een gelijkaardige werking hebben, nl. ze verhinderden beiden fibrinolyse op 30 minuten na de plasmaconcentratiepiek. Tijdens deze studie werd ook opgemerkt dat paarden slechts 1/20 van de humane dosis nodig hebben. Toediening van de dosis die berekend wordt op basis van de humane gegevens kan voor complicaties zorgen, zoals thrombosevorming.

REFERENTIELIJST

1. Arnold, C. E., Payne, M., Thompson, J. A., Slovis, N. M., & Bain, F. T. (2008). Periparturient hemorrhage in mares: 73 cases (1998–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(9), 1345-1351.
2. Bazzano M., Giannetto C., Fazio F., Marafioti S., Giudice E., Piccione G. (2014a). Hemostatic profile during late pregnancy and early postpartum period in mares. *Theriogenology*, 81(4), 639-643.
3. Bazzano M., Giannetto C., Fazio F., Rizzo M., Giudice E., Piccione G. (2014b). Physiological adjustments of haematological profile during the last trimester of pregnancy and the early post partum period in mares. *Animal reproduction science*, 149(3), 199-203.
4. Blanchard T.L., Macpherson M.L. (2007). Postparturient Abnormalities. In: Current Therapy in Equine Reproduction. Ed: Saunders, Elsevier, Missouri, p 469-470.
5. Bonagura J.D., Reef V. B. (2004). Disorders of the Cardiovascular System. In: Equine Internal Medicine, 2nd edition. Ed: Duncan L.L. , Elsevier, Missouri, p. 432-436.
6. Britt B. L. (2003). Postpartum hemorrhage. In: Current therapy in equine medicine, 5th edition. Ed: Robinson N. E., Elsevier, Lexington, p. 327-330.
7. Bucca S. (2006). Diagnosis of the compromised equine pregnancy. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 22(3), 749-761.
8. Dechant J. E., Nieto J. E., Le Jeune S. S. (2006). Hemoperitoneum in horses: 67 cases (1989–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(2), 253-258.
9. Dolente B. A. (2004). Critical peripartum disease in the mare. *Veterinary clinics of North America: equine practice*, 20(1), 151-165.
10. Frazer G., Burba D., Paccamonti D., Blouin D., LeBlanc M., Embertson R., Hance S. (1997). The effects of parturition and peripartum complications on the peritoneal fluid composition of mares. *Theriogenology*, 48(6), 919-931.
11. Fletcher D. J., Brainard B. M., Epstein K., Radcliffe R., Divers T. (2013). Therapeutic plasma concentrations of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1589-1595.
12. Klewitz J., Struebing C., Rohn K., Goergens A., Martinsson G., Orgies F., Probst J., Hollinshead F., Bollwein H., Sieme, H. (2015). Effects of age, parity, and pregnancy abnormalities on foal birth weight and uterine blood flow in the mare. *Theriogenology*, 83(4), 721-729.
13. LeBlanc M. M. (2008). Common peripartum problems in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28(11), 709-715.
14. Mariella J., Pirrone A., Gentilini F., Castagnetti C. (2014). Hematologic and biochemical profiles in Standardbred mares during peripartum. *Theriogenology*, 81(4), 526-534.
15. Martin K., Breuer T., Gertler R., Hapfelmeier A., Schreiber C., Lange R., Hess J., Wiesner G. (2011). Tranexamic acid versus ε-aminocaproic acid: efficacy and safety in paediatric cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 39(6), 892-897.

16. Oikawa M. A., Nambo Y., Miyamoto M., MIURA H., KIKUCHI M., OHNAMI Y. (2009). Postpartum Massive Hematoma within the Broad Ligament of the Uterus in a Broodmare Possibly Caused by Rupture of the Uterine Artery. *Journal of equine science*, 20(3), 41.
17. Physick-Sheard P., Kraus M., Basrur P., McGurrin K., Kenney D., Schenkel, F. (2014). Breed predisposition and heritability of atrial fibrillation in the Standardbred horse: A retrospective case–control study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(3), 173-184.
18. Scoggin C. F., McCue P. M., Green E. M. (2007). How to assess and stabilize a mare suspected of periparturient hemorrhage in the field. In *Proceedings of the 53rd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Orlando, Florida, USA, 1-5 December, 2007* (pp. 342-348). American Association of Equine Practitioners (AAEP).
19. Ueno T., Nambo Y., Tajima Y., Umemura T. (2010). Pathology of lethal peripartum broad ligament haematoma in 31 Thoroughbred mares. *Equine veterinary journal*, 42(6), 529-533.
20. Vanderwall D.K., Dobbie T., Turner R.M. (2014). Mare Reproductive Emergencies. In: *Equine Emergencies*, 4th edition. Ed: Orsini J.A. & Divers T.J., Elsevier, St. Louis, p. 440-443.
21. Wolfsdorf K.(2014). Reproductive disorders. In: *Knottenbelt and Pascoe's Color Atlas of Diseases and Disorders of the Horse*, 2nd edition. Ed: McAuliffe S.B., Elsevier, Edinburgh, p. 457-459.