

ANALYSE VAN
DIERGENEESKUNDE
CASUSSEN

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2015-2016

Aneurysma van de rechter coronair arterie bij het paard

door

Goele VERSMISSEN

Promotoren: Prof. dr. G. van Loon

Dr. D. De Clercq

Klinische casusbespreking in het
kader van de Masterproef

©2015 Goele Versmissen

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

Aneurysma van de rechter coronair arterie bij het paard

door

Goele VERSMISSEN

Promotoren: Prof. dr. G. van Loon
Dr. D. De Clercq

Klinische casusbespreking in
het kader van de Masterproef

©2015 Goele Versmissen

VOORWOORD

Een masterproef schrijven is zeker geen sinecure, en daarom zou ik enkele mensen willen bedanken die me hierin bijgestaan hebben door advies en richtlijnen te geven. Allereerst wil ik mijn promotor, Prof. G. van Loon, bedanken voor zijn enthousiaste begeleiding en het adviseren en begeleiden van mijn masterproef. Daarnaast wil ik ook Dr. D. De Clerq bedanken voor haar co-promotorschap.

Verder wil ik alle mensen die mij raad en steun hebben gegeven, het verbeterwerk op zich hebben genomen of mij geholpen hebben met de lay-out heel erg bedanken. Hierbij wil ik in het bijzonder mijn ouders bedanken, voor hun interesse en hun bereidheid om mijn stukken te herlezen en taalkundig te corrigeren.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	p.1
INLEIDING	p.3
LITERATUURSTUDIE.....	p.4
1. Anatomie van de coronair arteries bij het paard.....	p.4
1.1. Algemeen.....	p.4
1.2. Linker coronair arterie.....	p.4
1.3. Rechter coronair arterie	p.5
2. Aneurysma van de coronair arterie	p.7
2.1. Aangeboren	p.8
2.2. Verworven	p.10
2.2.1. Coronaire atherosclerose	p.10
2.2.1.1. Predisponerende factoren.....	p.10
2.2.1.2. Pathogenese	p.11
2.2.1.3. Plaque gradaties	p.11
2.2.1.4. Gevolgen van de plaque	p.13
2.2.2. Ziekte van Kawasaki - KD	p.14
2.2.2.1. Etiologie en epidemiologie	p.14
2.2.2.2. Pathologie en pathogenese	p.15
2.2.2.3. Symptomen.....	p.16
2.2.2.4. Therapie	p.17
2.2.3. Auto-Immuunziekten.....	p.17
2.2.3.1. Systemische lupus erythematosus	p.17
2.2.3.2. Polyarteritis nodosa	p.17
2.2.3.3. Purpura hemorrhagica (PH).....	p.18
2.2.3.4. Idiopathische immuungemedieerde vasculitis.....	p.18
2.2.3.5. Systemische sclerose bij de mens.....	p.18
2.2.4. Infectieuze arteritis.....	p.19
2.2.4.1. Syfilis	p.19
2.2.4.2. Arteritis bij het paard.....	p.19
2.2.5. Andere oorzaken van aneurysma.....	p.19
2.3. Symptomen en complicaties	p.19

2.4. Behandeling en prognose.....	p.20
CASUSBESPREKING.....	p.22
1. Signalement en anamnese.....	p.22
2. Klinisch onderzoek.....	p.22
3. Aanvullend onderzoek.....	p.22
3.1. Elektrocardiografie.....	p.22
3.2. Echocardiografie.....	p.22
3.2.1. B-mode.....	p.22
3.2.2. Colour Flow Doppler.....	p.24
4. Diagnose.....	p.25
5. Behandeling en prognose.....	p.25
DISCUSSIE.....	p.27
LITERATUURLIJST.....	p.30

SAMENVATTING

Sinds de ontwikkeling van coronaire angiografie als diagnostisch hulpmiddel is coronair aneurysma een welomschreven begrip geworden in de humane geneeskunde. Het aneurysma kan hierbij een aangeboren aandoening zijn, die in de meeste gevallen symptoomloos aanwezig is. Het letsel ontstaat dan tijdens de embryonale ontwikkeling en wordt vaak samen gediagnosticeerd met een arterioveneuze fistel.

Het aneurysma kan ook gevormd worden secundair aan een vaatziekte. Zo kan bij de mens 50% van de coronaire aneurysma verklaard worden door het voorkomen van atherosclerose (Syed en Lesh, 1997). Het is bekend dat bepaalde factoren een verhoogd risico voor ontwikkeling van atherosclerose inhouden, zoals obesitas en roken. Atherosclerose is een ontstekingsproces waarbij als meest frequente complicatie trombose en infarctvorming worden gezien (Falk et al., 2013). Bijkomend kan door verzwakking van de media van de arteriewand een aneurysma gevormd worden, dat op zijn beurt aanleiding kan geven tot turbulentie van de bloedstroom en trombosevorming. Het is ook mogelijk dat door een plotse drukverhoging dit aneurysma ruptuureert. Naast atherosclerose is de ziekte van Kawasaki de tweede meest voorkomende oorzaak van coronair aneurysma bij de mens. Het is een acute en systemische vasculitis die voorkomt bij kinderen met een predilectie voor de coronair arteries (Willerson en Holmes, 2015). In ongeveer 20% van de patiënten ontstaat een coronair aneurysma in de subacute fase van de ziekte. Dit kan onmiddellijk leiden tot complicaties maar kan ook pas op latere leeftijd aanleiding geven tot stenose, trombose en infarctvorming (Rowley en Shulman, 2010). Verder kunnen ook enkele auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE), polyarteritis nodosa (PAN), purpura hemorrhagica (PH) hiertoe leiden. Systemische sclerose, syfilis, Marfan's en Ehlers-Danlos syndroom kunnen eveneens tot een aneurysma leiden. Het mechanisme van de ziekte berust meestal op het verlies van de integriteit van de arteriewand waardoor een uitzetting van het lumen optreedt.

Bij het paard is een coronair aneurysma tot op heden nog niet beschreven. Wel zijn er aorto-cardiale fistels beschreven waarbij een abnormale verbinding tussen de aorta en het hart ontstaat. Deze aandoening is meestal niet aangeboren en ontstaat door een ruptuur ter hoogte van de sinus van Valsalva. Bij het Friese paard is een zeer specifieke fistel bekend, namelijk de aorta-pulmonaire fistel die ontstaat na ruptuur van de aorta vlak naast het ligamentum arteriosum. Sommige ziekten die de integriteit van de vaatwand aantasten zouden theoretisch kunnen leiden tot de vorming van coronaire aneurysma, hoewel dit nog niet beschreven is geweest. Equine Virale Arteritis, Equine Infectieuze Anemie, SLE, PH, parasitaire migratie van *Strongylus Vulgaris* en Equine Ehrlichiosis worden hierbij vermeld als mogelijke oorzaken van vaatwand aantasting met risico op een aneurysma. Bij de parasiet *Strongylus Vulgaris* is vermeld dat deze een aneurysma tot gevolg kan hebben, maar het letsel wordt meestal enkel gezien ter hoogte van de a. mesenterica cranialis.

Bij de mens zijn mogelijke complicaties bij het voorkomen van een coronair aneurysma het optreden van een trombose, embolie, ruptuur of vasospasme. Als therapie kan de keuze gemaakt worden tussen een conservatieve, medicamenteuze behandeling of een invasieve, chirurgische behandeling. De chirurgische behandeling bestaat meestal uit 'Coronary Artery Bypass Grafting' (CABG) met of zonder ligatie en verwijderen van het aneurysma. Als alternatief kan ook gekozen worden om een stent te plaatsen. Deze technieken zijn nog niet mogelijk bij het paard omwille van de beperkingen met betrekking tot open hart chirurgie.

Het paard waarover deze casus handelt, was actief op hoog niveau mensen totdat op wedstrijd een hartruis werd vastgesteld. Ondanks zijn gematigde leeftijd (11 jaar) werd op de kliniek gediagnosticeerd dat een aortaklep regurgitatie aan de basis lag van dit geruis. Er werd vastgesteld dat het linkerhart een globoïd aspect had gekregen om de overvulling te compenseren. Ter hoogte van de aortaklep werd ook een onregelmatigheid vastgesteld, wat wijst op fibrose van de klep. Deze bevindingen wijzen op een reeds langdurige aanwezigheid van het aortaklep letsel met reeds irreversibele gevolgen. Tijdens dit echografisch onderzoek werd echter vastgesteld dat het paard nog een andere belangrijke afwijking vertoonde, namelijk een zeer groot coronair aneurysma van ongeveer 4 cm groot, wat nog niet eerder bij een paard beschreven werd. Dit aneurysma bevond zich ter hoogte van de rechter coronair arterie ongeveer 1,5cm na zijn oorsprong uit de rechter sinus van Valsalva. Naast deze bevindingen was ook op te merken dat er enkele densere, fibrotische zones aanwezig waren in het myocard. Er kon niet uitgemaakt worden of deze fibrotische zones het gevolg waren van het coronair aneurysma of van de aortaklep regurgitatie.

Normaal wordt aangeraden om bij een ernstige aortaklep regurgitatie over te gaan tot een electrocardiogram tijdens inspanning zodat het voorkomen van ventriculaire extrasystolen kan nagegaan worden, waardoor het risico beter kan ingeschat worden. In dit geval werd het onderzoek na de echocardiografie stopgezet aangezien het coronair aneurysma van de rechter coronair arterie reeds een negatief advies gaf voor het verder uitbrengen in de sport. Er werd aangeraden om het paard permanent op rust te stellen.

INLEIDING

In de laatste decennia is er over heel de wereld een enorme vooruitgang geboekt in de diagnose en behandeling van cardiologische problemen bij paarden. Zo kunnen steeds meer diagnostische middelen en chirurgische technieken vanuit de humane geneeskunde geëxtrapoleerd worden naar de diergeneeskunde. Deze casus gaat over een zeer zeldzame aandoening bij het paard, namelijk een coronair aneurysma van 4,1cm x 4,1cm, ter hoogte van de rechter coronair arterie. Deze aandoening is nog nooit eerder gerapporteerd bij het paard, maar is wel bekend bij de mens. Reeds in 1761 werd bij postmortaal onderzoek van een patiënt een aneurysma van de coronair arterie ontdekt en door de verdere ontwikkeling van coronaire angiografie als diagnostisch hulpmiddel werd deze voor het eerst vastgesteld bij een levende patiënt in 1958 (Munker et al., 1958). Bij de mens wordt het voorkomen geschat op 1,5 tot 5% van de populatie (Topaz et al., 1991) en zodoende is er sinds de ontwikkeling van angiografie steeds meer onderzoek gebeurd naar mogelijke oorzaken en de behandeling hiervan. Het doel van deze literatuurstudie focust zich op het verzamelen van informatie aanwezig in de humane geneeskunde om zo een beter inzicht te krijgen in de pathologie bij het paard. In het verder verloop van de literatuurstudie zullen de verschillende oorzaken besproken worden die bij de mens al onderzocht werden en vergeleken worden met de kennis bij het paard.

LITERATUURSTUDIE

1. ANATOMIE VAN DE CORONAIRARTERIES BIJ HET PAARD

1.1. ALGEMEEN

Het hart voorziet het gehele lichaam van geoxygeneerd bloed, maar om deze functie naar behoren uit te voeren moet het zelf ook bevoorrad worden met zuurstof. Deze rol wordt vervuld door de twee coronair arteries, namelijk de linker coronair arterie(LCA) en de rechter coronair arterie (RCA). Deze laatste is bij het paard duidelijk zwaarder en zal een grotere oppervlakte van het hart bevoeien (Nickel et al, 1981). Dit staat in tegenstelling tot andere diersoorten, waarbij de LCA duidelijk zwaarder is en een grotere oppervlakte bevoeit (Barone, 1996). Beide arteries vinden hun oorsprong respectievelijk uit een linker en een rechter ostium dat dorsaal van de semilunaire kleppen van de aorta gelegen is. Deze ruimte wordt ook wel de rechter en linker sinus van Valsalva genoemd (Barone, 1996).

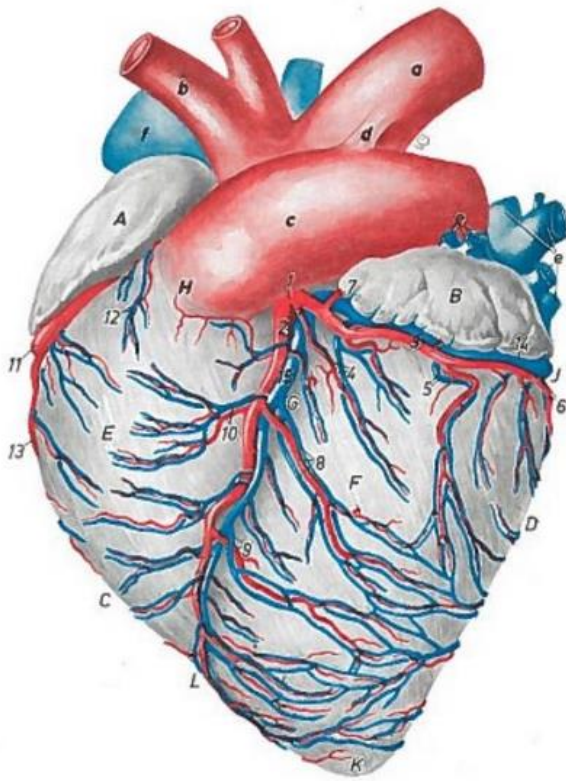
1.2. LINKER CORONAIR ARTERIE (LCA)

De linker coronair arterie wordt dikwijls beschreven als de linker hoofd coronair arterie (LMCA)(Fig.1,3). Vanuit haar oorsprong uit de sinus van Valsalva loopt ze naar de linkerkant van het hart waarbij ze zich tussen de truncus pulmonalis en het linkerhartootje bevindt. Ter hoogte van de linker coronair groeve en onder het linker hartootje splitst de hoofdarterie op in haar 2 grote vertakkingen, namelijk de ramus interventricularis paraconalis en de ramus circumflexus sinistra (Barone, 1996).

De ramus interventricularis paraconalis (Fig.1,3), ook wel de interventriculaire tak genoemd, loopt in de gelijknamige groeve distaalwaarts en wordt over haar verloop volledig bedekt met vetweefsel. Ze voorziet zowel het linker als het rechterventrikel op haar verloop van bloed en eindigt ter hoogte van de apex van het hart. Naast het linker-en rechterventrikel wordt ook het interventriculaire septum bevoeid. Het linkerventrikel ontvangt twee grote takken, de ramus collateralis sinistra proximalis en de ramus collateralis sinistra distalis die zich verder over het linkerventrikel vertakken (Fig.1). Het rechterventrikel wordt voornamelijk voorzien van bloed door de ramus conus arteriosus sinistra (Fig.1); het interventriculaire septum ontvangt zo'n 7 tot 8 vertakkingen van de interventriculaire tak (Nickel et al., 1981).

De ramus circumflexus sinistra (Fig.1,3) ontstaat uit de linker coronair arterie en loopt tot aan de rand van de linker ventriculaire wand in de coronaire groeve. In tegenstelling tot het rund en de carnivoren is bij het paard deze tak erg kort en heeft de neiging om naar de ramus coronarius sinistra (Fig.2) van de rechter coronair arterie toe te groeien, maar hiermee niet te versmelten (Barone, 1996). Op zijn beurt heeft de ramus circumflexus sinistra drie grote vertakkingen, namelijk de ramus angularis, de ramus proximalis ventriculi sinistra en de ramus marginis ventriculi sinistra (Fig.1,3), waarbij de ramus proximalis ventriculi sinistra tussen de twee andere gelegen is. Verder zijn er ook vier tot zes

vertakkingen die richting het linkeratrium lopen. De grootste die de wand van het linkeratrium bevoelen zijn de ramus proximalis (en de ramus intermedium atrii sinistra (Fig.3). Verder zijn er nog twee kleinere arteries die het linkerhartootje bevoelen (Nickel et al., 1981).



- A. Auricula dextra - Rechter hartootje
 B. Auricula sinistra - Linker hartootje
 E. Ventriculus dextra - Rechterventrikel
 F. Ventriculus sinistra - Linkerventrikel
 H. Conus arteriosus
 K. Apex cordis
 1. A.coronaria sinistra – Linker coronair arterie
 2. Ramus interventricularis paraconalis
 3. Ramus circumflexus sinistra
 4. Ramus angularis
 5. Ramus proximalis ventriculi sinistra
 6. Ramus marginis ventriculi sinistra
 7. Ramus proximalis atrii sinistra
 8. Ramus collateralis sinistra proximalis
 9. Ramus collateralis sinistra distalis
 10. Ramus conus arteriosus sinistra
 11. Ramus circumflexus dextra
 12. Ramus conus arteriosus dextra
 13. Ramus proximalis ventriculi dextra

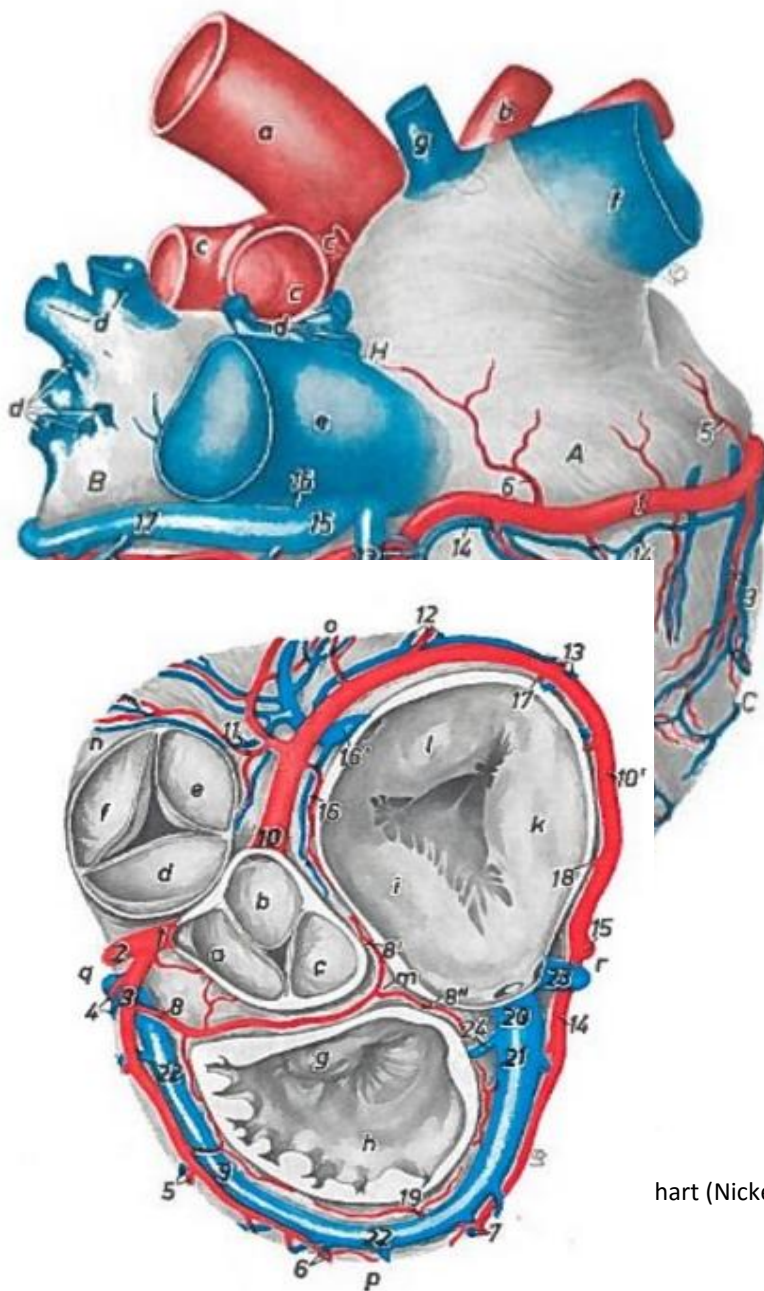
Fig.1 Arteries en venen van de auriculaire oppervlakte van het hart van het paard (Nickel et al., 1981).

1.3. RECHTER CORONAIR ARTERIE (RCA)

De RCA (Fig. 3) ontspringt uit de rechter sinus van Valsalva, loopt onder het rechter hartootje, tussen het rechteratrium en de truncus pulmonalis en gaat hierna verder in de rechter coronaire groeve, waar ze de ramus circumflexus dextra (Fig.2,3) wordt genoemd. Wanneer ze de sulcus subsinuosus bereikt en hierin verdergaat wordt ze de ramus interventricularis subsinuosus (Fig.2,3) genoemd. Deze laatste volgt de groeve tot aan de apex van het hart, zonder deze werkelijk te bereiken (Barone, 1996).

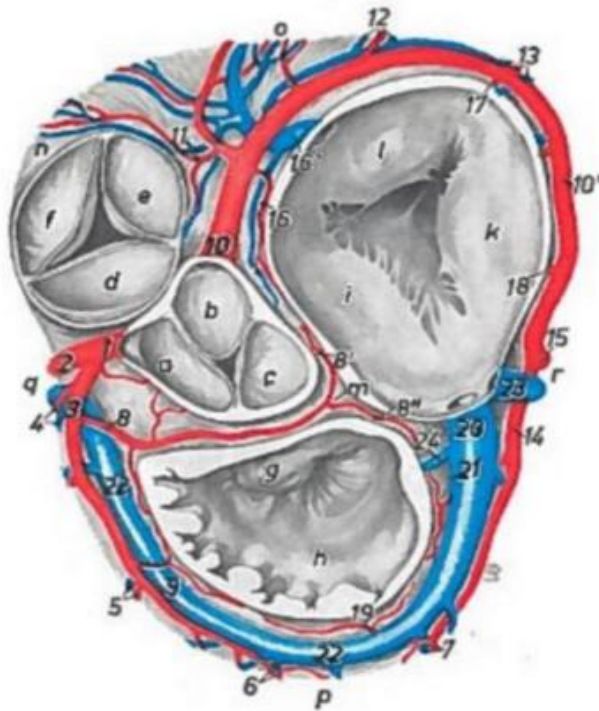
De ramus circumflexus dextra bevoelt het rechter atrium en het rechterventrikel met verschillende takken, met als belangrijkste de ramus conus arteriosus dextra die de conus arteriosus en de bulbus arteriosus bevoelt, de ramus proximalis ventriculi dextra (Fig.1,3) die samen met de ramus marginis ventricularis dextra (Fig.2,3) de rand van het rechterventrikel bevoelen en de ramus distalis ventriculi dextra (fig.2) die het atriale oppervlakte van de rechterventrikel bevoelt. De wand van het rechteratrium ontvangt drie grote vertakkingen, de rami proximales (Fig.3), intermedii (Fig.2, 3) en distales atrii dextrales (Fig.2).

De ramus interventricularis subsinuosis bevoeit het linker en rechterventrikel op zijn weg naar de apex. De rechter ventriculaire wand wordt voornamelijk voorzien van bloed door twee grote vertakkingen, de ramus collateralis dextra proximalis en distales (Fig.2). De linkerwand daarentegen wordt deels door de ramus coronarius sinistra (Fig.2,3) bevoeit. Bij het paard is deze tak dan weer sterker ontwikkeld ten opzichte van de andere diersoorten en zal de grootte ervan afhankelijk zijn van de grootte van de ramus circumflexus sinistra, aangezien deze twee takken naar elkaar toe groeien maar geen anastomose zullen vormen. Verder zal de ramus collateralis ventriculi sinistra (Fig.2) ook een deel van de linkerventrikelwand bevoeien (Nickel et al., 1981)



- A. Atria dextra - Rechteratrium
- B. Atria sinistra - Linkeratrium
- C. Margo ventricularis dextra
- D. Margo ventricularis sinistra
- E. Ventriculus dextra-Rechterventrikel
- F. Ventriculus sinistra- Linkerventrikel
- G. Sulcus interventricularis subsinuosis
- 1. Ramus circumflexus dextra
- 2. Ramus interventricularis subsinuosus
- 3. Ramus marginis ventriculi dextra
- 4. Ramus distalis ventriculi dextra
- 5. Rami intermedii atrii dextra
- 6. Rami distales atrii dextra
- 7. Ramus collateralis dextra proximalis
- 8. Ramus collateralis dextra distalis
- 9. Ramus coronarius sinistra
- 11. Ramus collateralis ventriculi sinistra

hart (Nickel et al.,1981).



- a, b, c: valva aortae*
d, e, f: valva trunci pulmonalis
g, h: valva atrioventricularis sinistra
i, k, l: valva atrioventricularis dextra
1. A. coronaria sinistra - Linker coronair arterie
 2. ramus interventricularis paraconalis
 3. ramus circumflexus sinistra
 4. ramus angularis
 5. ramus proximalis ventriculi sinistra
 6. ramus marginis ventriculi sinistra
 8. ramus proximalis atrii sinistra
 9. ramus intermedium atrii sinistra
 10. A. coronaria dextra - Rechter coronair arterie
 - 10'. ramus circumflexus dextra
 11. ramus conus arteriosus dextra
 12. ramus proximalis ventriculi dextra
 13. ramus marginis ventriculi dextra
 14. ramus coronarius sinistra
 15. ramus interventricularis subsinuosus
 16. ramus proximalis atrii dextra

Fig.3 Basis van het paardenhart na verwijderen van de atria (Nickel et al., 1981).

2. ANEURYSMA VAN DE CORONAIR ARTERIE

Een aneurysma wordt gedefinieerd als een abnormale uitzetting van een bloedvat en kan een sacculair of fusiform uitzicht aannemen (Fig.4)(Befeler et al., 1977). In de literatuur wordt een onderscheid gemaakt tussen een echt, een vals of een dissecerend aneurysma. Bij een echt aneurysma zal deze ontstaan zijn door een verzwakking in de tunica media en is de tunica media nog intact aanwezig. Daartegen zien we bij een vals aneurysma of pseudo- aneurysma dat het arteriële lumen contact heeft met een holte afgelijnd door peri-arterieel weefsel en gevuld is met bloed (Archer et al., 2012; Maxie en Robinson, 2007). Een dissecerend aneurysma ontstaat door een scheur ter hoogte van de intima waardoor bloed opgenomen wordt in de tunica media en er een duidelijk hematoom ontstaat (Maxie en Robinson, 2007). Een dissecerend aneurysma kan de oorzaak zijn van een fatale aortaruptuur bij het paard door de steeds toenemende druk uitgaande van het hematoom (Shirai et al., 1999).

Aneurysma bij het paard zien we het meest frequent ter hoogte van de a. mesenterica cranialis ten gevolge van een *Strongylus vulgaris* infectie. Andere belangrijke aneurysma werden gezien ter hoogte van de aortasinus en de aortaboog, en slechts zeldzaam ook in de thoracale en abdominale aorta (Simoens et al., 1999) en kunnen congenitaal of verworven zijn.

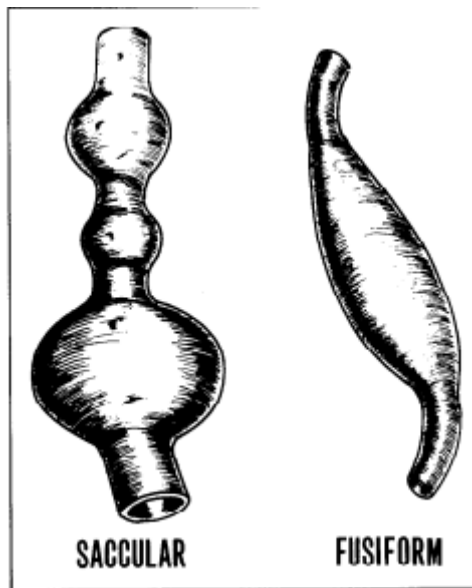


Fig.4 Schematische tekening van een sacculair aneurysma en een fusiform aneurysma (Uit Befeler et al., 1977)

2.1. AANGEBOREN

Indien men geen onderliggende aandoening kan aanwijzen wordt in de humane geneeskunde aangenomen dat een aneurysma congenitaal van oorsprong is. Zo zal na uitsluiting van atherosclerose, de ziekte van Kawasaki en andere minder voorkomende oorzaken, uiteindelijk aangenomen worden dat het aneurysma al congenitaal en asymptomatisch aanwezig was (Chen et al, 1993). Een congenitaal aneurysma zal in tegenstelling tot een verworven aneurysma meestal ontwikkelen ter hoogte van de rechter coronair arterie (Frithz, 1968).

Een congenitaal aneurysma kan bij de mens op twee verschillende wijzen voorkomen. Zo kan het zijn dat er enkel en alleen het aneurysma aanwezig is, zonder aanwijzing tot een coronaire arterioveneuze fistula (CAF). Anderzijds kan het zijn dat een congenitale CAF de aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van een coronair arterieel aneurysma. Dit zien we slechts in 15-19% van de humane patiënten met een gediagnosticeerd congenitaal CAF. Het onderliggende mechanisme bestaat hier uit een verzwakte arteriewand waarbij het spierweefsel onvoldoende ontwikkeld is en waarbij door constante arteriële druk na verloop van tijd een dilatatie en aneurysma vorming optreedt van de coronair arterie (Milici et al, 2013). Ook inflammatie, de ontwikkeling van atherosclerose en stenose kunnen bijdragen in de vorming van het arterieel aneurysma. Een CAF zal in 41% van de gevallen ontstaan tussen de coronair arterie en het rechterventrikel. Minder voorkomende locaties zijn verbinding met het rechteratrium (26%), de pulmonaire arterie (17%) en de coronaire sinus (7%)(Milici et al, 2013).

De oorzaak voor vorming van een congenitaal aneurysma en/of fistel ligt in een foutieve embryonale ontwikkeling. In de literatuur worden er drie verschillende mechanismen beschreven die optreden in het embryonale stadium. Het eerste mechanisme treedt zeer vroeg in de ontwikkeling op en bestaat

uit een retentie van de primitieve sinusoïden in het myocardium tijdens de ontwikkeling van de coronair arterie. Deze sinusoïden bestaan uit met bloed gevulde ruimtes omgeven door trabeculae en kunnen aanleiding geven tot de vorming van zowel een aneurysma als een fistel. Het tweede mechanisme vindt later in de ontwikkeling plaats en bestaat uit de vorming van een abnormale communicatie tussen de coronaire arteries en venen. Door de vorming van deze fistel is het mogelijk dat nadien door constante druk een arterieel aneurysma gevormd wordt. De vorming van het aneurysma ligt hier proximaal van de fistel aangezien door de turbulente arteriële bloedvloeit een endotheliale relaxatiefactor wordt vrijgegeven wat zorgt voor een lokale vasodilatatie van de arteriële wand (Hartung et al, 2004). Een laatste mechanisme dat beschreven wordt, bestaat eruit dat abnormale bloedvaten gevormd worden die een anastomose vormen tussen de pulmonaire arterie of het rechterhart enerzijds en de coronairarterie anderzijds. Deze fistel kan ook uitgroeien tot een aneurysma (Frithz, 1968).

Bij het paard daarentegen is het onbekend of een aneurysma van de coronairarterie aangeboren zou zijn of niet, omwille van het feit dat hier nog geen onderzoek naar gebeurd is. In de literatuur wordt ook geen vermelding gemaakt van coronaire arterioveneuze fistels. Mogelijks zijn er wel degelijk paarden met een congenitaal aneurysma van de coronairarterie of een coronaire arterioveneuze fistel, maar zijn deze tot op heden niet gediagnosticeerd aangezien deze aandoening ook asymptomatisch kan verlopen.

Wel zijn er aortocardiale fistels beschreven, waarbij de aorta een abnormale verbinding gevormd had met het rechterhart. Deze verbinding kan congenitaal ontstaan zonder aanleiding te geven tot een aneurysma bij de patiënten. Anderzijds is het ook mogelijk dat een congenitaal defect in de aortawand aanleiding geeft tot een aneurysma van de sinus van Valsalva. Deze ontstaat als de media van de aorta onvoldoende contact heeft met de annulus fibrosis van de aortaklep. Door constante druk ontstaat een progressieve dilatatie ter hoogte van deze plaats met uiteindelijk een aneurysma tot gevolg. Indien het aneurysma ruptureert, ontstaat uiteindelijk een aortocardiale fistel tussen de aorta en het rechterhart (Marr et al, 1998).

Bij het Friese paardenras is een zeer specifieke fistel beschreven, namelijk de aortopulmonale fistel. Deze treedt op na ruptuur van de aorta vlak bij het ligamentum arteriosum, waarna fistelvorming kan optreden met de pulmonaire arterie. Bij Friese paarden met recidiverende koliek, hoesten, perifeer oedeem en tachycardie moet steeds een aortopulmonale fistel overwogen worden als mogelijke oorzaak (Ploeg et al, 2013).

Slechts bij één paard is geweten dat de linker coronair arterie een afwijkende oorsprong had. Bij dit paard ontstonden zowel de rechter coronair arterie als de linker uit de rechter sinus van Valsalva. Door de compressie van de linker coronair arterie tussen de aorta en de pulmonaire arterie ontstond er onvoldoende bloedstroom naar het linkerhart met sterfte tot gevolg (Karlstam et al., 1999).

2.2. VERWORVEN

2.2.1. Coronaire atherosclerose

Atherosclerose is een vaak voorkomende aandoening bij de mens waardoor in de afgelopen decennia de pathologie, symptomen en behandeling van deze ziekte goed bestudeerd zijn geweest. Atherosclerose is bij de mens de belangrijkste oorzaak tot vorming van aneurysma ter hoogte van de coronair arteries, namelijk in 50% van de patiënten (Syed en Lesh, 1997). Het aneurysma ontwikkelt zich doordat de continue afbraak van gladde spiercellen en matrix van de arteriewand een verzwakking vormen die door de constante druk nog meer verzwakt wat resulteert in een aneurysma.

Bij het paard daarentegen is deze aandoening slechts één keer gediagnosticeerd geweest, namelijk bij een veulen met dirofilariosis (Thurman et al, 1984), waardoor atherosclerose beschouwd wordt als een zeer zeldzame aandoening bij het paard. Wel wordt aangegeven dat een tekort aan stikstofoxide en een overmaat aan endotheline-productie door de endotheliale cellen bij paarden aanleiding zou kunnen geven tot atherosclerosis (Marr en Bowen, 2010). In de literatuur wordt ook vermeld dat obesitas bij mensen een sterke risicofactor vormt voor de ontwikkeling van atherosclerose. Dit in tegenstelling tot bij het paard waar obesitas en de ontwikkelende insuline resistentie een trigger vormen voor diverse aandoeningen zoals Metabool Syndroom, hepatische lipidose, Cushing, osteochondrose en laminitis. Wel werd recent aangetoond dat het Metabool Syndroom gecorreleerd is met een myocardhypertrofie ten gevolge van de systemische bloeddruk (Heliczer N. et al., 2015).

Gezien de grondige studie bij de humane geneeskunde en het beperkt voorkomen bij het paard zal de verdere bespreking van atherosclerose zich enkel toespitsen op de gegevens afkomstig van de humane literatuur.

2.2.1.1. Predisponerende factoren

Atherosclerose kent verschillende predisponerende factoren, met als belangrijkste een genetische aanleg tot atherosclerose, roken, hypertensie, hoger niveau van low-density-lipoproteïne cholesterol (LDL cholesterol) en obesitas. De graad van atherosclerose en de gevolgen hiervan versterken naarmate er meer risicofactoren aanwezig zijn (Kuklina et al., 2010). Insuline afhankelijke diabetes is voornamelijk in de oudere generatie een reden tot verhoogde waakzaamheid voor atherosclerose. Ook het gebruik van cocaïne, amfetamine en anabole steroïden kan aanleiding geven tot de vorming van atherosclerose.

Een minder voorkomende risicofactor is familiale hypercholesterolemie, een genetische aandoening waarbij het lichaam niet in staat is om LDL te verwijderen uit de bloedstroom. Een genetische afwijking waarbij een verhoogde hoeveelheid '*lipoproteïne a*' aanwezig is, zal ook aanleiding geven tot een verhoogd risico voor atherosclerose (Rubin en Borden, 2012).

De hierboven vermelde risicofactoren zorgen allen voor een verhoogde endotheliale beschadiging waarna inflammatie optreedt (Kitulwatte en Pollanen, 2015). Deze inflammatie kan de aanzet zijn voor ontwikkeling van atherosclerose.

2.2.1.2. Pathogenese

Coronaire atherosclerose wordt beschouwd als een ontstekingsproces, aangezien het de belangrijkste kenmerken hiervan bevat. De trigger tot het ontstaan van een atherosclerotische plaque ofwel atheroma, is een chronische, multifactoriële beschadiging van de endotheliale wand gecombineerd met een hypercholesterolemie. Ter hoogte van het coronaire systeem wordt atherosclerose het meest gezien in de proximale linker ascenderende arterie en de proximale en distale rechter coronaire arterie. De oorzaak kan gevonden worden in de voortdurende verandering van bloedstroom in deze vertakkingsgebieden (Willerson en Holmes, 2015).

Als eerste stap in de pathogenese wordt steeds een endotheliale beschadiging gezien, waardoor er specifieke adhesiemoleculen tot expressie gebracht worden in de endotheliale cellen. Er doet zich een influx van monocyten en T-lymfocyten in de intima voor, waarna deze ontstekingscellen geactiveerd worden en zelf verder pro-inflammatoire cytokines vrijstellen. Bijgevolg worden er steeds meer ontstekingscellen aangetrokken. Ook trombocyten hechten zich vast aan het oppervlak en LDL wordt opgenomen in de plaque. De productie van platelet-derived growth factor (PDGF) leidt tot de proliferatie van gladde spiercellen in de laesie, en tegelijkertijd leidt de productie van Reactieve Oxygen Species (ROS) tot de oxygenatie van het aanwezige LDL. De geactiveerde macrofagen in de plaque zullen dit gemodificeerd LDL opnemen. Hierdoor ontstaat een steeds toenemende vetaccumulatie aangezien de macrofagen dit gewijzigd LDL niet naar behoren kunnen afbreken, waardoor de typische schuimcellen ontstaan, die apoptose zullen ondergaan. Uiteindelijk blijft een kern van necrotische debris over omgeven door extracellulaire lipiden (Willerson en Holmes, 2015). Het kapsel rond deze kern bestaat uit fibreus bindweefsel en wordt gevormd door de geprolifereerde gladde spiercellen. Matrixmetalloproteïnases (MMP) geproduceerd door macrofagen, leiden tot een continue afbraak van dit kapsel (Sakakura et al., 2013). Zo ontstaat ten slotte een atheroma dat uit een mix van bindweefsel, cellen en vet bestaat (Willerson en Holmes, 2015).

2.2.1.3. Plaque gradaties

Intimale verdikking en Xanthoma

Intimale verdikking is beschreven bij neonaten, waarbij de verhouding intima op media bij geboorte 0,1 bedroeg, waarna deze progressief bleef stijgen tot de leeftijd van twee jaar tot een verhouding van 0,3 (Sakakura et al., 2013). De verdikking bestaat microscopisch uit verschillende lagen van gladde spiercellen en extracellulaire matrix (Vlodaver et al., 2012). Hoewel deze verdikking meer wordt aangetroffen in atherosclerose-gevoelige arteries dan in andere arteries, wordt ze toch niet beschouwd als een pathologisch verschijnsel, aangezien de gladde spiercellen nagenoeg geen

proliferatieve activiteit bezitten en een anti-apoptotisch profiel bezitten (Sakakura et al., 2013). Dit is in sterk contrast met de vorming van een atherosclerotische plaque, waarbij apoptose een grote rol speelt in de vorming van een necrotische kern.

Intimaal xanthoma of 'fatty streak' werd in het verleden beschouwd als de eerste stap richting een atherosclerotische plaque (Sakakura et al., 2013). Dit is nu weerlegd door de bevinding dat dit letsel wel degelijk omkeerbaar van aard is met weinig neiging tot uitbreiding. Het bestaat uit een accumulatie van schuimige macrofagen die doorkruist worden door enkele gladde spiercellen in een proteoglycanen rijke intima (Vlodaver et al., 2012). Het reversibel karakter zou worden verklaard door de passage van de schuimige macrofagen doorheen de endotheliale wand tot in het lumen, waardoor de macrofagen geen apoptose in de wand ondergaan en dus geen aanleiding geven tot de vorming van een necrotische kern.

Pathologische intimale verdikking - PIT

De PIT is het eerste stadium van progressieve atherosclerose. Deze verdikkingen bestaan uit verschillende lagen gladde spiercellen in een proteoglycanen-collageenmatrix die zich dicht bij het lumen neergezet hebben. Onder deze laag bevindt zich een lipidenpoel rijk aan hyaluron en proteoglycanen (Sakakura et al., 2013). Een PIT die zich in een reeds vergevorderd stadium bevindt, zal een accumulatie van macrofagen vertonen ter hoogte van de luminale zijde van de arterie (Sakakura et al., 2013).

De lipidenpoel ontstaat doordat de lipiden hierin een sterke aantrekkingskracht vertonen ten opzichte van de lipoproteïnes die zich in het plasma bevinden. Hierdoor wordt een constante toevoer van lipiden naar de lipidenpoel voorzien (Vlodaver et al., 2012). De poel bezit hierdoor een grote hoeveelheid aan vrij cholesterol dat zich neerzet als fijne kristallijne structuren. Ook apoptose van de gladde spiercellen zou kunnen zorgen voor een verhoogde hoeveelheid aan cholesterol in de lipidenpoel, samen met microcalcificatie van de restanten van de spiercelwand (Vlodaver et al., 2012).

Fibroatheroma

Fibroatheroma is een volgend progressief stadium van atherosclerose. Ze wordt gekenmerkt door een fibreus kapsel van proteoglycanen-collageen matrix waartussen zich gladde spiercellen bevinden met een onderliggende necrotische kern.

De aanleiding tot de vorming van een fibroatheroma is de influx van macrofagen, die zich al vastgezet hadden in het voorgaande stadium van PIT ter hoogte van de luminale zijde. Deze macrofagen zullen de geoxideerde lipiden opnemen waardoor ze omgezet worden tot '*schuimige macrofagen*'. Tegelijk zullen de macrofagen ook continu MMP's vrijstellen waardoor de matrix steeds verder afgebroken wordt. Dit stadium wordt omschreven als een 'vroeg necrotische kern'. Door de continue afbraak door de MMP's zullen steeds minder proteoglycanen aanwezig zijn en zullen de macrofagen uiteindelijk

apoptose ondergaan, waardoor de kern beschouwd wordt als een 'laat necrotische kern' (Vlodaver et al., 2012)

Dun kapsel fibroatheroma – TCFA

De TCFA of de 'gevoelige' plaque ontstaat door de voortdurende afbraak van het fibreus kapsel door de MMP's. Het fibreuze kapsel bestaat hierdoor nog slechts uit type I collageen en weinig of geen gladde spiercellen. Van zodra de dikte van het fibreus kapsel kleiner is dan 65 micrometer wordt de plaque beschouwd als gevoelig en is er grote kans op ruptuur van de plaque en een daaropvolgende trombose (Vlodaver et al., 2012). In vergelijking met een TCFA heeft een geruptureerde plaque weliswaar een verschillende histologische structuur, wat duidt dat er nog verdere veranderingen optreden vooraleer de ruptuur kan plaatsvinden. Ten opzichte van de geruptureerde plaque bevat een TCFA een beduidend kleinere necrotische kern, minder calcificaties en minder macrofagen op het kapsel.

Het kapsel zal uiteindelijk breken onder invloed van voortdurende vrijstelling van MMP en apoptose van de macrofagen, het ontstaan van microcalcificatie en ijzer accumulatie. Ook het optreden van een bloeding in de plaque draagt sterk bij tot een versnelde ruptuur. Deze bloeding ontstaat door de ingroei van lekkende bloedvaten uit de tunica adventitia (Sakakura et al., 2013).

2.2.1.4. Gevolgen van de plaque

Atherosclerose van de coronaire arteries is een chronische, subklinische ziekte die lange tijd onopgemerkt kan blijven, maar door plotse stress met activatie van het sympathisch systeem kan overgaan in een acuut en fataal symptomenbeeld, namelijk het acuut coronair syndroom (ACS) (Falk et al., 2013). De symptomen van het ACS bestaan uit onstabiele angina, acute myocardiale infarctie en plotse coronaire sterfte (Sakakura et al., 2013). In het chronisch stadium kan de plaque ofwel asymptomatisch blijven ofwel aanleiding geven tot stenose waardoor stabiele angina ontstaan. Een aantal van deze chronische plaques kunnen uiteindelijk aanleiding geven tot het ACS. Door het chronisch karakter bestaat ook het risico tot evolutie naar een aneurysma. De verzwakte media van de arterie wordt immers continu blootgesteld aan de arteriële bloeddruk en zal hiertegen onvoldoende weerstand kunnen bieden waardoor een aneurysma gevormd wordt.

ACS is vrijwel altijd het gevolg van een luminale trombose die op drie verschillende wijzen kan ontstaan, namelijk door ruptuur of erosie van de atherosclerotische plaque of door verkalkte nodules gevormd in de plaque. Ruptuur van een plaque wordt als meest voorkomende oorzaak van een trombus gezien, en is verantwoordelijk voor 55-65% van de patiënten getroffen door plotse coronaire sterfte. Slechts 30-35% van de patiënten had een trombus ten gevolge van erosie van de plaque. Verkalkte nodules zijn daarentegen een zeldzame oorzaak van trombusvorming en acute coronaire sterfte, namelijk in slechts 2-7% van de patiënten (Falk et al., 2013).

Een ruptuur gebeurt bij een dun kapsel fibroatheroma, waarbij het kapsel ter hoogte van het meest breekbare punt scheurt. Hierbij zal het kapsel sneller scheuren indien het aantal macrofagen hierop toeneemt en/of er een bloeding optreedt in de plaque zelf.

Een erosie daarentegen treedt op bij een pathologisch intimale verdikking of bij een fibroatheroma. Typisch is dat het endotheel verdwenen is ter hoogte van de erosieplaats en dat de blootgestelde intima voornamelijk bestaat uit gladde spiercellen en proteoglycanen. De media blijft hierbij intact, terwijl dit bij een ruptuur niet het geval is (Falk et al., 2013).

Een verkalkte nodule is een zeldzame oorzaak van een coronaire trombose en komt vooral voor bij oudere patiënten met kronkelige arteries die erg verkalkt zijn. Hierbij steken de nodules uit in het lumen waardoor ze een trombose veroorzaken (Sakakura et al., 2013).

De obstructie van de bloedvloeï wordt uiteindelijk bepaald door de trombocytenuaggregatie en de fibrine die zorgt voor de verdere stabilisatie van de trombus.

2.2.2. Ziekte van Kawasaki – KD

De ziekte van Kawasaki is een belangrijke ziekte bij kinderen die in 20% van de gevallen aanleiding kan geven tot een coronair aneurysma. Ze is dus een belangrijke oorzaak van aneurysmavorming bij de mens en werd daarom grondig onderzocht in de humane geneeskunde. In de diergeneeskunde en ook bij het paard is daarentegen geen enkele patiënt bekend waarbij vermoed wordt dat een soortgelijke ziekte specifiek de coronair arteries op een jonge leeftijd aantast.

2.2.2.1. Etiologie en epidemiologie

De ziekte van Kawasaki (KD) werd in 1967 voor het eerst beschreven in Japan door Dr. Tomikazu Kawasaki (Patel en Shulman, 2015). Hij beschreef de ziekte als een acute en zelflimiterende systemische vasculitis met predilectie voor de coronair arterie die voornamelijk kinderen tussen de 6 maanden en de 5 jaar oud trof. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 2-3 jaar. Ook baby's jonger dan 6 maanden en kinderen ouder dan 5 jaar of volwassenen kunnen getroffen worden door deze ziekte, maar vertonen meestal een afwijkend of atypisch symptomenbeeld wat de klinische diagnose bemoeilijkt (Willerson en Holmes, 2015).

Het etiologisch agens is nog niet gekend, maar er wordt vermoed dat er een relatie is met een alomtegenwoordig infectieus agens, in combinatie met een genetisch gevoelige gastheer (Willerson en Holmes, 2015). Het feit dat IgA plasmacelinfiltraten vastgesteld worden in aangetaste weefsels duidt ook op de infiltratie in de mucosa van een bepaald antigeen (Willerson en Holmes, 2015). Recent ontwikkelde zich een nieuwe hypothese, namelijk dat contact met een respiratoir viraal agens als trigger dient in de pathogenese van de ziekte. Het viraal agens zelf blijft voorlopig ongeïdentificeerd maar wel werden reeds virale inclusielichaampjes gevonden in de weefsels aangetast door KD (Rowley en Shulman, 2010). Andere risicofactoren die eveneens geassocieerd worden met KD zijn

onder meer tapijtshampoo, eczeem, luchtbevochtiger, hospitalisatie in vroege jeugd wegens bacteriële ziekte en aanwezigheid van stilstaand water in de omgeving van de woonst (Willerson en Holmes, 2015). Ook genetische factoren zouden aanleiding geven tot een verhoogde gevoeligheid voor complicaties zoals de ontwikkeling van een coronair aneurysma.

De frequentie van de aandoening bij jongens ligt 1,5 keer hoger dan bij meisjes (Willerson en Holmes, 2015). In de U.S. zien we de hoogste frequentie voornamelijk bij kinderen van Aziatische oorsprong dat het vermoeden van een genetische gevoeligheid versterkt. Er worden ook lichte pieken vastgesteld in de winter en in de vroege lente (Rowley en Shulman, 2010). De ziekte van Kawasaki is momenteel de grootste oorzaak van verworven hartziekten bij kinderen in de U.S.. Weliswaar is de mortaliteit van de gehospitaliseerde patiënten in de U.S. gezakt naar 0,17% (Willerson en Holmes, 2015).

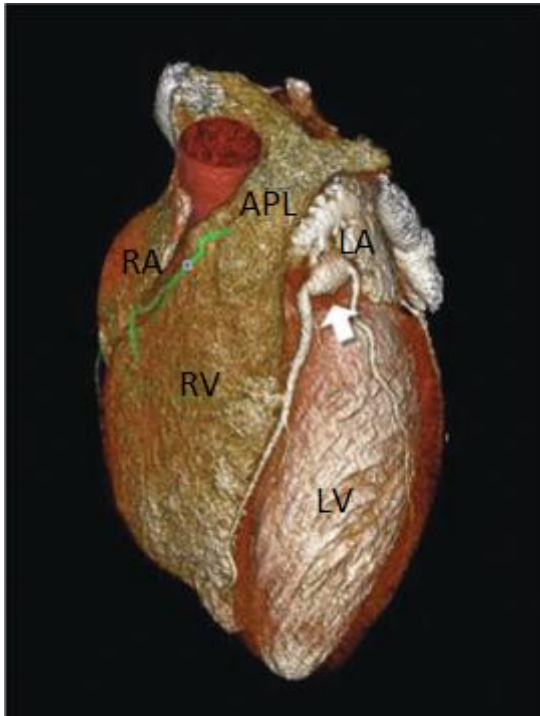
2.2.2.2. Pathologie en pathogenese

De ziekte van Kawasaki is een acute systemische arteritis die voornamelijk de kleine en middelgrote arteries aantast met een bijzondere predilectie voor de coronair arteries. Het ontstekingsproces is meestal zelflimiterend over een periode van 7 weken, waarna spontaan herstel optreedt. Zonder inzetting van therapie in de vroege fase van de ziekte leidt de vasculitis in 20% van de patiënten tot coronair aneurysma (Willerson en Holmes, 2015).

Tijdens het verloop van de ziekte kunnen drie pathologische fases onderscheiden worden. Als eerste is er de acute fase, waarin een necrotiserende arteritis ten gevolge van neutrofieleninflux ontstaat. Er is een verhoogde productie van inflammatoire cytokines samen met endotheliale celproliferatie.

In de tweede, subacute fase wordt ter hoogte van de arteries een chronische vasculitis waargenomen met influx van lymfocyten, IgA plasmacellen, monocyten en macrofagen.

In de laatste fase is er een proliferatie van luminale myofibroblasten wat kan leiden tot coronaire arteriële stenose (Willerson en Holmes, 2015). Bij de patiënten die geen therapie ondergaan kan het ontstekingsinfiltraat steeds dieper doordringen in de arteriële wand. Een gevolg hiervan kan zijn dat de structurele integriteit van de arteriële vaatwand verloren gaat met aneurysmavorming als complicatie (Patel en Shulman, 2015). Het ontstane aneurysma veroorzaakt een storing in de bloedstroom waardoor trombocyten zich kunnen vasthechten. Dit kan leiden tot de vorming van een trombus met angina, myocardiale infarct of plotse sterfte als resultaat. Andere complicaties, naast een zeldzame ruptuur van het aneurysma zijn myocarditis, pericarditis, mitralisklep regurgitatie en aritmieën (Patel en Shulman, 2015).



RA= Rechteratrium
RV= Rechterventrikel
APL= Arteria Pulmonalis
LA= Linkeratrium
LV= Linkerventrikel

Fig. 5 Patiënt met Kawasaki vasculitis en groot coronair arterieel aneurysma in de LAD arterie (pijl) op een coronair CT angiogram (naar Vlodayer Z. et al., 2012).

2.2.2.3. Symptomen

De ziekte kan opgedeeld worden in drie opeenvolgende klinische fases. De eerste twee weken bevindt de patiënt zich in de acute fase en heeft minimaal 5 dagen hoge koorts die persisteert of recidiveert na toediening van antibiotica of antipyretica is tegelijk aanwezig met andere kenmerken van de ziekte. Verdere symptomen van de ziekte zijn bilaterale conjunctivale injectie, erytheem van de oropharynx met gebarsten lippen, oedeem en erytheem van handen en voeten, erythemateuze uitslag en unilaterale cervicale lymfeknoop vergroting (Patel en Shulman, 2015). Een klinische diagnose kan gesteld worden indien de patiënt 4 van de 5 kenmerken vertoont samen met de recidiverende of persistente koorts. Bij incomplete KD zullen de symptomen van de patiënt niet voldoen aan deze combinatie en zal men op basis van andere bevindingen zoals hoog C-reactief proteïne een waarschijnlijkheidsdiagnose moeten stellen (Willerson en Holmes, 2015).

Tien tot vijftientig dagen na aanvang van de koorts zal de acute fase overgaan in een subacute fase. De koorts verdwijnt, net zoals de uitslag en de lymfadenopathie. Deze fase wordt gekenmerkt door vervelling rond de nagels en trombocytose. In deze fase wordt, ten gevolge van een coronair aneurysma (Patel en Shulman, 2015), de hoogste mortaliteitsgraad waargenomen.

De herstellende fase treedt in wanneer geen symptomen meer waargenomen worden en eindigt ongeveer 6-8 weken na het vaststellen van de koorts. Het einde komt overeen met de normalisatie van de RBC sedimentatiesnelheid (Patel en Shulman, 2015). Hoewel het grootste deel van de

sterftegevallen optreedt in de subacute fase, 10-45 dagen na vaststellen van de koorts, kan angina, MI of plotse sterfte ook optreden maanden tot jaren na de acute fase ten gevolge van een ontstaan aneurysma of stenose (Willerson en Holmes, 2015).

2.2.2.4. Therapie

Bij de ziekte van Kawasaki is het zeer belangrijk de diagnose tijdig te stellen en onmiddellijk tot behandeling over te gaan. Zo zal een behandeling met hoge dosis IV immunoglobuline en aspirine binnen de eerste 10 dagen na aanvang van de koorts zorgen voor een verminderd risico op coronair aneurysma, namelijk 5% i.t.t. 20% (Willerson en Holmes, 2015). De patiënt dient opgevolgd te worden met echografie en verder behandeld te worden met lage dosis aspirine (Rowley en Shulman, 2010). 10-15% van de patiënten reageren niet op deze behandeling en in dat geval wordt aangeraden herhaald IV immunoglobuline toe te dienen. Steroïden worden soms ook toegediend, maar deze worden over het algemeen als minder effectief beschouwd (Rowley en Shulman, 2010).

Indien de ziekte toch een coronaire abnormaliteit heeft teweeggebracht, dan kan dit behandeld worden door toediening van inhibitoren van trombocytenaggregatie en antistollingsagentia. Bij acute myocardiële ischemie zal bypass chirurgie en percutane coronaire interventie noodzakelijk zijn (Willerson en Holmes, 2015).

2.2.3. Auto-immuunziekten

2.2.3.1. Systemische lupus erythematosus (SLE)

SLE is een chronische en ernstige auto-immuunziekte die zowel bij het paard als de mens erg zeldzaam is. De pathogenese steunt op de vorming van autoantistoffen tegen nucleaire antigenen door een hyperactiviteit van de B-cellen. Het geeft aanleiding tot een multisystemische inflammatie met aantasting van hart, longen, nieren, etc. Bij het paard wordt tijdens het klinisch onderzoek vooral oedeem van de extremiteiten, polyarthritis, depressie, gewichtsverlies, dermatitis en koorts waargenomen (Clark, 1988).

SLE kan beschouwd worden als een mogelijke oorzaak van aneurysmavorming door het veroorzaken van een algemene vasculitis, die een verzwakking veroorzaakt ter hoogte van de media. Op langere termijn zou dit aanleiding kunnen geven tot een aneurysma.

2.2.3.2. Polyarteritis nodosa (PAN)

PAN is een zeldzame auto-immuunziekte, die bestaat uit een vasculitis van de middelgrote arteries waardoor necrotische inflammatoire letsels ontstaan. Doordat de verschillende lagen van de arteriewand aangetast worden, spreekt men ook wel eens van panarteritis. Een sterk etiologisch verband werd gevonden tussen PAN en het hepatitis B virus. PAN kan aanleiding geven tot coronaire arteritis met inflammatie, stenose, occlusie en zeldzaam ook aneurysma. Het aneurysma is meestal

het gevolg van de erge necrose in de media van de arteriewand, waardoor deze zijn integriteit verliest (Kamashta en Ramos- Casals, 2011).

Meestal wordt PAN als toevalsbevinding in het slachtshuis bij paarden vastgesteld, maar occasioneel kan deze ziekte ook de sterfte van het paard veroorzaakt hebben (Maxie en Robinson, 2007).

2.2.3.3. Purpura hemorrhagica (PH)

PH is een immuungemedieerde, voornamelijk cutane vasculitis bij zowel de mens als het paard die ontstaat door de afzetting van immuuncomplexen in de wand van de bloedvaten. De vasculitis uit zich door een verlies van proteïnen, elektrolyten en vocht uit de bloedvaten wat aanleiding geeft tot oedeem ter hoogte van het hoofd, de ledematen en het ventrale abdomen. Verder zullen rode bloedcellen ook uittreden, voornamelijk ter hoogte van de mucosa, waardoor de typische petechiën ontstaan, ook purpura genoemd. De aandoening bij het paard ontstaat voornamelijk na infectie met *Streptococcus equi* subspecies *equi*, als complicatie na de ziekte droes. Verder kunnen ook andere virussen of bacteriën hiertoe aanleiding geven, evenals bepaalde medicamenten of vaccinatie.

Er zijn nog geen indicaties om te vermoeden dat PH in zijn proces ook de coronaire arteries aantast. Wel wordt bij de aangetaste paarden tachycardie vastgesteld omwille van de pijnlijke toestand waarin de paarden zich bevinden. Een vermindering van het totaal bloedvolume wordt opgemerkt door de vorming van petechiën (Wiedner et al., 2006).

2.2.3.4. Idiopathische immuungemedieerde vasculitis

Idiopathische immuungemedieerde vasculitis is een vasculitis met een tot nu toe onbekende oorzaak die eveneens voorkomt bij paarden. Aangezien ook de pathogenese onbekend is, maar een immuungemedieerd mechanisme vermoed wordt, verloopt het klinisch beeld erg onvoorspelbaar. Veelal zijn er dermatologische problemen aanwezig t.g.v. cutane vasculitis samen met vage klachten zoals koorts en gewichtsverlies (Higgins en Snyder, 2006).

2.2.3.5. Systemische sclerose bij de mens

Systemische sclerose of scleroderma is een auto-immuunziekte van het bindweefsel bij de mens waarbij 3 pathologische processen zich tegelijk afspelen, namelijk fibrose, cellulaire/humorale auto-immuniteit en vasculaire veranderingen. De vasculopathie houdt een progressieve occlusie van de arteries in door intima hyperplasie. Dit zou zeldzaam aanleiding kunnen geven tot aneurysmavorming (Fleming en Schwartz, 2008).

Tot op heden is onbekend of deze aandoening ook zou voorkomen bij paarden.

2.2.4. Infectieuze arteritis

2.2.4.1. Syfilis

Syfilis is een ernstige seksueel overdraagbare aandoening bij de mens die veroorzaakt wordt door een spirocheet. De symptomen treden op in 3 fases, waarbij de laatste fase slechts jaren later optreedt, met effecten ter hoogte van het hart, ruggenmerg, botweefsel of hersenen. Cardiovasculair wordt vaak een aortitis met dilatatie van de aortastam, eventueel aneurysmavorming, regurgitatie van de aorta en stenose van de coronaire ostia in de sinus van Valsalva vastgesteld.

2.2.4.2. Infectieuze arteritis bij het paard

In de hypothese dat elke ziekte die vasculitis veroorzaakt ook aanleiding kan geven tot een coronair aneurysma door een verzwakking te veroorzaken van de arteriewand, zouden verschillende infectieuze agentia bij paarden kunnen leiden tot aneurysmavorming. Zo is infectieuze arteritis door het Equine Arteritis Virus (EVA) bekend, maar ook inflammatoire arteritis door de parasiet *Strongylus vulgaris* is mogelijk ten gevolge van zijn diapedese en verblijf in de maagdarmeries. Er is geconstateerd dat de parasiet aanleiding kan geven tot de vorming van aneurysma ter hoogte van de a. mesenterica cranialis. Verder is Equine Infectieuze Anemie (EIA) gekend als oorzaak van necrotiserende vasculitis in de huid en verschillende organen. Als laatste kan ook Equine Ehrlichiosis, veroorzaakt door *Anaplasma phagocytophila*, het vasculitis syndroom veroorzaken.

Het is echter nog niet aangetoond dat deze ziekten een effect hebben op de coronair arteries. De letsels veroorzaakt door *Strongylus vulgaris* zullen zich meestal beperken tot de a. mesenterica cranialis. De vasculitis door EVA richt zich echter tot de algemene arteries met oedeemvorming als gevolg. EIA en Equine Ehrlichiosis hebben veelal dezelfde symptomen, namelijk oedeem, petechiën, gewichtsverlies en koorts maar zijn niet gekend om de coronair arteries aan te tasten.

2.2.5. Andere oorzaken van aneurysma

In de literatuur worden nog enkele andere oorzaken gegeven die in zeldzame gevallen aanleiding kunnen geven tot aneurysma. Zo is bij de mens een risico vastgesteld bij coronaire angioplastie en dit zeker indien een te grote ballon gebruikt wordt. Ook andere vormen van trauma, mycotische ziekten, bindweefselziekten zoals Marfan's en Ehlers-Danlos syndroom en eventueel een metastatische tumor zouden een onderliggende oorzaak kunnen vormen bij de mens (Syed en Lesch, 1997).

2.3. SYMPTOMEN EN COMPLICATIES

Een coronair aneurysma zal in het overgrote deel van de humane patiënten geen symptomen veroorzaken. Indien er toch symptomen worden opgemerkt, zullen deze gerelateerd zijn aan de ontwikkeling van verdere complicaties. Mogelijke complicaties zijn trombose en distale embolisatie, ruptuur met plotse sterfte en vasospasmen (Syed en Lesh, 1997).

Trombosen kunnen ontstaan op de plaats van het aneurysma omwille van de veranderde bloedvloeï. Een embolie ontstaat door verplaatsing van een bloedklonter vanuit het aneurysma naar meer distaal. Zo wordt als meest frequente klacht van de humane patiënten angina pectoris opgegeven, dit is een drukkend gevoel op de borstkas door de onvoldoende zuurstoftoevoer naar het hart omwille van de ontstane trombus, embolie of eventueel door de occlusie proximaal van het aneurysma. Kinderen met een klacht van chronische borstpijn moeten dan ook altijd onderzocht worden op een eventueel coronair aneurysma. Bij het optreden van een acuut myocardiaal infarct ten gevolge van een trombus, embolie of occlusie proximaal van het aneurysma zien we de symptomen van een hartstilstand optreden (Chen et al., 1993).

Ruptuur van het aneurysma en plotse sterfte werden in het verleden vaak enkel bij postmortem onderzoek vastgesteld. Door de ontwikkeling van angiografie en de hierdoor vroegtijdige diagnose van een aneurysma is de incidentie hiervan sterk gedaald, maar de mogelijkheid bestaat dus nog steeds bij een niet gediagnosticeerd en onbehandeld aneurysma. Ook worden vasospasmen opgemerkt als laatste complicatie, hoewel vroeger verondersteld werd dat het aneurysma hier niet toe in staat was omwille van zijn verzwakte media (Syed en Lesh, 1997).

Bij het onderzoek van een patiënt met een coronair aneurysma kan eventueel een systolisch bijgeruis vastgesteld worden; ook hypertensie, dyspneu, palpitations of hartkloppingen wordt vaak met de aandoening geassocieerd. De vermelde symptomen en complicaties worden vaker en in ergere mate gezien op oudere leeftijd (Milici et al., 2013).

2.4. BEHANDELING EN PROGNOSE

Bij de mens bestaat er nog steeds veel controversie over de behandeling die moet ingezet worden wanneer een aneurysma ontdekt wordt. De keuze bestaat enerzijds uit de invasieve, chirurgische behandeling en anderzijds de conservatieve, medicamenteuze behandeling.

De chirurgische behandeling wordt meestal toegepast wanneer het aneurysma erg uitgebreid is en de patiënt ook de typische klacht van een ernstige angina pectoris heeft, en dit om ernstige complicaties te vermijden. Als atherosclerose aan de basis ligt van het ontstaan, hangt de therapie voornamelijk af van de graad van de stenose proximaal van het aneurysma. De operatie bestaat uit een 'Coronary Artery Bypass Grafting' (CABG) waarbij door gebruik te maken van een been- of borstslagader, een verbinding wordt gelegd proximaal en distaal van het aneurysma. Eventueel kan het deel waar het aneurysma zich bevindt geligeerd worden of zelfs weggenomen worden. Afgezien van de normale risico's van hartchirurgieën heeft deze operatie een zeer gunstige prognose. Een alternatieve chirurgische behandeling bestaat uit het toepassen van Percutane Transluminale Coronaire Angioplastie (PTCA) met het plaatsen van een stent (Rohit et al., 1997).

De medicamenteuze therapie wordt toegepast indien het aneurysma of de stenose bij atherosclerose zeer beperkt is. Stollingsremmers worden toegediend om de trombus- en embolievorming tegen te

gaan. Antiplateletmedicatie zorgt voor het tegengaan van het coaguleren van de trombocyten. In sommige gevallen waarbij vasospasmen aanwezig zijn, kan vasodilatatie bekomen worden door het toedienen van nitraat en calciumkanaalblockers.

Bij het paard zou enkel de medicamenteuze behandeling mogelijk zijn, daar een openhartoperatie nog niet uitgevoerd kan worden. Hier zou de vorming van een trombus voorkomen kunnen worden door het toedienen van aspirine aan een dosis van 10-20 mg/ kg met een interval van 24-48 uur (Cole C. et al., 2014).

CASUSBESPREKING

1. SIGNALEMENT EN ANAMNESE

Een 11-jarige ruïn werd aangeboden op de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke op 8 juli 2015 voor een hartonderzoek. De patiënt liep ongeveer 1 wedstrijd per maand, waarbij hij de eerste dag ongeveer 12 km en de tweede dag ongeveer 20 km afstand aflegde als menpaard. De training vond drie tot vier keer per week plaats gedurende een tot twee uur. Er werden geen prestatieklachten vastgesteld, zoals hoesten, zweten of blazen. Bij klinisch onderzoek van de patiënt op een wedstrijd werd een hartgeruis vastgesteld en de eigenaars werden doorverwezen naar een kliniek voor een verder hartonderzoek. Ze vroegen zich af of het mennen van dit paard op hoog niveau door dit hartgeruis in gedrang zou kunnen komen.

2. KLINISCH ONDERZOEK

Het paard woog 374 kg en had een schofthoogte van 147 cm. De mucosae waren normaal roze, maar er werd een hyperkinetische pols vastgesteld. Bij auscultatie van het hart in rust was er een regelmatig ritme aanwezig, maar ook een holodiastolisch decrescendo geruis graad 4/6 aan de linkerkant ter hoogte van de aortaklepregio. Aan de rechterkant werd een diastolisch decrescendo geruis graad 3/6 vastgesteld. Bij auscultatie van de longen werd vesiculair ademen vastgesteld. De auscultatie van het abdomen bracht geen abnormaliteiten aan het licht.

3. AANVULLEND ONDERZOEK

3.1. ELEKTROCARDIOGRAFIE

De opname gebeurde tijdens rust gedurende 1 uur en 45 minuten. Het hart bevond zich in een normaal sinusritme.

3.2. ECHOCARDIOGRAFIE

3.2.1. B-mode

Het hart had een globoïd aspect ten gevolge van de erge aorta regurgitatie. Dit werd ook gezien ter hoogte van verschillende hartparameters, die afwijkend waren ten opzichte van de normaalwaarden voor pony's tussen de 274-469 kg. Zo was de linker ventriculaire interne diameter in diastole 12,0 cm (normaalwaarde 7,5-11,4; Slater en Hertzage, 1995). De linker ventriculaire wanddikte bedroeg in diastole 3,0 cm (normaalwaarde 1,0-2,5; Slater en Hertzage, 1995). Ook het interventriculaire septum was verdikt en bedroeg in diastole 2,7 cm (normaalwaarde 2,1-2,7; Slater en Hertzage, 1995). Dit wees, samen met het globoïde aspect van het hart op echocardiografie op een aorta regurgitatie die al langer aanwezig was, waarbij reeds compensatie optrad van het linkerhart door de overvulling.

Hierdoor vergrootten de wand, het septum en de interne diameter van het linkerventrikel (Slater en Herttage, 1995).

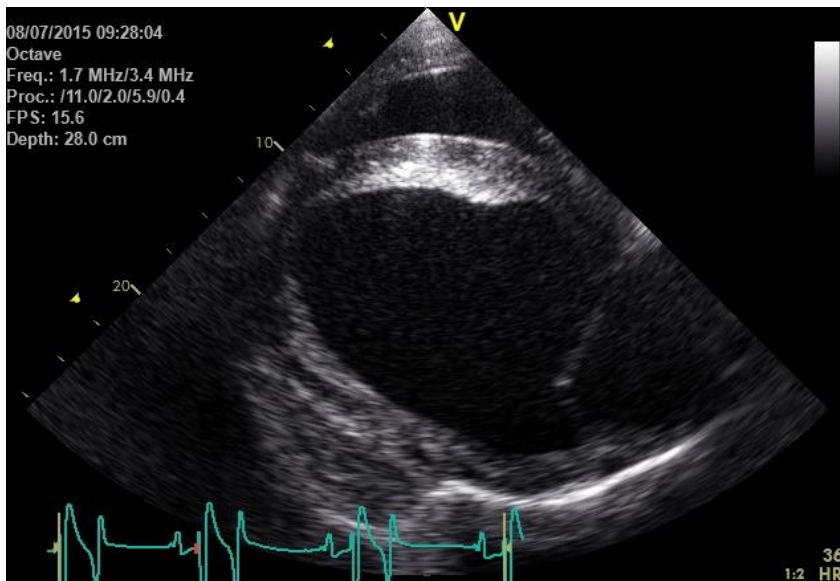


Fig.6 Globoïd linkerventrikel (LV= linkerventrikel, LA= linkeratrium, MV= mitralisklep, RV= rechterventrikel)

Er werd een kleine onregelmatigheid vastgesteld ter hoogte van de aortakleppen. Het is bekend dat aortaklep regurgitatie frequent gepaard gaat met remodelering en fibrose van de aortakleppen, maar het exacte mechanisme is bij het paard nog niet gekend (Else en Holmes, 1972).

Ook werden er drie echogene zones vastgesteld, vermoedelijk door fibrose, ter hoogte van het linker ventriculaire myocard. Deze bevonden zich op drie verschillende plaatsen, namelijk één ter hoogte van het interventriculaire septum, één ter hoogte van de linker vrije wand van het linkerventrikel en de laatste dicht bij de apex van het hart. Het was mogelijk dat dit fibrotische zones waren die secundair gevormd werden door de aortaklep regurgitatie en de bijbehorende overvulling van het hart, maar hierover is bij het paard slechts weinig gekend (Marr en Bowen, 2010). Een andere mogelijkheid was dat de fibrotische zones het gevolg zouden geweest zijn van het coronair aneurysma, bv. door tromboembolie.

De rechter coronair arterie had een normale oorsprong met een diameter van 0,9 cm, maar vertoonde een zeer ernstige dilatatie (tot 4,1cm x 4,1 cm in diameter) en dit ongeveer 1,5 cm na de oorsprong uit de rechter sinus van Valsalva. Het gaat hier om een aneurysma-achtige verwijding van de rechter coronair arterie (Fig.7). Ter hoogte van de linker coronair arterie werden echografisch geen afwijkingen vastgesteld. In de humane geneeskunde wordt een aneurysma gedefinieerd als een dilatatie van de coronair arterie die 1,5 keer groter is dan de diameter van de grootste coronair arterie (Syed en Lesh, 1997). De kennis bij het paard hierover is zeer beperkt, maar werd hier wel onmiddellijk beschouwd als een ernstig probleem, wegens de grootte en de bijkomende kans op complicaties zoals trombosevorming of ruptuur van de coronair arterie.

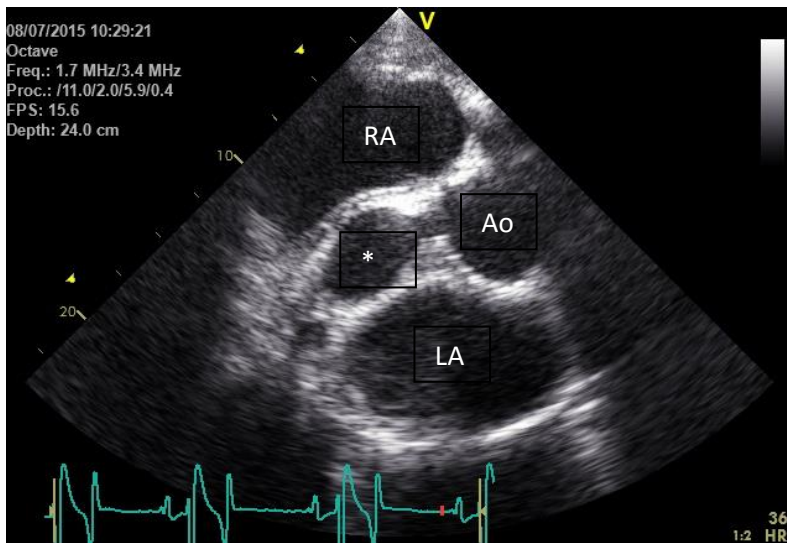


Fig. 7 Aneurysma van de rechter coronair arterie (RA= rechteratrium, Ao= aorta, LA= linkeratrium, *= aneurysma van de rechter coronair arterie)

3.2.2. Colour Flow Doppler

Ter hoogte van de pulmonalisklep zagen we een fysiologische regurgitatie. Ook ter hoogte van de aortaklep werd vastgesteld dat er een ernstige regurgitatie optrad die, zoals hierboven vermeld, ernstige gevolgen voor het myocard en het linkerventrikel tot gevolg had. De primaire oorzaak van regurgitatie kan in de meeste gevallen niet achterhaald worden, maar veranderingen in de contractiliteit en relaxatie van de aortaklep, gereguleerd door de interstitiële cellen, zou aan de basis hiervan liggen (Marr en Bowen, 2010).

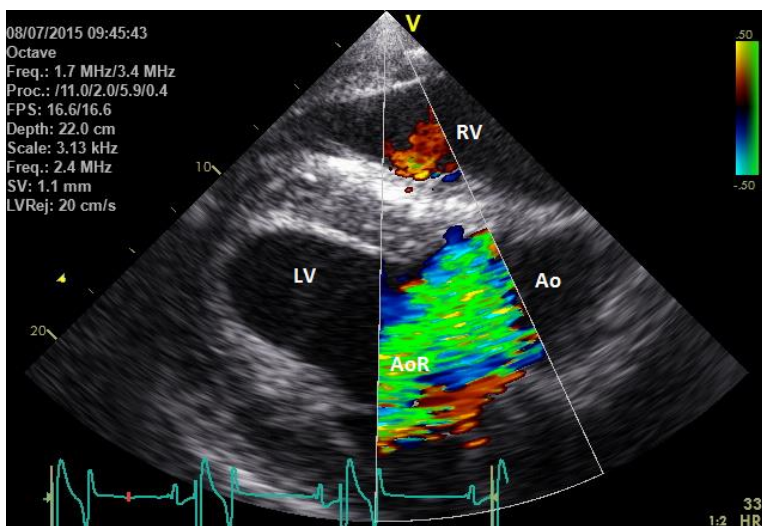


Fig.8 Erge aortaklep regurgitatie (LV= linkerventrikel, RV= rechterventrikel, AoR= aorta regurgitatie, Ao= aorta)

4. DIAGNOSE

Als eerste afwijking werd een ernstige regurgitatie van de aortakleppen vastgesteld als oorzaak van het diastolisch bijgeruis. Het gevolg hiervan was dat het linkerventrikel duidelijk gedilateerd was als compensatiemechanisme voor de overvulling. Het was niet geweten of het paard bij inspanning last had van ventriculaire extrasystolen die kunnen voorkomen bij aortaklep regurgitatie. Door de overvulling van het ventrikel, waardoor de bloeddruk in de coronair arteries daalt en er een verminderde zuurstoftoevoer optreedt naar het myocard, zouden ventriculaire extrasystolen kunnen ontstaan. Ook de densere gebieden kunnen wijzen op fibrotische veranderingen in het ventriculaire myocard die soms geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde incidentie van ventriculaire extrasystolen (Marr en Bowen, 2010). Normaal zou een inspanningselektrocardiogram hier meer informatie over kunnen geven, maar door de aanwezigheid van het coronair aneurysma werd besloten om dit onderzoek niet meer uit te voeren. Aangezien het coronair aneurysma zo ernstig was dat aangeraden werd de patiënt op rust te stellen was verder onderzoek naar ventriculaire extrasystolen immers zinloos.

Als tweede diagnose werd een zeer grote aneurysma-achtige dilatatie van de rechter coronair arterie gevonden die tot 4 keer de normale diameter bedroeg. Bij een dergelijk letsel, hoewel er geen informatie bekend is bij het paard, kan er een verhoogd risico op infarct vorming of op plotse ruptuur van het bloedvat zijn wat een fatale afloop zou kunnen inhouden. Het was niet duidelijk of de fibrotische veranderingen in het myocard veroorzaakt konden zijn door bv. een trombose als gevolg van het aneurysma.

5. BEHANDELING EN PROGNOSE

Door de combinatie van de genoemde ernstige afwijkingen zou het paard geen zware inspanningen meer mogen leveren en daarom werd ook geen inspanningselektrocardiogram meer uitgevoerd. Ook werd aangeraden de patiënt permanent op rust te zetten, waarbij zelfs recreatief werk afgeraden werd. Door het risico op plotse sterfte door ruptuur of myocardinfarct ten gevolge van het coronair aneurysma werd nadrukkelijk gecommuniceerd met de eigenaars om het paard niet door te verkopen en alle personen in omgang met het paard goed te informeren over de aandoening. Wel werd verwacht dat het paard nog gedurende lange tijd geen symptomen zou vertonen ten gevolge van het aneurysma. Een regelmatige echografische opvolging werd aangewezen om de grootte van het aneurysma op te volgen.

Wel werd aangegeven dat het letsel ter hoogte van de aortaklep geleidelijk aan zou kunnen toenemen. Bij een aortaklep letsel is het mogelijk dat bij inspanning ventriculaire extrasystolen ontstaan, die vaak symptomeloos zijn maar ook aanleiding kunnen geven tot een plotse collapse of soms zelfs plotse dood voornamelijk tijdens of juist na de arbeid. Er werd geen inspanningstest uitgevoerd voor het vaststellen van ventriculaire extrasystolen, aangezien het totaaladvies reeds gericht was op permanent op rust stellen van de patiënt. Het letsel ter hoogte van de aortaklep kan op

termijn ook leiden tot symptomen tijdens arbeid waardoor het paard minder zou gaan presteren (Reef et al., 2014). De evolutie van het letsel zou misschien kunnen vertraagd worden door het toedienen van ACE-inhibitoren, diuretica, digoxine, etc. De mogelijkheid bestaat echter dat de patiënt, ondanks de rust en eventuele medicijnen, op termijn toch een fatale ruptuur van het coronair aneurysma of een belangrijke ventriculaire aritmie ondervindt ten gevolge van de regurgitatie waarbij een collapse of plotse sterfte optreedt. Iedereen die in omgang is met de patiënt moet hierover gewaarschuwd worden.

DISCUSSIE

De casus gaat over een paard met twee grote cardiologische afwijkingen, namelijk een ernstige aortaklep regurgitatie en een zeer groot aneurysma van de rechter coronair arterie. Secundaire letsels werden ook teruggevonden, namelijk linkerventriculaire dilatatie, densere zones in het myocard en fibrose van de aortaklep. Het paard werd op het tijdstip van onderzoek gebruikt als menpaard op hoog niveau en nam maandelijks deel aan wedstrijden. De eigenaars zelf hadden geen symptomen opgemerkt zoals inspanningsintolerantie, maar een geruis werd vastgesteld bij controle op wedstrijd.

Het aortaklep letsel uitte zich als holodiastolisch geruis, graad 4/6 aan de linkerzijde en graad 3/6 aan de rechterzijde. Op echocardiografie werd een onregelmatigheid opgemerkt ter hoogte van de aortakleppen, wat wijst op fibrotische veranderingen door de regurgitatie. Ook was er een hyperkinetische pols aanwezig, wat wijst op een progressie van het klepletsel (Reef et al., 2014). Verder waren er ook densere zones in het myocard, die ook een gevolg konden zijn van het aortaklep letsel. De regurgitatie en overvulling van het linkerventrikel zouden namelijk kunnen leiden tot fibrotische veranderingen in het myocard (Marr en Bowen, 2010). De prognose van aortaklep letsels wordt normaal voorspeld mede door het optreden van ventriculaire extrasystolen tijdens inspanning, die kunnen leiden tot collaps en plotse sterfte. Wegens de ernst van het andere aanwezige letsel, waardoor verder onderzoek geen zin had, werd echter bij deze patiënt geen inspanningselektrocardiografie uitgevoerd. De patiënt is echter nog erg jong om reeds dergelijke afwijkingen te vertonen op echografie. Aortaklep regurgitatie wordt vaker gezien bij oudere patiënten en kent een progressie met de leeftijd. Het optreden op elfjarige leeftijd geeft reeds een slechtere prognose voor verdere progressie van de letsels en houdt een zeker risico in op het ontstaan van ventriculaire aritmieën tijdens inspanning, hoewel het paard nog geen symptomen had vertoond van inspanningsintolerantie.

Algemeen zijn er enkele aanbevelingen van toepassing voor verdere opvolging van een patiënt met aortaklep regurgitatie. Zo wordt aangeraden om bij een milde tot erge aortaklep regurgitatie zoals bij de patiënt aanwezig was, deze twee keer per jaar te heronderzoeken en de progressie van het letsel na te gaan. Dit onderzoek zou een inspanningselektrocardiografie en een echocardiografie inhouden. Een andere aanbeveling bestaat uit het regelmatig controleren van het hartritme om zo vroegtijdig een stijging van het hartritme in rust of een onregelmatige onregelmatigheid vast te stellen. Dit laatste zou een teken kunnen zijn van progressie en ontwikkeling van atriale fibrillatie en premature ventriculaire complexen. Het gebruik van ACE-inhibitoren werd slechts aangeraden als het stadium van chronisch hartfalen bereikt wordt (Reef V.B. et al., 2014).

In deze casus was het belangrijkste letsel echter het coronair aneurysma van de rechter coronair arterie, dat tot viermaal de normale diameter van een coronair arterie bedroeg (tot 4,1cm x 4,1cm in diameter). Een coronair aneurysma is nog nooit in de literatuur vermeld bij het paard, maar is wel al grondig bestudeerd bij de mens sinds de ontwikkeling van coronaire angiografie. Bij de mens worden

atherosclerose en de ziekte van Kawasaki als voornaamste oorzaken van coronair aneurysma vermeld. Atherosclerose is slechts éénmaal vermeld in de literatuur op pathologisch onderzoek van een veulen (Thurman et al., 1984) en de ziekte van Kawasaki is nog nooit vermeld als voorkomende bij het paard. Bij de patiënten waar geen symptomen van het aneurysma worden vermeld en het letsel slechts bij toeval ontdekt wordt, wordt het aneurysma beschouwd als congenitaal van oorsprong en is de oorzaak te vinden in een foutieve embryonale ontwikkeling (Syed en Lesh, 1997). Aangezien dit paard nog geen symptomen hiervan ondervond en er geen ziektes vermeld werden die hiertoe eventueel geleid zouden hebben, kan men besluiten dat het aneurysma eerder congenitaal van oorsprong was. De patiënt was een succesvol menpaard dat op hoog niveau aan wedstrijden deelnam en geen enkel teken van inspanningstolerantie vertoonde zoals hoesten, zweten, plots stilvallen etc. Bij mensen wordt angina als belangrijkste symptoom vermeld door het plaatselijke zuurstoftekort dat kan optreden. Indien dit zou optreden bij het paard, zou dit zichtbaar moeten zijn geweest tijdens inspanning door mindere prestaties.

De twee vermelde cardiologische pathologieën waren, ondanks het gebrek aan symptomen, de voornaamste redenen om de eigenaars aan te raden het paard niet langer aan wedstrijden te laten deelnemen en het permanent op rust te stellen. Als eerste pathologie was er de regurgitatie van de aortaklep die voor de leeftijd van het paard al relatief ernstig was. Er is een kans dat er op termijn tijdens inspanning levensbedreigende ventriculaire extrasystolen zouden optreden wat niet alleen een ernstig gevaar voor het paard zou vormen maar ook voor de menner. Normaal zou een regelmatige opvolging van de regurgitatie en een inspanningselectrocardiografie hier meer informatie over kunnen verschaffen, maar dit werd niet uitgevoerd omwille van het tweede letsel, een enorm coronair aneurysma wat een uniek maar erg onvoorspelbaar letsel is. Het kan namelijk symptoomloos blijven en het paard kan jaren overleven en zelfs op hoog niveau presteren zonder ooit enige hinder te ondervinden. De andere mogelijkheid is dat het coronair aneurysma ofwel ruptureert ofwel een myocardiaal infarct tot gevolg heeft welke beiden een aanzienlijk risico zouden inhouden. Hoewel het meer waarschijnlijk is dat het letsel symptoomloos zal blijven bestaan, werd toch sterk aangeraden het paard niet meer te berijden. De gevolgen voor paard en menner zijn namelijk te groot om het risico te nemen.

Bij de mens daarentegen wordt de aandoening onmiddellijk behandeld, hetzij medicamenteus, hetzij chirurgisch. Een medicamenteuze behandeling wordt ingezet wanneer de graad van stenose erg beperkt is, er ernstige risico's verbonden zijn aan de operatie bv. door een hoge leeftijd en/of er nooit symptomen werden opgemerkt (Syed en Lesh, 1997). Nochtans wordt vaak de voorkeur gegeven aan een chirurgische behandeling om de complicaties van een aneurysma te vermijden. De wijze van chirurgische behandeling wordt in grote mate bepaald door de anatomie van het aneurysma. Zo wordt CABG voornamelijk ingezet bij erge stenose, progressieve angina en fistelvorming (Sajad et al., 2009).

Bij de hond is slechts één patiënt beschreven waarbij een aneurysma aanwezig was. Het was aanwezig ter hoogte van de proximale linker coronair arterie en bij postmortem onderzoek werden geen abnormaliteiten in de wand van de arterie vastgesteld die konden wijzen op een infectieuze oorzaak (Hernandez et al., 2008).

Als besluit kunnen we stellen dat een coronair aneurysma zelden voorkomt bij paarden maar toch tijdens het echocardiografisch onderzoek in overweging moet genomen worden.

LITERATUURLIJST

1. Barone R. (1996). Anatomie comparée des mammifères domestiques. Editions vigot frères, Parijs, p. 55- 81
2. Befeler B., Aranda J.M., Embi A. et al. (1977). Coronary artery aneurysms: study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. The American Journal of Medicine 62, 597-607
3. Chen Y.T., Hwang C.L., Kan M.N (1993). Large, isolated, congenital aneurysm of the anterior descending coronary artery. British heart journal 70, 274-275
4. Clark E.G. (1988). Saskatchewan. Equine systemic lupus erythematosus. Canadian Veterinary Journal 29, 595
5. Cole C., Bentz B., Maxwell L. (2014). Equine Pharmacology. Wiley-Blackwell, Oxford, p.218
6. Else R.W. and Holmes J.R. (1972). Cardiac pathology in the horse. Microscopic pathology. Equine Veterinary Journal 4, 57-62
7. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. (2013). Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. European Heart Journal 34, 719-728
8. Frithz G., Culhed I., Björk L. (1968). Congenital localised coronary artery aneurysm without fistula, report of a preoperatively diagnosed case. American Heart Journal 76, 674-679
9. Fleming J.N., Schwartz S.M. (2008). The pathology of scleroderma vascular disease. Rheumatic disease clinics of North America 34, 1-266
10. Hartung O., Garcia S., Alimi Y.S., Juhan C. (2004). Extensive arterial aneurysm developing after surgical closure of long-standing post-traumatic popliteal arteriovenous fistula. Journal of Vascular Surgery 39, 889-892
11. Heliczzer H. et al. (2015). Cardiovascular examinations in ponies with equine metabolic syndrome. The 8th Congress of the European College of Internal Medicine, 5-7 november, Utrecht, the Netherlands
12. Hernandez J.L. et al. (2008). Left coronary aneurysmal dilation and subaortic stenosis in a dog. Journal of Veterinary Cardiology 10, 75-79
13. Higgins A.J., Snyder J.R. (2006). The Equine Manual. 2nd edition. Elsevier Saunders, Londen, p. 521-525
14. Karlstam E., Ho S.Y, Shokrai A. et al (1999). Anomalous aortic origin of the left coronary artery in a horse. Equine Veterinary Journal 31, 350-352
15. Khamashta M.A., Ramos-Casals M. (2011). Autoimmune diseases. Springer-Verlag, Londen, p.119-121
16. Kitulwatte I.D., Pollanen M.S. (2015). A comparative study of coronary atherosclerosis in young and old. American Journal of Forensic Medical Pathology 4, 323-326
17. Kuklina E.V., Yoon P.W., Keenan N.L. (2010). Prevalence of coronary heart disease, risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults, United States, 1999-2006. Annals of family medicine 8, 327-333

18. Marr C.M, Reef V.B., Reimer J.M. et al (1998). Aorta-cardial fistula in seven horses. *Veterinary radiology and ultrasound* 39, 22-31
19. Marr C.M, Bowen M. (2010). *Cardiology of the horse*. Secondary edition. Saunders Elsevier, Londen, p. 29-30, p.51-52
20. Maxie M.G., Robinson W.F. (2007). Diseases of the vascular system. In *Pathology of Domestic Animals*. 5th edition. Edinburgh, UK: Saunders Elsevier, p. 1-97
21. Milici C., Bovelli D., Borghetti V. et al (2013). Case report: A giant coronary artery aneurism with coronary arteriovenous fistua in asymptomatic elderly patient. *Case reports in vascular medicine* doi: 10.1155/2013/847972.
22. Munker T.M, Peterson O., Vesterdal J. (1958). Congenital aneurysm of the coronary artery with an arteriovenous fistula. *Acta Radiol* 50, 333-336
23. Nickel R., Schummer A., Seiferle E. (1981). *The anatomy of domestic animals*. Volume 3. The circulatory system, the skin and the cutaneous organs of the domestic animals. Verlag Paul Parey, Berlin, p. 64-67
24. Patel M.R., Shulman S.T. (2015). Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* [ePub ahead of print]
25. Ploeg M., Saey V., Bruijn C.M. et al (2013). Aortic rupture and aorto-pulmonary fistulation in the Friesian horse: Characterisation of the clinical and gross *post mortem* findings in 24 cases. *Equine Veterinary Journal* 45, 101-106
26. Quinlan C., Marks S.D., Tullus K. (2015) Why are kids with lupus at an increased risk of cardiovascular disease? *Pediatric nephrology*, DOI 10.1007/s00467-015-3202-7.
27. Reef V.B et al. (2014). Recommendations for management of equine athletes with cardiovascular abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 749-761
28. Rohit J., Parmar M.D., Uretsky B.F. (1997). Obliteration of a coronary artery aneurysm with percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement. *Catherization and cardiovascular diagnosis* 41, 51-52
29. Rowley A.H., Shulman S.T (2010). Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert review of anti-infective therapy* 8, 197-203
30. Rubin J.B, Borden W.B. (2012). Coronary heart disease in young adults, *Current Atherosclerotic Reports* 14, 140-149
31. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F. et al (2013). Pathofysiology of atherosclerotic plaque progression. *Heart, lung and circulation* 22, 399-411
32. Shirai W., Momotani E., Sato T., Kashima T., Saito T., Itoi Y. (1999). Dissecting Aneurysm in a Horse. *Journal of Comparative Pathology* 120, 307-311
33. Simoens P., Vercruysse J., De Jonghe S., Ducatelle R. (1999). Thoracoabdominal aortic aneurysm in two ponies. *Veterinary Record* 145, 675-676
34. Slater. J.D., Herrtage M.E. (1995). Echocardiographic measurements of cardiac dimensions in normal ponies and horses. *Equine Veterinary Journal* 19, 28-32
35. Syed M., Lesh M. (1997). Coronary artery aneurism: A review. *Progress in cardiovascular diseases* 40, 77-84

36. Topaz P.A., Slater J., Kronzon I. et al (1991). Angiographic features of left main coronary artery aneurism. *American journal of cardiology* 67, 1139-1142
37. Tewari S., Moorthy N. (2014). Cardiovascular syphilis with coronary stenosis and aneurysm. *Indian heart journal* 66, 735-736
38. Thurman J.D., Johnson B.J., Lichtenfels J.R. (1984). Dirofilariasis with arteriosclerosis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185, 532-533.
39. Vlodaver Z., Wilson R.F., Garry D.J. (2012). *Coronary heart disease*, Springer Science + Business Media, Dordrecht, p.1-18
40. Vlodaver Z., Wilson R.F., Garry D.J. (2012). *Coronary heart disease*, Springer Science + Business Media, Dordrecht, p.187-198
41. Wiedner E.B., Couëtill L.L., Levy M. en Sojka J.E. (2006). Purpura hemorrhagica. *Clinical pathology* 1, 82-92
42. Willerson J.T., Holmes D.R. (2015). *Coronary artery disease*, Springer-Verlag, Londen, p.1-20
43. Willerson J.T., Holmes D.R. (2015). *Coronary artery disease*, Springer-Verlag, Londen, p.581-596
44. Zhu X. (2015). *Surgical atlas of cardiac anatomy*. Springer Science+ Business Media, Dordrecht, p.51-62

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2015-2016

Behandeling van een ernstige cornea ulcus door transplantatie van amnionmembraan

door

Goele VERSMISSEN

Promotoren: Prof. dr. L. Vlamincx

Dierenarts J. Brunsting

Klinische casusbespreking in het
kader van de Masterproef

©2016 Goele Versmissen

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

Behandeling van een ernstige cornea ulcus door transplantatie van amnionmembraan

door

Goele VERSMISSEN

Promotoren: Prof. dr. L. Vlamincx
Dierenarts J. Brunsting

Klinische casusbespreking in het
kader van de Masterproef

©2016 Goele Versmissen

VOORWOORD

Allereerst zou ik graag mijn promotor, Prof. dr. Lieven Vlamincx, en mijn co-promotor dierenarts Julie Brunsting bedanken voor hun steun bij het uitwerken van deze scriptie. Alle door hen gegeven aanwijzingen hebben geleid tot een verbetering van het werk. Hiernaast mag ik ook zeker mijn ouders niet vergeten, die mij gedurende het verloop van de scriptie bijgestuurd hebben met de praktische kant van het uitschrijven.

Het oog is een erg fascinerende structuur en alle pathologieën die hiermee in verband staan hebben mij gedurende mijn hele studentencarrière enorm geïntrigeerd. Ik was dan ook zeer gelukkig om in mijn afsluitende scriptie te kunnen uitweiden over één bijzondere pathologie, namelijk de cornea ulcus.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
INLEIDING	2
LITERATUURSTUDIE	3
1. ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE CORNEA BIJ HET PAARD	3
2. CORNEA ULCUS	4
2.1. DEFINITIE	4
2.2. ETIOLOGIE	4
2.3. HELINGSPROCES VAN EEN NIET-GECOMPLICEERDE ULCUS	4
2.4. KLINISCHE SYMPTOMEN	5
3. EVOLUTIE NAAR MELTING ULCUS	6
3.1. DEFINITIE	6
3.2. KLINISCH BEELD	6
3.3. PROGNOSE	7
4. BEHANDELING VAN MELTING ULCERA	7
4.1. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING	7
4.2. CHIRURGISCHE BEHANDELING	8
4.2.1. Conjunctivale greffe	8
4.2.1.1 Indicatie	8
4.2.1.2. Procedure	9
4.2.1.3. Soorten greffen	10
4.2.1.4. Postoperatieve behandeling	14
4.2.1.5. Complicaties	15
4.2.2. Amnionmembraan greffe	15
4.2.2.1. Indicatie	15
4.2.2.2. Eigenschappen van het amnionmembraan	15
4.2.2.3. Collectie en preparatie van het amnionmembraan	16
4.2.2.4. Operatieve procedure	17
4.2.2.5. Postoperatieve behandeling	18
	38

4.2.2.6. Complicaties	19
4.2.3. Eucleatie	19
CASUSBESPREKING	20
1. ANAMNESE	20
2. KLINISCH ONDERZOEK	20
3. DIAGNOSE.....	21
4. HOSPITALISATIE	21
5. OPERATIE	22
6. POSTOPERATIEF.....	23
7. NABEHANDELING EN OPVOLGING	25
DISCUSSIE	27
LITERATUURLIJST	29

SAMENVATTING

Op de Faculteit Diergeneeskunde werd een tienjarige ruïn aangeboden met pijnsymptomen ter hoogte van het rechteroog die reeds twaalf dagen aanwezig waren.

Er werd een oppervlakkige ulcus vastgesteld centraal op de cornea met ingroei van bloedvaten. Ondanks een intensieve lokale en systemische behandeling evolueerde de ulcus twee weken na aankomst op de Faculteit tot een melting ulcus met irisprolaps waardoor een onmiddellijke operatieve ingreep noodzakelijk was. De operatie bestond uit een debridement van de ulcus, waarna een iridectomie uitgevoerd werd van het geprolabeerde gedeelte. Een allooloog amnionmembraan werd over de ulcus heen gehecht met een overlap van 7-8 mm over de wondranden.

De postoperatieve evolutie van de ulcus verliep traag maar gunstig. Twee weken na de operatie werden de restanten van het amnionmembraan, overtollig granulatieweefsel en de resterende hechtingen verwijderd onder algemene anesthesie. Drie weken na de initiële operatie werd wel een blijvende verkleving van de iris aan de oorspronkelijke ulcusplaats vastgesteld (synechia anterior).

Een gunstige prognose zonder verdere complicaties wordt verwacht voor de patiënt. Dit ondanks de normaal gereserveerde prognose bij het ontstaan van een melting ulcus. Een witte opaciteit en synechia anterior blijft aanwezig tot bij de follow-up zeven maanden na de operatie.

Key words: amniotic membrane transplantation – horse - irisprolaps - melting ulcus – synechia anterior

INLEIDING

Door de laterale plaatsing van de oogbol is het oog van het paard erg gevoelig aan trauma. Oogulcera komen daardoor frequent voor en dienen een gepaste behandeling te krijgen. Eenvoudige ulcera die enkel oppervlakkig aanwezig zijn, zullen door een gepaste medicamenteuze behandeling vrij snel genezen. Diepere, gecontamineerde ulcera kunnen echter een destructie van het corneaal weefsel tot gevolg hebben waardoor ergere symptomen kunnen optreden (Gilger, 2011). Dit is het gevolg van de productie van proteasen door de aanwezige micro-organismen. In het meest extreme geval leidt dit tot het ontstaan van een melting ulcus, waarbij door een overmaat aan proteasen en een tekort aan anti-proteasen in het traanvocht een plotse en snelle destructie van het collageen bindweefsel optreedt. De ulcus ontwikkelt zich dieper in het stroma en kan leiden tot een perforatie van de voorste oogkamer. De iris kan hierbij prolabereren om het defect te sluiten. Een spoedoperatie is daarom noodzakelijk om het destructieproces te controleren en de structuren in de voorste oogkamer te behouden. Tijdens de operatie kan gebruik gemaakt worden van autologe greffen, zoals de conjunctivale greffe en de amnionmembraan greffe. Recent wordt een betere prognose toegeschreven aan het gebruik van een amnionmembraan greffe ten opzichte van het gebruik van een conjunctivale greffe omdat het postoperatief litteken kleiner is (Ollivier, 2005).

In deze casus wordt het onderzoek en de behandeling van een gecompliceerde ulcus beschreven die na een periode van stabiliteit, een plotse overgang naar melting ulcus onderging waardoor een spoedoperatie met amnionmembraan noodzakelijk was.

LITERATUURSTUDIE

1. ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE CORNEA BIJ HET PAARD

De cornea vormt, samen met de sclera, de tunica externa van het oog. De cornea is het doorschijnende gedeelte dat de anterieure pool bedekt, terwijl de sclera het opake blauwachtig tot witgekleurd membraan vormt dat het overige deel van de oogbol bedekt (Budras et al., 2009).

De cornea is opgebouwd uit 3 lagen met elk een verschillende lipofiliteit. De eerste laag bestaat uit een lipofiel oppervlakkig epitheel, het meerlagig plaveiselepitheel, gevormd door 8 tot 12 lagen van niet-gekeratiniseerde plaveiselcellen, spinale cellen en basale cellen. Hieronder bevindt zich het basaalmembraan dat stevig verankerd is met het epitheel door middel van hemidesmosomen (Gelatt et al., 2013). De eerste laag functioneert als een beschermlaag tegen extern trauma (Stick, 2012).

De tweede laag bestaat uit het hydrofiele stroma, dat voor 75-80% uit water bestaat. De resterende 25-20% bestaat uit regelmatige collageenfibrillen gerangschikt in lamellen, keratinocyten en een proteoglycaanmatrix. Door de grote hoeveelheid collageenvezels zal deze laag het meest aangetast worden indien er collagenasen aanwezig zijn. De lamellaire structuur van de collageenvezels heeft het voordeel dat bij het debrideren van het cornea, de lamellen één voor één verwijderd kunnen worden. Nadeel echter is dat deze parallelle structuur tijdens het genezingsproces onvoldoende heropgebouwd kan worden, waardoor een litteken ontstaat (Stick, 2012). Het stroma bedraagt ongeveer 90% van de totale dikte van de cornea (Gilger, 2011) en wordt begrensd door het membraan van Descemet, het basaalmembraan van de derde laag (Gelatt et al., 2013).

Het endotheel vormt de diepste en derde laag van de cornea van het paard. Het is opgebouwd uit een enkelvoudige laag van sterk interdigiterende hexagonale cellen waardoor een fysische barrière ontstaat tussen de cornea enerzijds en het vocht in de voorste oogkamer anderzijds (Gilger, 2011). De endotheelcellen kunnen niet regenereren en bij herstel van een defect op dit niveau wordt dan ook enkel een afplatting van de omgevende endotheelcellen vastgesteld. (Stick, 2012). Tussen het endotheel en het corneaal stroma bevindt zich het membraan van Descemet, een acellulaire laag die bij stijgende leeftijd steeds dikker wordt. Zowel het endotheel als het membraan van Descemet hebben een lipofiele structuur (Gelatt et al., 2013).

Bij de vaststelling van ulcera ter hoogte van de cornea is de lipofiliteit van de laag bepalend voor de opname van diagnostische kleuringen. Zo zal de eerste en derde laag geen kleuring opnemen, maar het stroma echter wel. Een defect in het oppervlakkig epitheel kan dan ook onmiddellijk vastgesteld worden (Stick, 2012).

2. CORNEA ULCUS

2.1. DEFINITIE

Een cornea ulcus is een frequent voorkomende aandoening bij het paard, vaak een gevolg van een trauma door de laterale en sterk prominente plaatsing van het paardenoog. De letsels variëren van een onderbreking van de epitheellaag tot een volledige perforatie van het oog met prolaps van de iris. Dit laatste kan optreden bij een melting ulcus ten gevolge van een ongecontroleerde afbraak van de collageenmatrix (Strubbe et al., 2000).

2.2. ETIOLOGIE

De primaire oorzaak bestaat meestal uit een oculair trauma met een snijwonde, perforatie of ulceratie tot gevolg. Een cornea ulcus zal dan ook vaker aangetroffen worden bij jonge, onstuimige paarden. Vaak gaat het om onbeleerde paarden die door schichtige hoofdbewegingen sneller een trauma zullen oplopen. Secundair kan er infectie van de ulcus met bacteriën en/of fungi optreden (Chmielewski et al., 1997).

2.3. HELINGSPROCES VAN EEN NIET-GECOMPLICEERDE ULCUS

Een niet-gecompliceerde ulcus is een ulcus die meestal binnen de zeven dagen en zonder gevolgen geneest. De heling van de wonde wordt geïnduceerd door een activatie van veelvoudige cellulaire processen. Zo zullen proteasen, groeifactoren en cytokines geproduceerd door epitheelcellen, stromale keratocyten, ontstekingscellen en de traanklier een grote rol spelen in het genezingsproces (Ollivier et al., 2007).

In het oog zijn er twee grote groepen van proteasen aanwezig, namelijk de matrix metalloproteasen (MMP) en serine proteasen. Ze worden gevormd door de corneale epitheelcellen, fibroblasten, ontstekingscellen en micro-organismen met als doel de weefseldebris te verwijderen en een hermodellering van het stroma te induceren (Franck, 2005; Williams en Pinard, 2013). De belangrijkste MMP bij evolutie van een oogulcus zijn MMP-2 en MMP-9 door hun invloed op het extracellulair stromaal collageen. MMP-2 speelt immers een belangrijke rol in de continue degradatie van lokaal beschadigd collageen en wordt gevormd door de corneale keratocyten. MMP-9 beoogt hetzelfde resultaat maar wordt enkel geproduceerd bij een wonde van de cornea door de corneale epitheelcellen en neutrofielen. De verschillende protease-inhibitoren die zowel in de preoculaire traanfilm als in de cornea aanwezig zijn, verhinderen een overmatige afbraak van het collageenweefsel door de proteasen (Hibbets et al., 1999). Bij het ontstaan van een ulcus wordt een sterke stijging van proteasen in de preoculaire traanfilm vastgesteld. Bij herstel hiervan zal de concentratie aan proteasen snel terug dalen (Strubbe et al., 2000).

Kort na het trauma zal het herstel erg snel verlopen, maar door de start van epithelialisatie na ongeveer 7 dagen zal dit proces plots vertragen. Aanwezige keratinocyten zullen worden omgevormd

tot fibroblasten en prolifereren, waarbij collageen wordt aangemaakt. Het oog blijft hierdoor nog enkele weken gevoelig voor extern trauma waardoor reulceraties frequent optreden. Ook het basaalmembraan zal pas zes weken na het initiële trauma volledig hersteld zijn (Brooks, 2002). Indien beide ogen aangetast zijn, zal meestal één van beide trager herstellen door een verhoogde hoeveelheid proteasen in de traanfilm (Strubbe et al., 2000). Een niet-geïnficeerde ulcus geneest altijd sneller dan een geïnficeerde ulcus, vermits het proces bij deze laatste wordt vertraagd door een verhoogde graad van collagenolyse (Chmielewski et al., 2007).

2.4. KLINISCHE SYMPTOMEN

Bij algemeen onderzoek van het paard zullen de symptomen ter hoogte van het aangetaste oog een direct gevolg zijn van de pijn die de ulcus veroorzaakt. De belangrijkste symptomen zijn enofthalmos, epiphora, blefarospasmen en fotofobie.

Bij oftalmologisch onderzoek met fluoresceïne wordt de ulcus duidelijk zichtbaar door lekkage van de vloeistof onder de losliggende epitheelrand (fig.1). De epitheellaag neemt hierbij geen vloeistof op, dit in tegenstelling tot het stroma. Verder kunnen symptomen van een anterieure uveïtis opgemerkt worden zoals miosis, hypopyon, hyphema en mild stromaal oedeem, alsook in 34,7 % van de gevallen een vascularisatie van de cornea (Brunott et al., 2007). Door de vorming van stromaal oedeem gaat de parallelle structuur van de collageenvezels verloren. Hierdoor krijgt het aangetaste oog een witblauwachtig waas ter hoogte van het defect in de cornea. Vanuit de limbus treedt een vascularisatie op die zorgt voor de aanvoer van cytokines, antistoffen en polymorfnucleaire leukocyten. Dit proces zal voornamelijk bij diepere ulcera optreden (Stick, 2012).

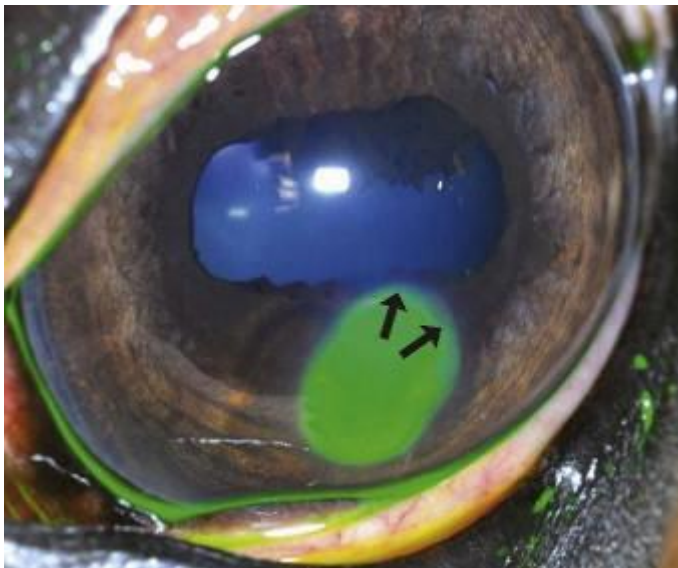


Fig. 1. Klinische foto van een niet-helende cornea ulcus met duidelijk zichtbaar de losse epitheelranden (pijlen) waaronder het fluoresceïne migreert (Naar Gilger, 2011).

Naargelang de diepte van het letsel en de aanwezige symptomen kan een ulcus onderverdeeld worden in drie verschillende categorieën. De eerste categorie bestaat uit de eenvoudige ulcera. Hierbij is het epitheel aangetast met een uitbreiding tot 1/3 van de diepte van het stroma (Gilger, 2011). Deze acute en oppervlakkige ulcera genezen meestal vrij snel en zijn moeilijk zichtbaar bij macroscopisch onderzoek. Er zijn ook weinig symptomen. Ze worden slechts zichtbaar door het uitvoeren van een fluoresceïne-test (Culter, 2004).

De tweede categorie bestaat uit de indolente ulcera. Dit is een ulcus die ondanks een gepaste medicamenteuze therapie telkens opnieuw terugkeert. De aandoening gaat gepaard met een variabele graad van neovascularisatie en cornea oedeem (Michau et al., 2003). De oorzaak kan een recidiverend trauma zijn, maar kan ook het gevolg zijn van een bacteriële of fungale infectie, abnormale traanproductie of een abnormale epitheelvorming, waarbij het gevormde epitheel zich niet kan vasthechten aan het onderliggende stroma (Williams en Pinard, 2013).

De derde en laatste categorie bestaat uit complexe ulcera die dieper in het stromaal weefsel doordringen en gepaard gaan met matig tot uitgebreid oedeem van de cornea. In een later stadium kan neovascularisatie ontstaan.

3. EVOLUTIE NAAR MELTING ULCUS

3.1. DEFINITIE

Een oogulcus kan evolueren naar een melting ulcus, ook wel keratomalacie genoemd. Het is een proces dat bij veel diersoorten bekend is maar bij het paard een extremer verloop kent (Geerling et al., 1999; Ollivier et al., 2007). Keratomalacie of ook hoornvliesverweking genoemd, kan onverwachts en snel optreden als complicatie bij een ulcus door een onevenwicht tussen de aanwezige proteasen en hun inhibitoren in de cornea. De oorzaak is terug te brengen tot een verhoogde productie van MMP als gevolg van een secundaire infectie met bacteriën en/of fungi. Dit treedt relatief meer frequent op bij complexe ulcera door de hogere contaminatiegraad. Er ontstaat een relatief tekort aan anti-proteasen waardoor een pathologische afbraak van het collageen en de proteoglycanen in het stroma van de cornea optreedt. Bij verdere evolutie van dit destructief proces kan een perforatie van de cornea optreden tot in de voorste oogkamer. Een vaak vastgestelde complicatie hierbij is een prolaps van de iris doorheen de perforatie (Franck, 2005; Williams en Pinard, 2013).

3.2. KLINISCH BEELD

In geval van een melting ulcus wordt bij de patiënt erge oculaire pijn vastgesteld, uitgesproken epiphora en vaak is er ook een sereuze uitvloeï merkbaar die naarmate de infectie vordert, evolueert naar een mucopurulent aspect. Bijkomend zijn ook de symptomen van ernstige uveïtis aanwezig, zoals miosis, aanwezigheid van fibrine en hypopyon. Bij onderzoek van de ulcus wordt in hoge mate neovascularisatie en oedeem van de cornea vastgesteld met vaak ook hyperemie van de conjunctiva.

In een later stadium zal de cornea door de continue collageenafbraak een grijze, muceuze of gelatineuze opaciteit bevatten die echter gedifferentieerd dient te worden van cornea oedeem. Dit smeltend aspect van het cornea is pathognomisch (fig.2.)(Ollivier, 2005). Bij volledige afbraak van het stroma zal een desmetocele ontstaan. Hierbij zijn het membraan van Descemet en het endotheel nog de enige vliezen die de voorste oogkamer scheiden van de buitenwereld. Indien ook deze lagen aangetast worden door een overmaat aan proteasen zal de ulcus doorbreken tot in de voorste oogkamer. De iris kan prolabereren door het defect en hierdoor zichtbaar worden. Onmiddellijk chirurgisch ingrijpen is hierbij noodzakelijk.

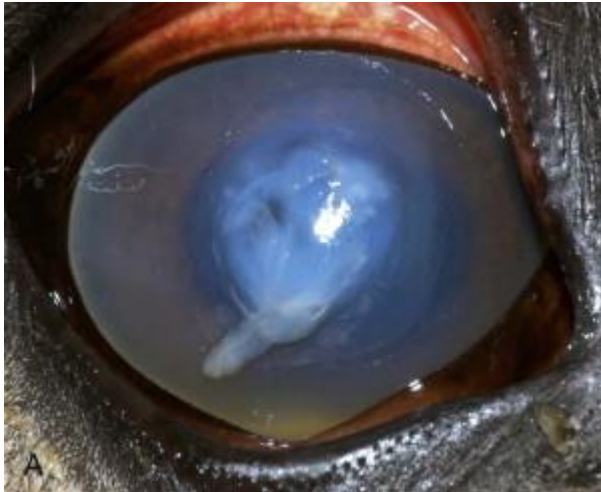


Fig.2. **Klinische foto van een axiale melting ulcus.** De aangetaste cornea is oedemateus, geïnfiltreerd en zakt naar ventraal. De omliggende cornea is oedemateus en hypopyon is aanwezig in het ventrale deel van de voorste oogkamer.

3.3. PROGNOSE

De ontwikkeling naar een melting ulcus kan desastreuze gevolgen hebben voor het oog en dient dan ook beschouwd te worden als een oftalmologisch noodgeval. In het algemeen vertoont het paard een snellere degradatie van collageenweefsel en een hogere graad van collagenolyse dan dat dit het geval is bij de mens of het rund. Bij niet ingrijpen is daardoor de kans groot dat het beschadigde oog blind zal worden (Estrada et al., 2013; Williams en Pinard, 2013).

Bij correcte behandeling van een melting ulcus zal het zicht in ongeveer 90% van de gevallen hersteld kunnen worden. Bij perforatie van de voorste oogkamer en optreden van een irisprolaps dient de prognose voor bewaren van de visus drastisch verlaagd te worden naar 40% (Ollivier, 2005).

4. BEHANDELING VAN MELTING ULCERA

4.1. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

De medicamenteuze behandeling zal bestaan uit het onmiddellijk starten van een breed spectrum antimicrobiële behandeling om de infectie onder controle te krijgen. Op basis van cytologie, cultuur

en/of een gevoeligheidstest kan daarna overgeschakeld worden op een gerichte antimicrobiële therapie (Matthews, 2004). Uveïtis ontstaat door een axonale geïnduceerde reflex waardoor spasmen van de pupil ontstaan met bijbehorende pijnsymptomen. Dit dient behandeld te worden door de topicale toediening van atropine 1%, waardoor relaxatie van de musculus ciliaris zal optreden. Dit kan gecombineerd worden met de toediening van fenylefrine waardoor een lagere dosering van atropine mogelijk is (Brooks, 2004). Perorale of intraveneuze therapie met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID) is aangewezen om de overige pijnsymptomen te bestrijden. Als laatste is ook de toediening van protease-inhibitoren en groeifactoren erg belangrijk om verdere destructie van het stroma tegen te gaan. Hiervoor kunnen autoloog serum, N-acetylcysteïne en ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) aangewend worden (Ollivier, 2005).

4.2. CHIRURGISCHE BEHANDELING

Het uitermate destructief karakter van een melting ulcus vormt een uitdaging op chirurgisch vlak voor wat betreft de reconstructie van het oogoppervlak. Het uiteindelijke doel van een oftalmologische reconstructie is de integriteit van de oogbol te bewaren en het zicht te optimaliseren door een minimum aan littekenweefselvorming (Lassaline et al., 2005).

Melting ulcera die niet blijken te reageren op medicamenteuze therapie kunnen behandeld worden met greffes uit biomateriaal. Het gebruik van biomateriaal in oftalmologische hechttechnieken kent een sterke opmars. Het biedt verschillende voordelen ten opzichte van een eenvoudige keratectomie, waarbij het cornea epitheel en een deel van het stroma chirurgisch verwijderd wordt door het debrideren van het wondoppervlak (Stick, 2012). Het biomateriaal moet tegemoet komen aan verschillende eisen, zoals het verzekeren van een optische klariteit, het bevorderen van de epitheliale migratie en adhesie, het garanderen van de doorlaatbaarheid voor vloeistoffen en het bieden van stabiliteit tegen corneale proteasen (Denis, 2004; Lassaline et al., 2005). Een conjunctivale greffe werd in het verleden beschouwd als de gouden standaard, maar laat in de meeste gevallen een opvallend litteken achter, waardoor het zicht belemmerd kan worden. Voor een beter oculair herstel wordt recent het gebruik van amnionmembranen sterk aangeraden aangezien vorming van littekenweefsel hier beperkter zal zijn (Kim et al., 2001; Lassaline et al., 2005; Plummer, 2009).

In die gevallen waar perforatie tot in de voorste oogkamer opgetreden is met infectie en uitgebreide schade van de verschillende oculaire structuren, dient echter besloten te worden om direct over te gaan tot enucleatie. Dit kan ook het geval zijn indien het plaatsen van de greffes niet succesvol was en/of postoperatief infectie van het wondbed optrad (Denis, 2004).

4.2.1. Conjunctivale greffe

4.2.1.1 Indicatie

De conjunctiva is een weefsel dat erg rijk is aan fibroblasten, groeifactoren, anti-proteasen, anti-collagenasen en epitheelcellen. Deze eigenschappen maken het erg geschikt als greffe voor herstel

van de paardencornea. Ze worden vaak gebruikt bij diepe, grote of melting ulcera, desmetoceles, keratomyose en voor perforerende ulcera met of zonder irisprolaps (Denis, 2004; Gilger, 2011;).

4.2.1.2. Procedure

De operatie start met het voorbereiden van de cornea ter hoogte van de laesie door middel van een keratectomie. Hierbij wordt het overmatige necrotische en geïnfekteerde corneaal stroma verwijderd en worden de losse epitheelranden geëxciseerd. Dit zorgt ervoor dat de greffe in de eerste plaats niet op corneaal epitheel wordt vastgehecht, wat zou leiden tot een slechte adhesie en wondheling, en ten tweede dat er bijkomend een stabiel oppervlak gecreëerd wordt. De keratectomie moet wel erg voorzichtig gebeuren om perforatie van de al verzwakte cornea te vermijden (Denis, 2004).

In eerste instantie wordt de locatie van de conjunctivale greffe bepaald en de conjunctiva opgetild d.m.v. een Colibri forceps. Vervolgens wordt een insnede gemaakt met een Westcot tenotomie schaar en wordt de conjunctiva door middel van stompe dissectie gescheiden van het onderliggende kapsel van Tenon. Onvolledige dissectie van het kapsel kan leiden tot een verhoogde trekkracht en ook het epithelialisatieproces verhinderen (Wilkie en Whittaker, 1997; Schoster, 2016).

Het gebruik van een conjunctivale greffe zorgt voor een onmiddellijke vascularisatie van het primaire defect en biedt ook mechanische steun aan de oogbol. De greffe mag niet meer dan 1 tot 2 mm breder zijn dan het cornealetsel zodat een goede visualisatie van de overige structuren mogelijk is (Robinson et al., 2009). De greffe moet vastgehecht worden met zo min mogelijk trekkracht, bij voorkeur in dorsoventrale richting.

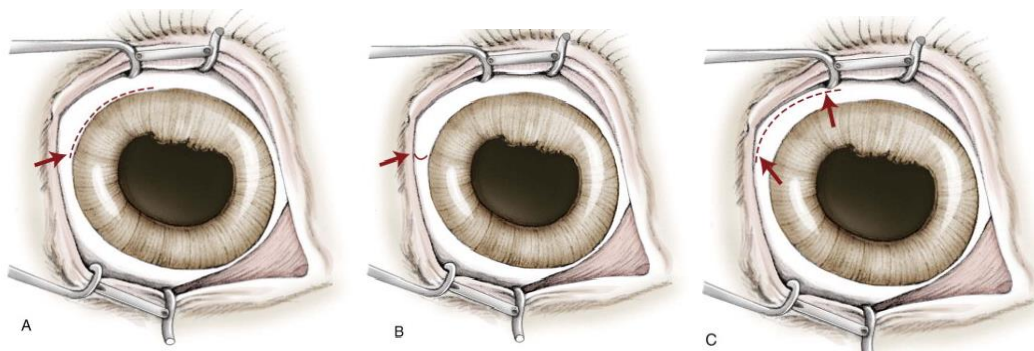
Tijdens het plaatsen van de hechtingen dient de globus gestabiliseerd te worden, ofwel door middel van twee episclerale perilibale bulbaire hechtingen die 180° ten opzichte van elkaar staan, ofwel door het vasthouden van het diepe bulbaire episclerale weefsel met behulp van een forceps juist naast het gebied waar de hechting wordt geplaatst. Er wordt gebruik gemaakt van 7-0 tot 9-0 absorbeerbaar hechtmateriaal, waarbij de naald diep doorheen het corneaal stroma geplaatst wordt, maar zonder volledige penetratie van de cornea. De mogelijke hechtpatronen zijn een enkelvoudig hecht patroon, een doorlopend hecht patroon of het gebruik van horizontale matrashechtingen. Bij een desmetocele wordt vaak gebruik gemaakt van een doorlopende hechting gecombineerd met horizontale matrashechtingen. Bij het aanleggen van de knopen wordt gebruik gemaakt van een chirurgische knoop, gevolgd door minimum 5 opeenvolgende worpen, waarbij er voor gezorgd dient te worden dat de knoop zich op de conjunctiva bevindt. Om te vermijden dat de cornea of conjunctiva ingesneden worden, dient grote tractiekracht op de hechtingen vermeden te worden (Gilger, 2011; Schoster, 2016;).

Indien gewenst, kan de incisie ter hoogte van de corneale donorplaats gehecht worden in een doorlopend hecht patroon. Bij grote bulbaire conjunctivale letsels is dit echter niet aan te raden, aangezien de fornix door de hechting kan afgesloten worden en er zo een lagofthalmos gecreëerd

wordt. In deze gevallen wordt de voorkeur gegeven aan een secundaire heling van de wonde. Ook een wonde ter hoogte van de tarsoconjunctiva mag in geen geval gehecht worden, aangezien het hechtmateriaal erosie zou veroorzaken ter hoogte van de cornea (Denis, 2004; Schoster, 2016). Een tijdelijke en gedeeltelijke tarsorrhaphie kan uitgevoerd worden om het oog te beschermen tijdens het herstel.

4.2.1.3. Soorten greffen

Er zijn 7 verschillende manieren voor het toepassen van een conjunctivale greffe. De meest gebruikte vorm is de roterende steelflap, waarbij een flap door middel van een steel aan de donorplaats op de bulbaire conjunctiva verbonden blijft. De steel zorgt voor een directe bloedtoevoer naar het letsel en dient zo kort mogelijk te zijn en zo min mogelijk het zicht te belemmeren. Het voordeel van dit soort greffe is het optimale contact tussen de rand van de greffe en het letsel en de betere evaluatie van de niet-beschadigde cornea (Denis, 2004). De eerste incisie wordt gemaakt parallel en 1 mm caudaal van de limbus (fig.3. A). Hierna wordt de tweede loodrechte incisie uitgevoerd aan het distale einde van de flap met daaropvolgend een derde incisie parallel aan de eerste incisie en limbus waardoor finaal een steelflap gevormd wordt (fig.3. B,C). De steelflap mag maximaal over 45° geroteerd worden en om een optimale bloedtoevoer naar het cornealetsel te voorzien, dient de basis breder te zijn dan de top (fig.3. D,E)(Gilger, 2011). Er wordt aangeraden de lengte van de flap te beperken tot maximaal driemaal de lengte van de breedte (Wilkie en Whittaker, 1997; Schoster, 2016).



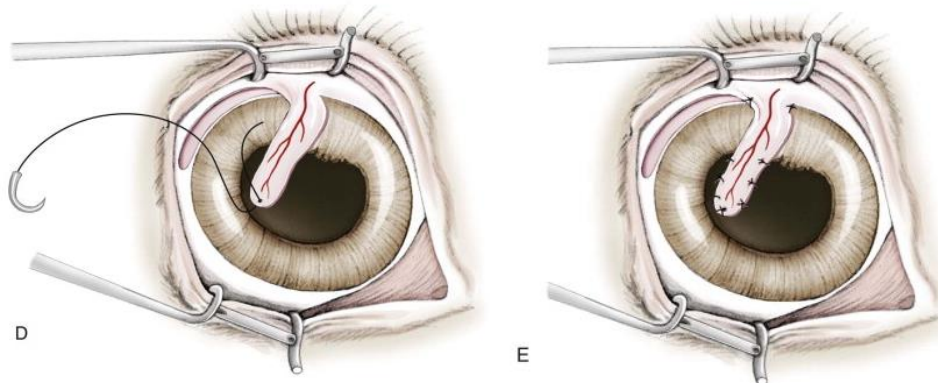


Fig. 3. A,B,C,D,E Procedure van een conjunctivale steelflap (Uit Gilger, 2011).

Aangezien een dubbele steelflap en een overbruggende flap door hun beiderzijdse aanhechting aan de bulbaire conjunctiva over een dubbele bloedtoevoer beschikken, zijn ze meer geschikt voor grotere centrale of lineaire laesies. De nadelen van deze twee greffes zijn een verminderde appositie van cornea tegen conjunctiva en de moeilijker postoperatieve evaluatie van de omgevende oculaire structuren (Denis, 2004; Gilger, 2011).

Een dubbele steelflap wordt bekomen door twee identieke steelflappen te maken, waarbij hun basis 180° t.o.v. de andere basis gelegen is en waarbij de toppen elkaar raken (fig.4. A,B)(Gelatt, 2013; Schoster, 2016).

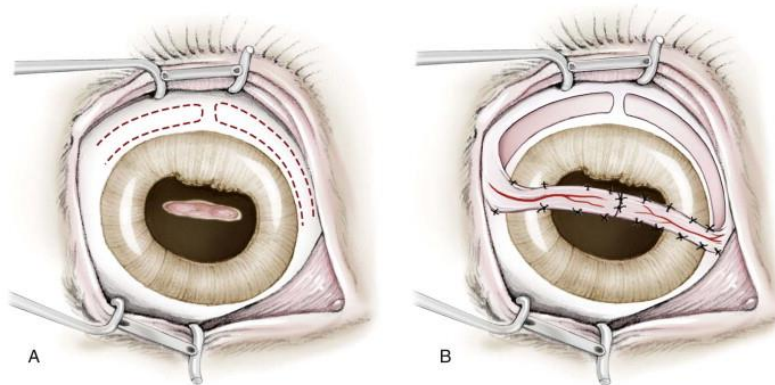


Fig. 4. A, B Procedure van een dubbele conjunctivale steelflap (Uit Gilger, 2011).

Een overbruggende greffe is een variatie op de steelflap die een continu verloop kent langsheen de limbus. De nadelen van deze flap zijn een verminderd zicht, minder esthetisch resultaat en de noodzaak van een hogere graad van dissectie en trauma. Door de beiderzijdse bloedtoevoer ontstaan er voordelen zoals de creatie van een beter vascularisatiebed voor de wonde. Ook zullen complicaties zoals dehiscentie vermeden worden door de beiderzijdse verbinding met de bulbaire conjunctiva. De greffe wordt uitgevoerd door een snede parallel van de limbus over 180° . Hierna wordt een volgende incisie gemaakt parallel aan de eerste zodat een flap ontstaat die 1-2mm breder is dan het letsel in de cornea (fig. 5. A,B,C)(Schoster, 2016).

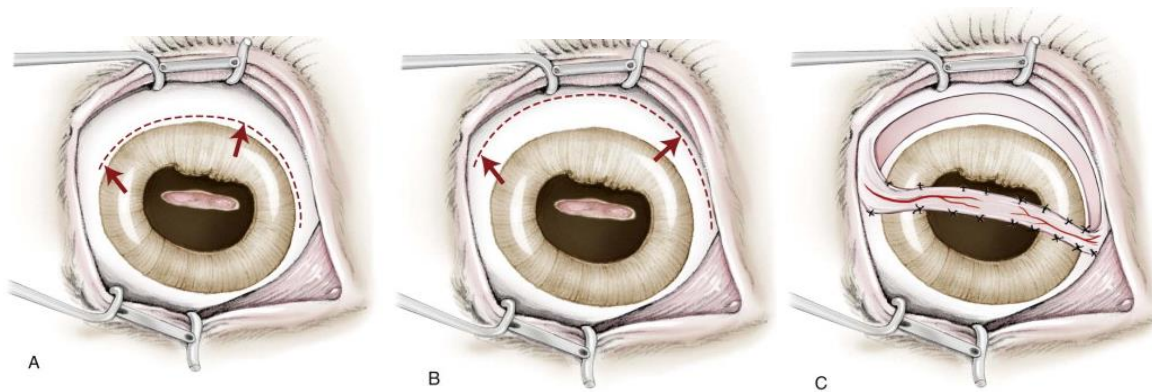


Fig. 5. A,B,C Procedure van een overbruggende conjunctivale flap (Uit Gilger, 2011).

Voor perifere en kleine laesies wordt aangeraden om gebruik te maken van de schuifflap waarbij de gezonde cornea zo min mogelijk bedekt wordt. Een incisie wordt gemaakt parallel aan de limbus ter hoogte van het perifere cornealetsel. Vervolgens wordt een loodrechte incisie gemaakt aan elke zijde zodat de greffe finaal verschoven kan worden over het defect heen (fig.6. A,B,C)(Gilger, 2011).

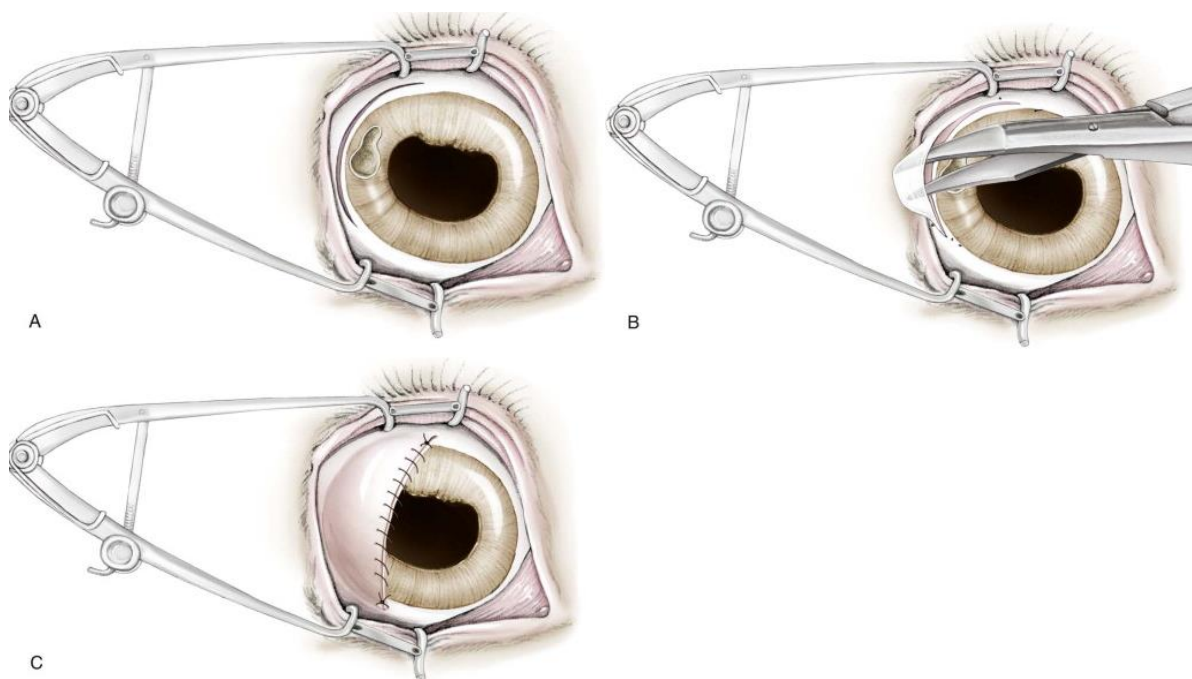


Fig. 6. A,B,C Procedure van een conjunctivale schuifflap (Uit Gilger, 2011).

Een greffe van 360° wordt voornamelijk gebruikt bij keratomalacie en diepe laesies als er extensieve beschadiging van de cornea aanwezig is. Het creëren van de flap is erg traumatisch door de grote hoeveelheid stompe dissectie die moet uitgevoerd worden. Bovendien bestaat er een hogere kans op dehiscentie dan de andere soorten. Om complicaties te voorkomen geniet een doorlopende hechting gecombineerd met horizontale matrashechtingen de voorkeur. Een bijkomend nadeel is dat het volledige gezichtsveld geblokkeerd wordt en het dier dus tijdelijk blind is aan één oog (Schoster, 2016).

Een eilandflap kan afkomstig zijn van elke soort conjunctiva, maar kent geen bloedtoevoer waardoor de greffe korter leefbaar is en de kans op infectie sterk verhoogt (fig. 7. A,B)(Gilger, 2011). Het wordt daarom afgeraden om dit soort flap te gebruiken bij ulcera van het paardenoog (Denis, 2004).

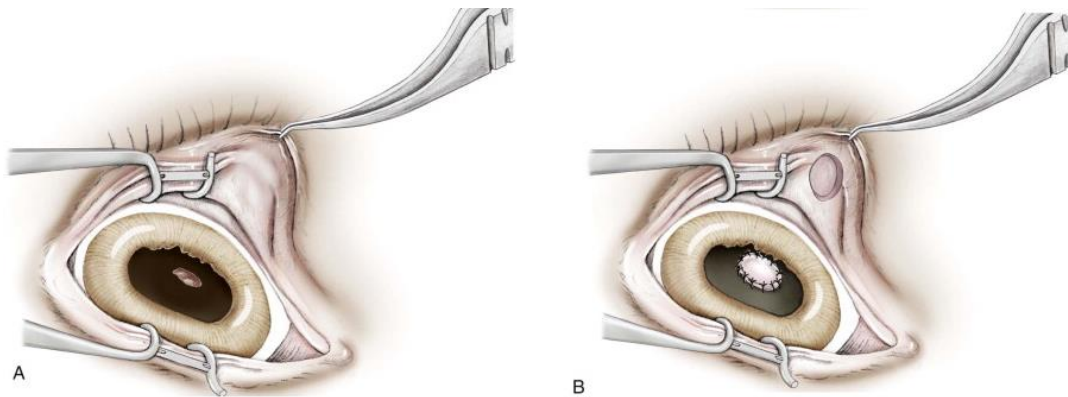


Fig. 7. A,B Procedure van een conjunctivale eilandflap (Uit Gilger, 2011).

Als laatste optie is er de tarsopalpebrale flap die gemaakt wordt uit de palpebrale conjunctiva en die enkel gebruikt wordt indien onvoldoende bulbaire conjunctiva aanwezig is. Hun grootste nadeel is de trekkracht die ontstaat door de beweging van het ooglid met dehiscentie als complicatie. Ook de grote relatieve lengte van de greffe is nadelig voor een voldoende bloeddoodstroming. De procedure komt overeen met deze van de steelflappen, enkel de basis bevindt zich aan de rand van het ooglid en de tip bestaat uit de conjunctivale fornix (fig.8.)(Schoster, 2016).

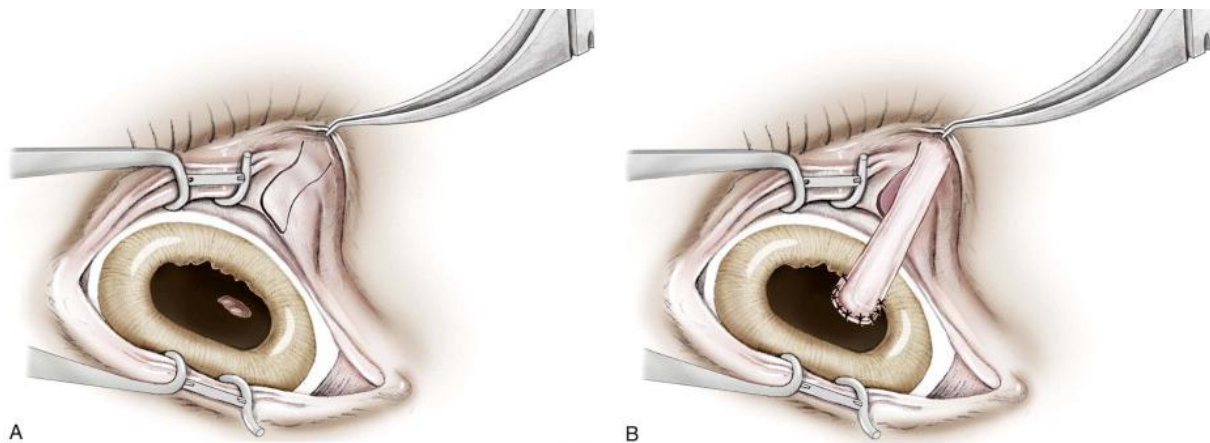


Fig. 8. A, B Procedure van een conjunctivale tarsopalpebrale flap (Uit Gilger, 2011).

4.2.1.4. Postoperatieve behandeling

De nabehandeling is sterk afhankelijk van de etiologie van de melting ulcus, namelijk infectieus of niet-infectieus, en de aanwezigheid van secundaire ziekten van het oog, zoals uveïtis. Gedurende de eerste 10-14 dagen na de operatie dient drie tot vier keer per dag een topicaal breedspectrum antibioticum toegediend te worden; eventueel in combinatie met antimycotica. Het topicaal toedienen van anti-proteasen is niet nodig aangezien de conjunctivale greffe zorgt voor aanvoer van serum en geassocieerde anti-proteasen. Postoperatieve uveïtis kan behandeld worden met het topicaal toedienen van 1% atropine oplossing waardoor mydriasis en cycloplegie bekomen wordt. Het gelijktijdig gebruik van topicaal NSAID zal zorgen voor een meer effectieve mydriasis waardoor de hoeveelheid atropine verminderd kan worden. Het gebruik van topicale NSAID in de vroeg postoperatieve periode dient echter vermeden te worden omdat deze de initiële aanhechting van de flap verhinderen.

Een systemische behandeling bestaat eveneens uit een breedspectrum antibioticum met eventueel antimycotica en NSAID. Het gebruik van systemische NSAID is belangrijk indien er duidelijk blijkt is van een iridocyclitis, bijvoorbeeld als gevolg van het prolaberan van de iris bij penetratie van de voorste oogkamer. Door inhibitie van de cyclo-oxygenasecascade worden er ter hoogte van de uvea minder prostaglandines gevormd. Dit resulteert vervolgens in een daling van de vasodilatatie en de permeabiliteit van de uveale bloedvaten. NSAID kan dan een belangrijke rol spelen in het herstellen van de bloed-oogkamerbarrière (Chmielewski, 1997). Een vermindering van de pijn is een goede indicator voor het afbouwen van de medicatie (Gilger, 2011; Schoster, 2016). Het stopzetten van de medicatie is aangewezen indien de fluoresceïnetest negatief is. Dit is meestal drie tot vier weken na de operatie op voorwaarde dat er zich geen complicaties hebben voorgedaan (Robinson et al., 2009).

Aangezien het risico op dehiscentie het grootst is in de eerste week, zijn de eerste dagen na de operatie cruciaal voor een gunstige prognose van de conjunctivale greffe. De flap moet goed geappositioneerd blijven tegen het defect in de cornea en er mag geen storing in de vascularisatie zijn. Macroscopisch kan het lijken dat de flap een donkerder en dikker aspect gekregen heeft t.o.v. het preoperatieve uitzicht, maar algemeen blijft een roze kleur behouden en neemt de dikte na enkele weken af door de incorporatie in de cornea (Robinson et al., 2009). Ongeveer 4 weken na de operatie kan de steel, en dus de bloedtoevoer, van de flap afgesneden worden. Dit kan gebeuren met of zonder sedatie, maar zeker met het gebruik van topicale anesthetica en fenylefrine voor de nodige vasoconstrictie. Door het afsnijden zal de greffe zich volledig in de cornea incorporeren waardoor er weinig littekenweefsel wordt gevormd. Als de conjunctivale greffe een groot stuk van de normale cornea bedekt, wordt aangeraden om ook de overtollige randen te verwijderen zes tot acht weken na de operatie. De hechtingen worden verwijderd of lossen op na 4-12 weken (Gilger, 2011).

4.2.1.5. Complicaties

Het risico op complicaties hangt af van de oorspronkelijke etiologie van de cornea ulcus en van diverse risicofactoren. Onvoldoende debrideren van de cornea rond de ulcus heeft als gevolg dat epitheel onder de greffe zal doorgroeien en er dehiscentie van de wonde zal optreden. Onvoldoende debrideren van het kapsel van Tenon kan tot gevolg hebben dat de epithelialisatie verhinderd wordt en er overmatige trekkracht plaats vindt op de greffe (Gilger, 2011).

Een conjunctivale greffe zal steeds ter hoogte van het oorspronkelijke weefsel een litteken veroorzaken, dat bestaat uit fibrose van de cornea, maar zal in voldoende mate het zicht herstellen bij aandoeningen die anders geleid zouden hebben tot enucleatie (Denis, 2004).

4.2.2. Amnionmembraan greffe

4.2.2.1. Indicatie

De lijst met oftalmologische indicaties voor het gebruik van amnionmembranen breidt steeds uit en meestal worden positieve resultaten bereikt. Bij paarden werd het reeds succesvol toegepast bij ulceratieve keratitis en keratomalacie en ook als hulpmiddel bij de reconstructie van cornea en conjunctiva na verwijdering van neoplasie (Plummer, 2009; Gilger, 2011).

4.2.2.2. Eigenschappen van het amnionmembraan

Een amnionmembraan vormt een bron van groeifactoren met daarbij anti-fibrotische, anti-inflammatoire en anti-angiogene eigenschappen. Dit maakt het uitermate geschikt voor het herstel van de cornea in geval van diepe beschadiging door een melting ulcus, maar ook om de corneale oppervlakte te beschermen bij een reconstructie van de conjunctiva of na verwijderen van squameus cel carcinoma (SCC).

Het te gebruiken amnionmembraan bestaat uit een dik basaalmembraan en een avasculair stroma. Het epitheel is vaak te beschadigd om te gebruiken en wordt vóór het invriezen volledig verwijderd van het membraan. Door het plaatsen van het membraan over het oogdefect kunnen de epitheelcellen van dit oppervlak gebruik maken om te prolifereren en te differentiëren (Kruse et al., 1999). Het amnionmembraan bevat daarnaast ook anti-proteasen waardoor de destructie van het stromaal collageen afgeremd wordt. Anti-angiogene factoren afkomstig van het amnionmembraan zorgen voor een verminderde neovascularisatie in de ulcus (Plummer, 2009). Door de vrijstelling van tumor necrosis factor α (TNF- α) kan aan het amnionmembraan ook een antibacterieel en antiviraal effect worden toegeschreven (Barros et al., 2005).

Een voordeel van het amnionmembraan t.o.v. de conjunctivale greffe is de permanente beschikbaarheid aangezien het tot 6 maanden na de collectie in de diepvries bewaard kan worden, vooraleer het in een operatie gebruikt wordt. Het esthetische eindresultaat alsook het zicht van het

paard zouden superieur zijn t.o.v. het gebruik van een conjunctivale greffe doordat een kleinere hoeveelheid littekenweefsel gevormd wordt (Brooks, 2002).

4.2.2.3. Collectie en preparatie van het amnionmembraan

De staalname van het amnionmembraan gebeurt bij voorkeur tijdens een keizersnede omwille van de steriele omstandigheden (Lassaline et al., 2005). Er zijn verschillende mogelijke procedures om een amnionvlies te bewerken voor langdurige bewaring. Een van deze methoden (Plummer persoonlijke mededeling, 2014) omvat als eerste stap het verwijderen van het amnion van de overige vruchtvliezen waarna het amnionmembraan drie keer gewassen wordt met fysiologische zoutoplossing en vervolgens in een plateau gelegd wordt met 2 liter fysiologische zoutoplossing waaraan 100 mg penicilline, 100 mg streptomycine, 200 mg neomycine en 5 mg amfotericine B werd toegevoegd. Het amnion wordt gladgestreken op de plaat zodat alle luchtballen verwijderd worden en het volledig ondergedompeld blijft in de oplossing. De plaat kan zo in de ijskast geplaatst worden gedurende 12 uur.

Voor de verdere behandeling wordt het amnion uit het plateau gehaald en opnieuw driemaal gewassen met fysiologische zoutoplossing. Het wordt vervolgens gedurende maximaal 30 minuten in een ander plateau geplaatst met 2 liter fysiologische zoutoplossing, waaraan 10 ml EDTA werd toegevoegd. Vervolgens wordt het nog eens driemaal gewassen met fysiologische zoutoplossing.

Nadien wordt het amnion, bestaande uit epitheel, basaalmembraan en stroma, door middel van stompe dissectie gescheiden van het gevasculariseerde chorion en met de stromale zijde op een snijplank gelegd. Zo is de epitheliale zijde gemakkelijk bereikbaar en kunnen de epitheelcellen voorzichtig afgeschraapt worden. Hierna wordt er nog éénmaal gewassen met fysiologische zoutoplossing.

In de laatste stap van het proces worden nitrocellulose papiervellen van 4 op 4 cm op de snijplank geplaatst. Het amnion wordt met de stromale zijde op het nitrocellulose vel geplaatst en met behulp van een bistourimes n°10 in de gewenste grootte gesneden. De versneden stukken worden samen met het papier opgerold en in een buis van 15 ml gebracht waarin zich Hank's Balanced Salt Solution (HBSS) met gentamycine 0.3 mg/ml bevindt. De buisjes worden bij -80 °C bewaard en voor gebruik ontdooid en op kamertemperatuur gebracht en opnieuw gewassen met fysiologische zoutoplossing (fig.9.).



Fig. 9. Foto van een amnionmembraan klaar voor operatieve ingreep.

4.2.2.4. Operatieve procedure

Een oppervlakkige keratectomie wordt op dezelfde wijze uitgevoerd als het plaatsen van een conjunctivale greffe. Het amnion dient op de gewenste grootte van het defect uitgesneden te worden, in overeenstemming met de methode die gebruikt zal worden. De hechtingen worden meestal geplaatst m.b.v. 7-0 of 8-0 absorbeerbaar hechtmateriaal in een enkelvoudig of een doorlopend hechtpatroon. Er zijn drie verschillende manieren om het amnion in het defect te plaatsen (Ollivier, 2005).

Het amnion kan op de exacte grootte van het defect uitgesneden worden zodat de keratinocyten van de cornea de collageenmatrix kunnen gebruiken om te prolifereren en om het defect te sluiten. Het amnionmembraan wordt opgenomen in het stroma van de cornea doordat het basaalmembraan opwaarts gericht is en de epitheelcellen hierover zullen migreren (Plummer, 2009). Bij de overlappende techniek zal het amnionmembraan functioneren als bescherm laag over het defect heen. Doordat de wonde afgeschermd wordt van chemische factoren in het traanvocht zal ook de ontsteking verminderen. Bij de opvultechniek zullen verschillende stukjes amnionweefsel versneden worden om het volledige defect te kunnen opvullen. Dit type wordt frequent gebruikt bij diepe kratervormige laesies, zoals een melting ulcus. Eventueel kan een laatste groter stuk geplaatst worden over de andere stukken heen zodat de diepere lagen op hun plaats gehouden worden (fig.10.)(Plummer, 2009; Gilger, 2011).

Wanneer het amnion gehecht wordt met de basaalmembraanzijde opwaarts zal het volledig geïncorporeerd worden in de cornea. Indien de basaalmembraanzijde zich tegen het defect bevindt zal het de migratie van epitheelcellen en zo het herstel van het letsel bevorderen. De greffe zal in dat geval 7 tot 10 dagen aanwezig blijven (Ollivier, 2005). Na enkele maanden heeft zich ter hoogte van de oorspronkelijke ulcusplaats een nieuw fibrotisch stroma gevormd wat de helderheid en transparantie van de cornea vermindert ten opzichte van een normale cornea (Gris et al., 2002).

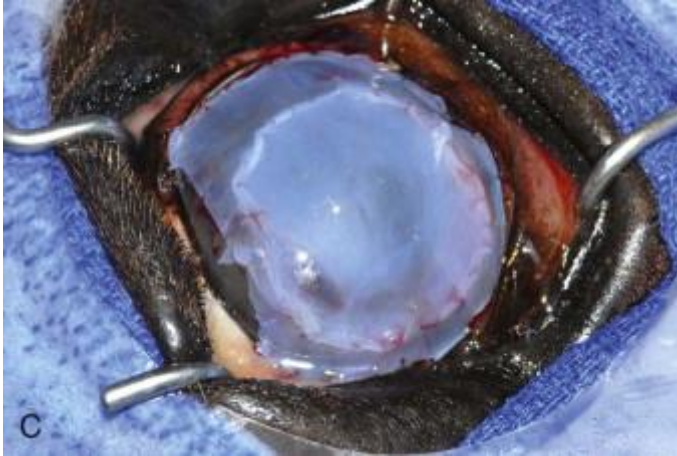


Fig. 10. Onmiddellijke postoperatieve foto van een dubbele laag amnion gehecht over de volledige cornea (Uit Gilger, 2011).

4.2.2.5. Postoperatieve behandeling

De postoperatieve behandeling bestaat uit de toediening van topicale antibiotica en therapeutische mydriatische-cycloplegia. Het verder systemisch gebruik van antibiotica en NSAID kan aangewezen zijn. Om de verdere evolutie naar melting ulcera te verhinderen kan het gebruik van topicale anti-proteasen noodzakelijk zijn. Aangezien absorbeerbaar hechtmateriaal wordt gebruikt is het niet nodig om hechtingen te verwijderen. Als het amnionmembraan geplaatst werd met het basaalmembraan neerwaarts, zullen meestal binnen de 3-4 weken na de operatie de amnionlagen één voor één afvallen (fig.11.). Als de stromale zijde naar beneden gericht is, zal het amnionmembraan zich volledig incorporeren in het corneaal stroma.

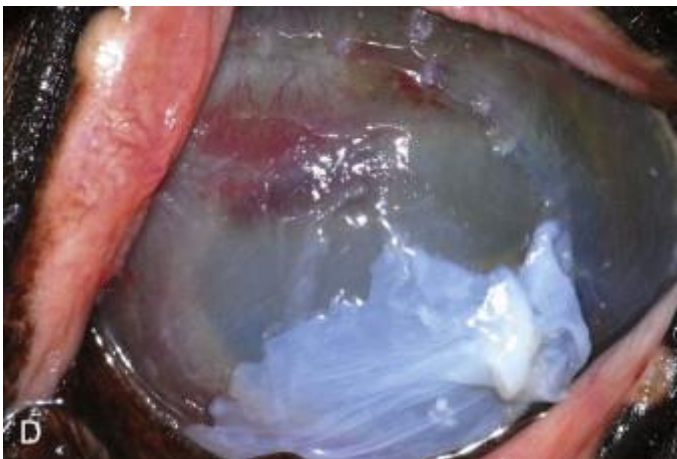


Fig. 11. Afvallen van de binnenste laag van het amnion vier dagen postoperatief. De bovenste laag was voordien reeds afgevallen (Uit Gilger, 2011).

4.2.2.6. Complicaties

Bij infectieuze keratitis is de meest ernstige complicatie het verspreiden van infectie naar de omliggende cornea en/of de voorste oogkamer. Postoperatieve infecties bij steriele aandoeningen van het oog zijn echter zeldzaam. Hierbij wordt eerder een premature dehiscentie van het amnionmembraan als complicatie vermeld, evenals het niet onder controle krijgen van de primaire aandoening, wat kan leiden tot een nieuwe operatie. Het is daarom sterk aangeraden om het paard regelmatig aan een grondig oftalmologisch onderzoek te onderwerpen zodat complicaties snel kunnen opgemerkt worden. Calcificaties van het amnionmembraan zijn enkel beschreven bij de mens en komen daar relatief frequent voor.

In het algemeen wordt er minder fibrosevorming vermeld t.o.v. conjunctivale greffes waardoor een minder dens litteken gevormd wordt ter hoogte van de operatieplaats (Ollivier, 2005; Gilger, 2011).

4.2.3. Enucleatie

Een perforatie van de cornea tot in de voorste oogkamer geeft meestal aanleiding tot een gereserveerde tot slechte prognose voor het oog, waarbij het noodzakelijk kan zijn om over te gaan tot een enucleatie. De prognose is slechter indien de limbus betrokken is bij de corneale wonde, er significant hyphema aanwezig is, de lens geperforeerd is, de pupillaire reflexen afwezig zijn of als er een grote uveale prolaps te zien is bij het oftalmologisch onderzoek. Indien het beeld op echografie wijst op bloed en/of vocht in het corpus vitreum of als een aantasting en loslating van de retina opgemerkt wordt, zal de herstelkans ook erg dalen. In al de voornoemde gevallen waar chirurgie zinloos geworden is, dient voor het comfort van het paard de ingreep zich te beperken tot het uitvoeren van een enucleatie.

Indien op basis van grondig oftalmologisch onderzoek vastgesteld kan worden dat de lens en de achterste oogkamer geen afwijkingen vertonen, dan kan overwogen worden het zicht met behulp van microchirurgie te herstellen (Gelatt et al.,2013).

CASUSBESPREKING

1. ANAMNESE

Een tienjarige warmbloedruin werd aangeboden op de faculteit Diergeneeskunde met erge pijn aan het rechteroog die reeds twaalf dagen aanwezig was. De behandelende dierenarts had initieel een topicale therapie voorgeschreven met oxytetracycline en polymyxine B (drie keer per dag (tid), Terramycine). Omdat er na enkele dagen nog steeds geen verbetering werd vastgesteld, werd overgeschakeld op topicale behandeling met ofloxacin (Strafoxal) en niet-steroïdale anti-inflammatoire oogdruppels (Aculare 0,5%). Met behulp van deze therapie verminderden de pijnsymptomen totdat een plotse en erge verslechtering van de symptomen optrad. De behandelende dierenarts besloot dan om het paard door te verwijzen naar de faculteit Diergeneeskunde.

2. KLINISCH ONDERZOEK

De ademhaling van de patiënt was regelmatig met 20 ademhalingen per minuut. Ook de hartslag was regelmatig en bedroeg 44 slagen per minuut. Het lichaamsgewicht bedroeg 687 kg. Bij observatie van het rechteroog werd een sterke pijnlijke en overmatige traanvloed vastgesteld. Het verdere oftalmologisch onderzoek werd uitgevoerd onder sedatie van de patiënt met intraveneuze (IV) toediening van detomidine (0,012 mg/kg, Detogesic) en butorfanol (0,025 mg/kg, Torbugesic). Een subcutane injectie ter hoogte van de nervus auriculopalpebralis met mepivacaïnehydrochloride (4 ml, Scandicaïne 2%) gaf een akinesie van het ooglid. Een verdere contactanesthesie werd uitgevoerd door het aanbrengen van enkele druppels oxybuprocaine (0,2 ml, Unicaïne) rechtstreeks op de cornea.

Bij het oftalmologisch onderzoek bleek er sprake van oedeem ter hoogte van de cornea. Er werd een fluoresceïne-test uitgevoerd die een oppervlakkige ulcus onthulde centraal op de cornea met reeds duidelijke ingroei van oppervlakkige bloedvaten (fig. 12.)



Fig. 12. De ulcus bevindt zich centraal op de cornea met ingroei van bloedvaten. Een sterk vernauwde pupil ten gevolge van een uveïtis wordt waargenomen.

Atropine oogdruppels 1% werden toegediend om de duidelijk vernauwde pupil te doen dilateren. In het oog werd geen vreemd voorwerp teruggevonden. Na afronden van het onderzoek werd een swab genomen voor bacteriologisch en mycologisch onderzoek, die beiden negatief bleken te zijn.

3. DIAGNOSE

Een initieel niet-infectieuze niet-helende ulcus ter hoogte van het rechteroog met ingroei van bloedvaten en oedeem van de cornea van onbekende etiologie.

4. HOSPITALISATIE

Het paard werd gehospitaliseerd voor de verdere behandeling. Een anti-inflammatoire behandeling werd opgestart. Zo kreeg de patiënt op de dag van aankomst reeds intraveneus flunixin meglumine (1,1 mg/kg, één keer per dag (sid), Emdofluxin) toegediend. Hierna werd overgeschakeld op perorale toediening van fenybutazone (4,4 mg/kg, sid, Butagran equi[®] 200 mg/g).

Tijdens het verloop van de eerste week hospitalisatie werd geen verslechtering van de toestand opgemerkt. Er werd tweemaal een swab voor bacteriologisch en mycologisch onderzoek genomen maar de resultaten hiervan bleven steeds negatief.

Acht dagen na aankomst op de faculteit vond een plotse verslechtering van de symptomen plaats. Bijkomend oftalmologisch onderzoek bracht aan het licht dat de ulcus zich dieper in de cornea had ontwikkeld met destructie van corneaal stroma. Er werd besloten om een eye lavage kit doorheen het bovenste ooglid te plaatsen zodat een intensievere lokale medicamenteuze behandeling mogelijk zou zijn. De topicale behandeling bestond uit een combinatie van hypromellose (Isopto tears) en acetylcysteïne (Lysomucil 10%) gemengd met gedestilleerd water (NaCl 0.9%) en 1 ml autoloog serum die viermaal per dag (qid) via de eye lavage kit toegediend werden. Naast de lokale behandeling werd ook de systemische behandeling verder gezet door perorale toediening van fenybutazone (4,4 mg/kg, sid, Butagran equi[®] 200 mg/g) en doxycycline (10 mg/kg, twee keer per dag (bid), Doxylal 50%[®] R).

Ondanks de intensievere zorgen die vanaf de uitbreiding van de ulcus toegediend werden, evolueerde na zeven dagen de ulcus toch tot een kleine centrale perforatie van de voorste oogkamer met bijkomende irisprolaps (fig.13.). Een onmiddellijke operatieve ingreep was dan ook noodzakelijk.

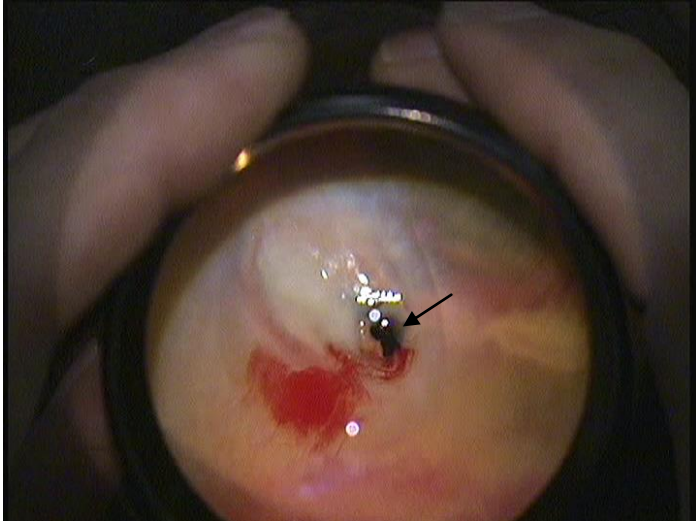


Fig. 13. Corneaperforatie met irisprolaps twee weken na opname in de kliniek. Bemerkt de bloedende iristop (pijl) die uitpuilt doorheen het defect in de ulcus.

5. OPERATIE

Het paard werd preoperatief gepremediceerd door intraveneuze toediening van romifidine (80 µg/kg, Sedivet) en morfine (0.1 mg/kg). Vervolgens werd het dier geïnduceerd door intraveneuze toediening van midazolam (0,06 mg/kg) en ketamine (2,2 mg/kg). Na orotracheale intubatie werd de inhalatieanesthesie onderhouden met een mengsel van isofluraan en zuurstof. Peroperatieve monitoring omvatte een elektrocardiogram (ECG), pulsoximetrie, directe bloeddrukmeting en temperatuurmetingen.

Een keratectomie werd uitgevoerd met debridement van het ulcusoppervlak. Vervolgens werd een iridectomie van het geprolabeerde irisweefsel verricht. Dit weefsel werd opgestuurd voor bacteriologisch onderzoek (dit bleef nadien ook negatief voor bacteriële groei). Een alloloog amnionmembraan werd op maat geknipt en gebruikt om het ulcusoppervlak te bedekken met een overlap van de randen van de ulcus met 7-8 mm (fig. 14.). De fixatie aan het omliggend corneaal weefsel gebeurde aan de hand van een enkelvoudig hecht patroon met Polyglactin 910 (Vicryl® 6-0), een synthetisch resorbeerbaar hechtmateriaal.



Fig.14. Amnionmembraan op de cornea één dag na operatie. Het amnionmembraan wordt gehecht met absorbeerbare hechtingen en bedekt de ulcusranden met een overlap van 7 tot 8 mm.

6. POSTOPERATIEF

Na de operatie werd de initiële systemische en lokale therapie door middel van de lavage-kit voortgezet. De topicale therapie werd uitgebreid met ciprofloxacine (0,3 ml, Ciloxan). Ondanks de intensievere therapie persisteerde de postoperatieve pijn bij de patiënt. Bijkomend oftalmologisch onderzoek toonde een duidelijke miosis van de pupil, wat indicatief is voor uveïtis. De lokale behandeling werd daarom uitgebreid met het mydriaticum atropine 1% (qid). Morfine (2 mg, qid) werd intramusculair toegediend om de pijn te verminderen. Door de neveneffecten van morfine op het gastro-intestinaal stelsel werd preventief peroraal paraffineolie (qid) toegediend. Omdat er geen verbetering van de pijn werd vastgesteld diende de dosis morfine enkele dagen later verhoogd (4-6 mg, qid) te worden.

De klinische genezing verliep traag maar progressief evoluerend in de goede richting. Een eerste oftalmologische controle vond plaats een week na de operatie. Hierbij werd een loslating van het ventrale deel van het amnionmembraan (fig. 15.) vastgesteld met een neovascularisatie in de ulcus vanuit de dorsale en ventrale periferie naar de ulcus toe. Ter hoogte van de ulcus was er opklaring aanwezig en twee zones in de ulcus werden reeds voorzien van nieuwe bloedvaten.



Fig. 15. Ventrale dehiscentie amnionmembraan één week na operatie. De ulcus was gevuld met een bloedklonter en beginnende granulatieweefsel.

Een tweede oftalmologische controle vond plaats twee weken na de operatie. De dorsale helft van het amnion was aanwezig maar voerde geen functie meer uit. De ulcus was volledig opgevuld met granulatieweefsel dat uitpilde boven het ulcusoppervlak (fig. 16.).

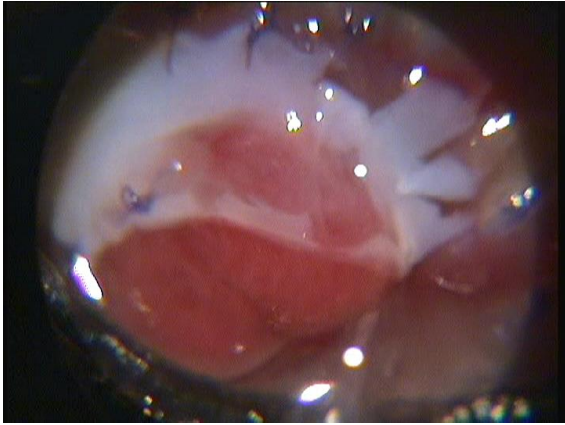


Fig. 16. Opvulling van de ulcus met hypergranulatieweefsel twee weken na de operatie. De dorsale helft van het amnionmembraan is nog aanwezig plus enkele (uitgescheurde) hechtingen.

Het paard werd daarop onder algemene anesthesie gebracht om de restanten van het amnionmembraan (delen van het amnion waren geïncorporeerd in het wondbed) en persisterende hechtingen te verwijderen. Ook het overtollig granulatieweefsel werd verwijderd.

De daaropvolgende dag werd duidelijk meer comfort bij het geopereerde oog geconstateerd en werd de dosis morfine verlaagd. Naast een verderzetting van dezelfde topicale behandeling werd gedurende twee dagen een mydriaticum toegediend (0,3 ml, bid, Tropical) om postoperatieve uveïtis te vermijden. Vier dagen na het verwijderen van het amnionmembraan kon de toediening van morfine volledig gestopt worden. Een systemische therapie met flunixin meglumine gedoseerd voor 300 kg (1,1 mg/kg, sid, Finadyne 50 mg/g) werd verdergezet. Drie dagen later kon ook de topicale therapie gestopt worden en werd enkel de systemische therapie met NSAID behouden.

Drie weken na de initiële operatie werd een laatste controle-onderzoek van het oog uitgevoerd. Op dat moment vertoonde het paard geen blefarospasmen of traanvloeï meer. Het oppervlak van de cornea ulcus was volledig gevuld met geëpitheliseerd granulatieweefsel (negatieve fluoresceïnetest). Aan de periferie van de ulcus werd reeds een vermindering van het cornea oedeem vastgesteld (fig. 17.).



Fig. 17. Helingsstadium van de ulcus drie weken na operatie. De ulcuszone is volledig gevuld met gezond granulatiweefsel. Enkele witte littekens, afkomstig van de hechtingen, persisteren.

Echografisch onderzoek van het rechteroog toonde een permanente verkleving van de iris aan het centrum van de oorspronkelijke ulcusplaats (synechia anterior) (fig. 18.). Een bijkomende behandeling door eenmalige topicale toediening van atropine 1% en fenylefrine 15% werd uitgevoerd, echter zonder effect op de bestaande synechia.

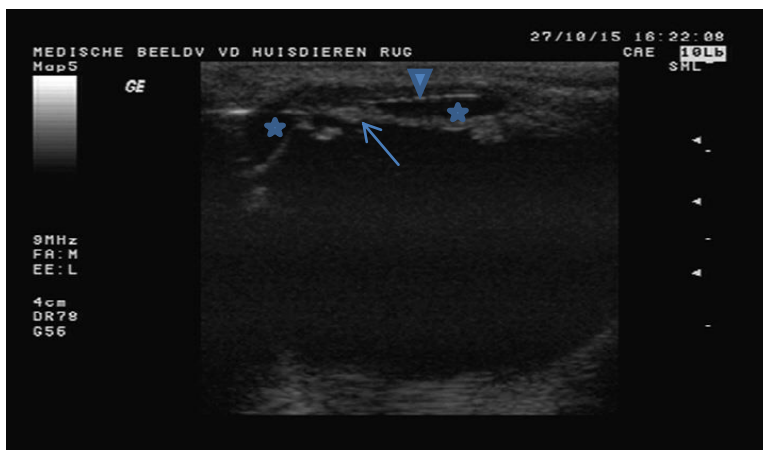


Fig. 18. Synechia anterior vastgesteld bij echografisch onderzoek. : ★ voorste oogkamer, ▼ cornea, → verkleving van de iris aan de oorspronkelijke ulcusplaats

7. NABEHANDELING EN OPVOLGING

Een maand na de operatie kon het paard de kliniek verlaten voor verdere revalidatie thuis. Systemische ondersteuning door perorale toediening van flunixin meglumine gedoseerd voor 300 kg (1,1 mg/kg, sid, Finadyne 50mg/g) werd gedurende tien dagen verdergezet.

Een follow-up is beschikbaar tot zeven maanden na operatie. Een maand na thuiskomst werd het paard opnieuw in het werk gebracht (longeerwerk en bereden stap). Dit verliep probleemloos zonder merkbare problemen van het oog (fig.19.). De mediale ooghoek van het rechteroog bevatte incidenteel een kleine mucusprop.



Fig. 19. Uitzicht van het oog twee maanden na de operatie.

Drie maanden na de operatie werd een visite van de dierenarts afgelegd om een ongerelateerde reden. Hij constateerde bij oftalmologisch onderzoek een witgekleurde cirkel ter hoogte van de oorspronkelijke ulcus van ongeveer 4-5 mm groot. De onregelmatigheid zou te wijten zijn aan het litteken gevormd in het stroma en de milde adhesie van de iris aan de oorspronkelijke ulcusplaats. Dit leidde tot een beperkt verlies van het zicht van het rechteroog. De onregelmatigheid was aan het einde van de follow-up aanwezig (fig.20.).

Gedurende de volledige postoperatieve periode, na het stopzetten van de NSAID, werden er door de eigenaar geen bijkomende symptomen meer waargenomen. Het paard wordt terug bereiden op het gewenste niveau en ondervindt op geen enkele manier nog hinder van het aangetaste oog.



Fig. 20. Uitzicht van het oog zeven maanden na de operatie. Een wit litteken van het stroma blijft aanwezig ter hoogte van de oorspronkelijke ulcusplaats.

DISCUSSIE

De casus beschrijft een initieel oppervlakkige, niet-infectieuze ulcus van een tienjarig warmbloedpaard, die steeds dieper uitbreidde ten gevolge van een secundaire infectie, niettegenstaande de staalnames voor bacteriologisch en mycologisch onderzoek steeds negatief waren. In de literatuur worden de meeste infecties van ulcera veroorzaakt door *Streptococcus* (43,9%), *Staphylococcus* (24,2%) en *Pseudomonas* (13,8%) species, maar in 15,7% van de gevallen kan geen etiologisch agens geïsoleerd worden (Gilger, 2011).

De initiële therapie voorgeschreven door de behandelende dierenarts bestond in deze casus uit een topicale toediening van een breed spectrum antibioticum en een gram negatief spectrum antibioticum. Door het verergeren van de symptomen schakelde de behandelde dierenarts over op een topicale behandeling met oxofloxacin, een gram negatief spectrum antibioticum en een NSAID. In de literatuur wordt gewezen op het belang van het onmiddellijk starten van een agressieve topicale breed spectrum behandeling. Nadien kan op basis van cultuur en gevoeligheidstesten een gepast antibioticum gekozen worden (Gilger, 2011). Dit laatste was echter niet het geval bij deze patiënt. Aangezien resistentie gemeld is bij zowel *Streptococcus* als *Pseudomonas* species kan dit een mogelijke reden zijn waarom de infectie niet gecontroleerd werd. Ook wordt een vroege systemische behandeling aanbevolen met een antibioticum dat een goede penetratie in het oogvocht heeft, samen met de systemische toediening van een NSAID en een therapeutisch mydriaticum bij het optreden van een axoneel geïnduceerde uveïtis (Gilger, 2011). Ook deze behandeling werd niet toegediend aan de patiënt bij de aanvang van de symptomen.

Een week na doorverwijzing naar de faculteit werd een diepere evolutie van de ulcus vastgesteld. Een empirische behandeling met systemisch toegediend doxycycline werd daarop gestart. Dit antibioticum werd verkozen omwille van zijn goede penetratie in het oogvocht (Baker et al., 2008). Verder werd een topicale therapie gestart door de toediening van acetylcysteïne en autoloog serum, die een bron vormen van anti-proteasen en zo de destructie van corneaal weefsel door proteasen kunnen afremmen. Een topicaal antibioticum werd niet aangewend omwille van de negatieve uitslagen van bacteriologisch en mycologisch onderzoek. In de literatuur wordt er echter gewezen op het belang van een agressieve lokale en systemische behandeling bij het vermoeden van een bacteriële keratitis. Een meer intensieve antibiotica behandeling bij de start van de ulcus had mogelijks de evolutie naar een melting ulcus kunnen vermijden. Chloramfenicol en tobramycine worden hiervoor frequent aangewend omwille van hun lage epitheliotoxiciteit en dienen vier tot zes maal per dag topicaal toegediend te worden (Robinson en Sprayberry., 2009).

De reden van de negatieve uitslagen voor bacteriologisch en mycologisch onderzoek kan gelegen zijn in de staalname. Bij deze patiënt werd onder steriele omstandigheden een Dacron swab ter hoogte van de ulcus genomen en op gepaste wijze geïncubeerd. In de literatuur wordt ook de staalname voor cytologie met behulp van een Kimura spatel of het stompe uiteinde van een steriel scalpel beschreven. Hierbij dient vooraf een topicale anesthesie toegediend te worden waarna met behulp

van de spatel of scalpel ter hoogte van de rand van de ulcus een klein afkrabsel genomen wordt (Gilger, 2011). De aanwezigheid van een suppuratief infiltraat bij microscopisch onderzoek is erg suggestief voor een infectieuze aandoening. In dit geval liet het temperament van het paard het nemen van een afkrabsel niet toe en beperkte men zich tot de staalname met behulp van een swab. Tijdens de operatie werd wel het geprolabeerde irisweefsel opgestuurd voor bacteriologisch en mycologisch onderzoek. Het negatief blijven van dit staal kan verklaard worden door de voorafgaande therapie met zowel topicale als systemische therapie die een efficiënte cultuurgroei van de micro-organismen zou kunnen verhinderen.

In de literatuur wordt het snel evoluerende aspect van een melting ulcus sterk benadrukt, wat zich ook bij deze patiënt voordeed. Er werd een onverwacht doorbreken van de ulcus in de voorste oogkamer geconstateerd waardoor een spoedoperatie noodzakelijk werd. De drie mogelijke greffes gebruikt voor het sluiten van het defect bestaan uit een allolog amnionmembraan, een conjunctivale greffe of een corneale greffe (Ollivier, 2005). Het gebruik van een amnionmembraan werd hier verkozen omwille van het kleinere litteken dat hierbij ontstaat in vergelijking met een conjunctivale greffe, zoals ook Lassaline et al. (2005) benadrukken.

Een synechia anterior werd vastgesteld twee weken na de operatie. Dit was gerelateerd aan de irisprolaps die optrad bij de perforatie van de voorste oogkamer. Peroperatief werd een iridectomie uitgevoerd om het geprolabeerde weefsel te verwijderen maar verdere maatregelen werden niet ondernomen. Brooks (2008) raadt echter aan om peroperatief een viscoelastische oplossing, zoals hyaluronzuur, in de voorste oogkamer te injecteren. Hierbij wordt de vorm van de voorste oogkamer hersteld en zal de iris naar achter verplaatst worden waardoor de kans op het optreden van synechia anterior verkleind wordt. Bij het vaststellen van de aandoening in deze casus werd wel onmiddellijk topicaal atropine en fenylefrine toegediend. Deze combinatie induceert een sterke mydriasis waarbij de iris gescheiden kan worden van het corneaal weefsel. Bij deze patiënt bleek de toediening ervan tevergeefs te zijn en de synechia anterior persisteerde.

Ondanks de aanwezigheid van een permanent litteken ter hoogte van de oorspronkelijke ulcusplaats en de aanwezigheid van een synechia anterior kan het paard terug voor zijn oorspronkelijke doeleinden gebruikt worden. Een lichte beperking van het zicht werd vooropgesteld maar bleek bij navolging van de patiënt minimaal te zijn.

LITERATUURLIJST

1. Baker A., Plummer C., Szabo N.J., Barrie K.P., Brooks D.E. (2008). Doxycycline levels in preocular tear film of horses following oral administration. *Veterinary Ophthalmology* 11, 381-385.
2. Barros P.S.M., Saftale A.M.V., Godoy C.A., Souza M.S.B., Barros L.F.M., Brooks D.E. (2005). Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. *Veterinary Ophthalmology* 8, 189-192.
3. Brooks D.E. (2002). Equine ophthalmology. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP 48, 300-313.
4. Brooks D.E. (2008). Complications of ophthalmic surgery in the horse. *Veterinary Clinic of North American Equine Practice* 24, 697-734.
5. Budras K., Sack W.O. en Röck S. (2009). Anatomy of the horse. Fifth edition. Schlütersche, Hannover, p.42.
6. Chmielewski N.T., Brooks D.E., Smith P.J. Hendrix D.V., Whittaker C., Gelatt K.N. (1997). Visual outcome and ocular survival following iris prolapse in the horse: a review of 32 cases. *Equine Veterinary Journal* 29, 31-39.
7. Culter T.J. (2004). Corneal epithelial disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 20, 319-343.
8. Denis H.M. (2004). Equine corneal surgery and transplantation. *Veterinary clinics of north america: Equine Practice* 20, 361-380.
9. Francois J. and Rijsselaere M. (1974). Conicosteroids and ocular mycosis: Experimental study. *Annals of Ophthalmology* 6, 207-217.
10. Geerling G. Jousen A.M., Daniels J.T., Mulholland B., Khaw P.T., Dart J.K. (1999). Matrix metalloproteinases in sterile corneal melts. *Annals of the New York Academy of Sciences* 878, 571-574.
11. Gelatt N.K, Gilger B.C, Kern J.M. (2013). *Veterinary Ophthalmology*. Fifth edition. John Willey & Sons, Oxford, p.39-170; p.1581.
12. Gilger B.C. (2011). *Equine ophthalmology*. Second edition. Saunders Elsevier, Missouri, p. 181-266.
13. Gris O., Wolley-Dod C., Güell J.L., Tresserra F., Lerma E., Corcostegui B., Adán A. (2002). Histologic findings after amnion membrane graft in the human cornea. *Ophthalmology* 109, 508-512.
14. Hibbets K., Hines B. en Williams D. (1999). An overview of protease inhibitors. *Journal of Veterinary International Medicine* 13, 302-308.
15. Kim J.S., Kim J.C., Hahn T.W., Park W.C. (2001). Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea* 20, 720-726.
16. Kruse F.E., Rohrschneider K., Volcker H.E. (1999). Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* 106, 1504-1510.

17. Lassaline M.E., Brooks D.E., Ollivier F.J., Komaromy A.M., Kallberg M.E., Gelatt K.N. (2005). Equine amniotic membrane transplantation for corneal ulceration and keratomalacia in three horses. *Veterinary ophthalmology* 8, 311-317.
18. Nautscher N., Bauer A., Steffl M., Amselgruber W.M. (2015). Comparative morphological evaluation of domestic animal cornea. *Veterinary ophthalmology* DOI: 10.1111/vop.12298
19. Michau T., Schwabenton B., Davidson M.G., Gilger B.C. (2003). Superficial, nonhealing corneal ulcers in horses: 23 cases (1989–2003). *Veterinary ophthalmology* 6, 291–297.
20. Brunott B., Boeve M., Velden M. (2007). Grid keratotomy as a treatment for superficial nonhealing corneal ulcers in 10 horses. *Veterinary ophthalmology* 10, 162–167.
21. Estrada R.D., Penagos S., Viera E., Paula A.A., Maria P.A (2013). Melting ulcer in a colt: clinical management and evolution. *Revista colombiana de ciencias pecuarias* 26, 31-36.
22. Franck J.O. (2005). Medical and Surgical Management of Melting Corneal Ulcers Exhibiting Hyperproteinase Activity in the Horse. *Clinical techniques in equine practice* 4, 50-71.
23. Matthews A.G. (2004). Cornea. In: Barnett K.C., Crispin S.M., Lavach J.D., et al. (Editors) *Equine Ophthalmology*, 2nd edition, Elsevier Saunders, London, p. 107-148.
24. Plummer C.E. (2009). The use of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: a review and series of 58 equine clinical cases (2002-2008). *Veterinary Ophthalmology* 12, 17-24.
25. Ollivier F.J. (2005). Medical and surgical management of melting corneal ulcers exhibiting hyperproteinase activity in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, 50-71.
26. Ollivier F.J., Gilger B.C., Barrie K.P., Kallberg M.E., Plummer C.E., O'Reilly S., Gelatt K.N., Brooks D.E. (2007). Proteinases of the cornea and precorneal tear film. *Veterinary ophthalmology* 10, 199-206.
27. Robinson N.E. en Sprayberry K.A. (2009). *Current therapy in equine medicine*. Sixth edition. Saunders Elsevier, Missouri, p.650-651.
28. Schoster J.V.(?). Complicated corneal ulcers. Internetreferentie: http://cal.vet.upenn.edu/projects/ophthalmology/ophthalmo_files/Tools/ComplicatedUlcers.pdf (Geconsulteerd op donderdag 14 april 2016).
29. Stick J.A. (2012). Eye and adnexa. In: Auer J.A. en Stick J.A. (Editors) *Equine surgery*, 4th edition, Elsevier Saunders, Missouri, p. 728-804.
30. Strubbe D.T., Brooks D.E., Schultz G.S., Willis-Goulet H., Gelatt K.N., Andrew S.E., Kallberg M.E., MacKay E.O., Collante W.R. (2000). Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology* 3, 111-120.
31. Wilkie D.A. en Whittaker C. (1997). Surgery of the cornea. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 27, 1067-1105.
32. Williams L.B. en Pinard C.L. (2013). Corneal ulcers in horses. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. Internetreferentie: www.vetlearn.com (geconsulteerd op 15 maart 2016).