

Dysautonomie bij de hond

LIESBET M.J. VUERSTAЕК¹, GUY C.M. GRINWIS², NIKLAS P. BERGKNUT³ EN PAUL J.J. MANDIGERS⁴

Samenvatting

Een zes jaar oude gecastreerde vrouwelijke Labrador retriever werd in de Universiteitsklinik aangeboden met klachten die reeds tien dagen speelden. Deze klachten bestonden uit sloomheid, verminderde eetlust, braken, diarree en pollakisurie. Op het moment van verwijzing waren de klinische verschijnselen depressie, anorexia, braken, diarree, afwezigheid van anusreflex, tenesmus, dysurie, verminderde traanproductie, afwezigheid van pupilreflexen, mydriasis, beiderzijdse protrusie van het derde ooglid, enophthalmus en droge slijmvliezen. Het bloedonderzoek leverde geen afwijkingen op. Röntgendiagnostiek van het abdomen bracht slechts een vergrote milt aan het licht. Op dat moment wees het klinisch beeld op een autonome dysfunctie. Het vermoeden van autonome dysfunctie werd ondersteund met de positieve pilocarpine oogtest en een subnormale Schimmer 'tear test'. Daar er geen klinische verbetering optrad, moest helaas gekozen worden voor euthanasie. De diagnose dysautonomie werd

nadien bevestigd aan de hand van histopathologisch onderzoek.

Deze 'case report' beschrijft de klinische en pathologische bevindingen van de neurologische aandoening en welke diagnostische testen beschikbaar zijn om deze aandoening te kunnen aantonen.

Anamnese

Een zes jaar oude gecastreerde vrouwelijke Labrador retriever (33,1 kilogram), werd aangeboden met een progressief verloopend klinisch beeld van sloomheid, verminderde eetlust, braken, diarree en kleine beetjes plassen. De symptomen waren reeds tien dagen aanwezig. Volgens de eigenaar had de hond geen mogelijkheid gehad voorwerpen, vloeistoffen, kadavers, of excreta van andere dieren tot zich te nemen. De vaccinatiestatus en ontworming waren in orde. Er was sprake van een zogenaamde buitenland-anamnese (Duitsland).

Algemene indruk

De hond was sloom, maar wel in staat zelfstandig te lopen. De Body Condition Score was 3/5. Opvallend was de 'droevige' gelaatsuitdrukking van de hond.

Algemeen onderzoek

Tijdens het rectaal opmeten van de lichaamstemperatuur viel op dat de anus openstond en de anusreflex afwezig was. De conjunctivae en mondslijmvliezen (CRT=1) waren roze, maar droog.

Respiratieonderzoek

Er was een in- en expiratoire nasale stridor aanwezig. De neusspiegel vertoonde crustae.

Neurologisch onderzoek

De kniepees- en de M. extensor carpi radialis-reflexen waren beiderzijds versterkt aanwezig, terwijl de anusreflex afwezig was.

- 1 L.M.J. Vuerstaek DVM. Dierenarts & Bioloog (MSc.). Destijds student Diergeneeskunde.
- 2 G.C.M. Grinwis, DVM, PhD. Veterinair Pathologisch Diagnostisch Centrum, departement Pathobiologie, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht.
- 3 N.P. Bergknut DVM, PhD. Afdeling Neurologie, departement Geneeskunde voor Gezelschapsdieren Universiteit Utrecht.
- 4 P.J.J. Mandigers DVM, PhD, DipECVN. Dierenarts-specialist Interne Geneeskunde & Neurologie. Hoofd afdeling neurologie departement Geneeskunde voor Gezelschapsdieren Universiteit Utrecht & V.S.C. "De Wagenrenk" (p.j.j.mandigers@uu.nl).

Oogonderzoek

De visus van de hond was intact. Beiderzijds was er aanwezigheid van mydriasis, enophthalmus en protrusie van het derde ooglid. De directe en consensuele pupilreflexen waren beiderzijds afwezig. Schimmer tear test bedroeg beiderzijds 12 millimeter na één minuut (referentiewaarde 15 tot 20 mm).

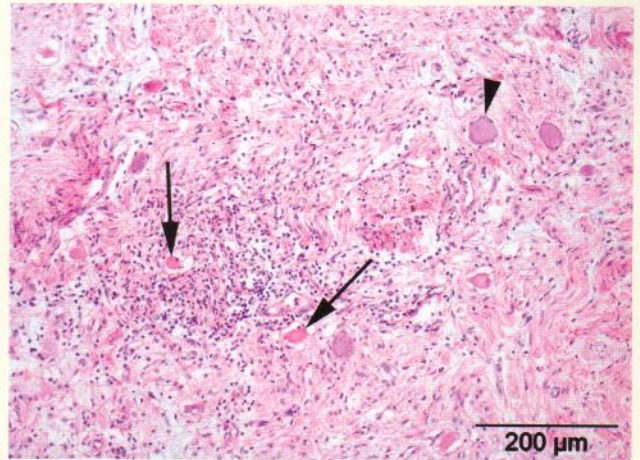
Probleemlijst

- afwezigheid van anusreflex;
- verminderde traanproductie;
- afwezigheid van pupilreflexen;
- mydriasis;
- protrusie van de membrana nictans;
- enophthalmus;
- droge slijmvliezen;
- versterkte M. extensor carpi radialis-reflexen;
- versterkte kniepeesreflexen;
- tenesmus;
- dysurie;
- in- en expiratoire nasale stridor;
- anorexie;
- braken;
- diarree.

Differentiële diagnose

Er waren meerdere aanwijzingen voor een uitval van delen van het parasymphatisch zenuwstelsel: de mydriasis (N. oculomotorius (N III)), verminderde traanproductie (N. lacrimalis (N VII)), droge slijmvliezen (N VII), afwezige anusreflex (N. pudendus). De vermelde enophthalmus en protrusie van de membrana nictans wijst op uitval van de sympathicus. De differentiële diagnose van afwezige pupilreflexen is uitgebreider daar het, naast de parasymphatische N. oculomotorius de N. opticus kan zijn (N II) en het betreffende kerngebied nucleus geniculatus laterale. Bij deze twee laatste lokalities is er echter een verminderde of afwezige visus. Dat had deze hond niet en deze zojuist vermelde klinische beelden zijn allen dus suggestief voor een uitval van het autonome zenuwstelsel. Een dergelijke uitval kan ook de tenesmus, dysurie, het braken en de diarree verklaren, hoewel deze ziektebeelden een bredere differentiële diagnose kennen (4).

De versterkte M. extensor carpi radialis-reflex en versterkte kniepeesreflex wijzen in principe op of een uitval van de inhiberende medulaire reticulospinale baan (deze loopt vanaf de hersenstam door het ruggenmerg) of kunnen een zogenaamde pseudohyperreflexie betreffen wanneer de contralaterale spiergroepen minder spanning hebben.



Figuur 1. Overzicht van het voorste mesenteriale ganglion. Slechts een klein aantal neuronen is zichtbaar, waarvan enkele duidelijk verschrompeld zijn, het cytoplasma eosinofiel is en er is centraal chromatolysis (pijltje). Twee neuronen met een normaal patroon van de substantie van Nissl zijn zichtbaar. Links is een matig lymfocytair infiltraat zichtbaar. H&E kleuring.

Ten tijde van de opname werden als mogelijke differentiële diagnoses daarom geopperd:

- Dysautonomie;
- Toxische neuropathie (anti-cholinergica, organofosfaten, zware metalen, organische solventen);
- Protozair polyradiculoneuritis (*Erlichia/Babesia/Anaplasma/Neospora caninum/Toxoplasma gondii*).

Aanvullende diagnostiek

- bloedonderzoek;
- fecesonderzoek;
- urineonderzoek;
- röntgendiagnostiek;
- echografisch onderzoek abdomen;
- bloeddrukmeting (Doppler).

Resultaten

Er werden geen afwijkingen gevonden in het klinisch, chemisch en hematologisch bloedonderzoek. Zowel uit de serum anti-lichaamtiterbepaling als het fecesonderzoek kon men concluderen dat er geen sprake was van protozoa en/of parasieten. Het urineonderzoek na cystocentese leverde basische urine (pH=8) op met enig blaasgruis. Er werd een röntgenopname van thorax en abdomen gemaakt om na te gaan of sprake was van een mega-oesophagus of corpora aliena die het braken zouden kunnen verklaren. De röntgendiagnostiek leverde geen afwijkende beelden op. Echo-onderzoek van het abdomen toonde splenomegalie met een heterogeen beeld. Er was geen beeld van ileus. In de

blaas was urinair sediment en een kleine calculus zichtbaar. Cytologisch onderzoek van de vergrote milt bracht een reactieve hyperplasie aan het licht.

Gezien de reeds geopperde DD werd een pilocarpine oogtest uitgevoerd. Hierbij werden er twee druppels 0,1 procent pilocarpine-oplossing (1% pilocarpine verdund in fysiologische oplossing) in het linkeroog gedruppeld. Na zestig minuten reageerde de patiënt met een pupilconstrictie op de pilocarpinetest. In het rechteroog werden twee druppels 1 procent pilocarpine gedruppeld. Reeds na dertig minuten trad een pupilconstrictie op die vergelijkbaar was met het linkeroog. Met behulp van de Dopplermethode werd de bloeddruk gemeten. De systolische bloeddruk bedroeg 120 mm Hg (binnen referentiewaarde).

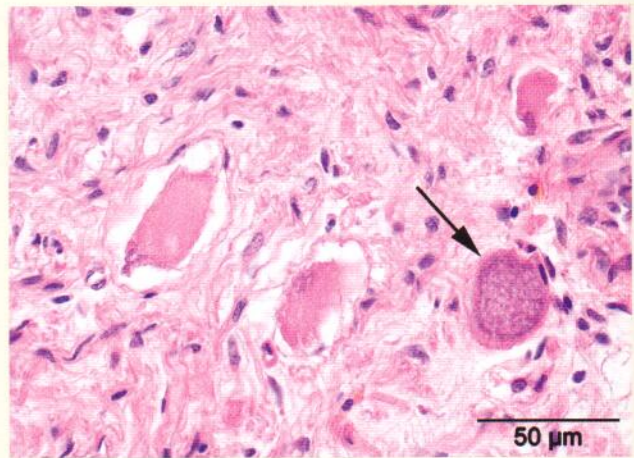
Diagnose

Helaas verbeterde het klinisch beeld niet, ondanks een intensieve verzorging met onder meer intraveneuze vloeistoftherapie, en werd zeventien dagen na het optreden van de eerste verschijnselen tot euthanasie overgegaan. De hond werd na overleg met de eigenaar ter sectie aangeboden. Tijdens sectie was zichtbaar dat de voedingstoestand normaal was. Er was voldoende bespiering en ruime vetreserve aanwezig. Macroscopisch was het derde ooglid duidelijk zichtbaar in de mediale ooghoek. De temporaalspieren vertoonden geringe atrofie. De macroscopie van het hart en de longen vertoonde geen opvallende afwijkingen. Vanwege de neurologische klachten werd ook gericht onderzoek gedaan naar microscopische veranderingen in het (autonome) zenuwstelsel. In het ganglio coeliacum werd chromatolyse en necrose van neuronen gezien. Dit was ook zichtbaar in het ventrale ruggenmerg ter hoogte van C4, C7-T1, T7 en L5 en de plexus van Auerbach in het colon. Deze histologische veranderingen passen bij de reeds klinisch vermoede dysautonomie (9).

Dysautonomie

Dysautonomie wordt gedefinieerd als een idiopathisch, zelden optredende neurodegeneratieve aandoening, die gekenmerkt wordt door chromatolytische degeneratie van neuronen in de autonome ganglia, hetgeen resulteert in een stoornis van het sympathisch en parasympathisch zenuwstelsel (3,5).

De meest voorkomende verschijnselen bij honden met dysautonomie zijn dysurie met een gedilateerde urineblaas, mydriasis met afwezigheid van pupilreflex maar intacte visus, protrusie van het derde ooglid, verminderde speekselproductie, verminderde traanproductie, verminderde



Figuur 2. Een neuron met een normaal aspect van de substantie van Nissl. Links en boven dit neuron is een totaal van drie neuronen zichtbaar met chromatolysis en een toegenomen eosinofiel cytoplasma. H&E kleuring.

anusreflex, braken of regurgiteren, depressie en verminderde eetlust (7). Aan de hand van de klinische verschijnselen en bevindingen uit het lichamelijk onderzoek bij honden met dysautonomie kan de ernst van de autonome zenuw schade worden ingeschat (5). Het klinisch verloop is relatief kort met een gemiddelde duur van veertien dagen. De prognose is helaas somber (5). De definitieve diagnose van dysautonomie wordt gesteld aan de hand van de pathologie. De meest voorkomende macroscopische afwijkingen bij honden met dysautonomie zijn spieratrofie en mega-oesofagus (5,7). Histologisch wordt degeneratie van het autonome zenuwstelsel aangetroffen (7). In de meeste neuronen is het cytoplasma hypereosinofiel en ontbreekt de Nissl-substantie deels of volledig, hetgeen chromatolyse wordt genoemd (5). Hoewel de etiologie van dysautonomie bij honden vooralsnog niet bekend is, wordt gedacht aan een infectieuze (7), toxische en immuungemedieerde oorzaak (5) of wordt de dysautonomie gezien als idiopathisch (5). Dysautonomie wordt zowel in stedelijke regio's gezien (9) als in landelijke gebieden (2). Studies tonen aan dat de Labrador retriever een gepredisponeerd ras is (2,5,7). De mediane leeftijd waarbij de diagnose gesteld wordt, is veertien maanden met een spreiding van acht weken tot tien jaar (7). Er is geen sekseverschil in de incidentie van dysautonomie.

Discussie

De beschreven patiënt is een Labrador retriever, wat volgens eerdere studies een gepredisponeerd ras is (2,5,7), en die vertoonde een aantal symptomen die kenmerkend zijn voor de aandoening dysautonomie. Deze zijn depressie,

anorexie, protrusie van het derde ooglid, bilaterale afwezigheid van de pupilreflex, bilaterale mydriasis, verminderde traanproductie, afwezigheid van anusreflex, droge mondslijmvliezen, tenesmus, anorexie, braken, diarree, en dysurie (2,3,5,6,7,9,11). Er bestaan enkele diagnostische testen om de verdenking op dysautonomie te onderbouwen. Zo is bij honden met dysautonomie dikwijls sprake van een verminderde traanproductie, hetgeen bij de hier beschreven patiënt met de Schimmer 'tear test' werd bevestigd (5). Een andere methode om verstoring van de functie van het autonome zenuwstelsel te controleren, is de pilocarpine oogtest (1,5-10). Volgens O'Brien en Johnson (2002) is dit de beste ante-mortem test om het vermoeden dysautonomie te onderbouwen (10). Degeneratie van het postganglionair neuron als gevolg van dysautonomie resulteert in overgevoeligheid van de gedenerveerde irisspier voor cholinerge medicatie (9). Volgens O'Brien en Johnson (2002) zou er door één of twee druppels van een 0,05 of 0,1 procent verdunde pilocarpineoplossing in het oog te druppelen binnen 45 minuten een constrictie van de pupil optreden bij honden die lijden aan dysautonomie. Gezonde honden kunnen ook reageren met een pupilconstrictie, maar deze treedt pas na 45 tot 60 minuten op (10). In de literatuur is echter niets bekend over de sensitiviteit en specificiteit van deze test (2,7,11).

Onze patiënt gaf bij de pilocarpineoogtest met 1 procent onverdunde pilocarpine in het rechteroog reeds na 30 minuten een pupilconstrictie, die vergelijkbaar was met de constrictie van het linkeroog na 60 minuten. We mogen dus concluderen dat onze patiënt positief reageerde op de pilocarpinetest, hetgeen betekent dat het postganglionair neuron is aangetast.

Onze patiënt had ook beiderzijds mydriasis, hetgeen verklaard kan worden door de schade van de postganglionaire parasymphatische neuronen (7). Volgens Longshore et al. (1996) verandert de bloeddruk bij patiënten met dysautonomie als gevolg van een positieverandering van het lichaam. Deze patiënten zijn ook niet in staat te reageren met vasoconstrictie bij hypotensie of bij excitatie (10). Onze patiënt vertoonde echter tijdens de periode van opname geen bradycardie. De bloeddruk gemeten in liggende positie was normaal. Deze test is weinig sensitief daargezien deze bradycardie optreedt bij slechts 30 procent van de honden met dysautonomie (6). Zoals in de literatuur beschreven is de afwezigheid van een anusreflex ook een algemeen voorkomend verschijnsel bij dysautonomie. Dit wordt veroorzaakt door aantasting van

de parasymphatische neuronen in het sacrale ruggenmerg, welke onderdeel zijn van de reflexboog (2,5-10).

De aantasting van het parasymphatisch zenuwstelsel kunnen de verschijnselen dysurie en diarree verklaren (7), die deze hond niet had. Uitgebreide degeneratie en verval van de neuronen in het ganglion coeliacum en degeneratie en necrose van de neuronen in de plexus van Auerbach bij onze patiënt zorgen voor hypomotiliteit van de darmtractus, die de klacht tenesmus kan verklaren.

Omdat de oorzaak van deze ziekte nog niet is achterhaald, worden patiënten met dysautonomie symptomatisch behandeld (6). Om de dehydratie als gevolg van het braken en de diarree tegen te gaan, wordt vloeistoftherapie toegepast. De blaaslediging kan worden gestimuleerd door betanecholchloride (0,05 mg/kg) subcutaan toe te dienen (5,8,9). Indien dit niet voldoende werkt, kan de blaas aanvullend manueel regelmatig worden geledigd. Verder kan medicatie worden toegediend tegen het braken en de diarree. Indien sprake is van een aspiratiepneumonie kan aanvullend nog een antibioticum worden gegeven (7).

De patiënt in deze casus werd tijdens de opname behandeld door middel van vloeistoftherapie. Daarnaast werd een therapie gestart met ranitidine^I, metoclopramide^{II} tegen braken en misselijkheid. In afwachting van het resultaat van de serumantilichaamtiterbepaling met de verdenking op protozoa werd antibioticum (doxycycline^{III}) toegediend. Dit helaas zonder enig resultaat.

Honden met dysautonomie hebben een sombere prognose. De mortaliteit ligt tussen 90 tot 92 procent, gemiddeld 14 dagen na het optreden van de eerste klinische verschijnselen (2,7,9). Een uitzondering hierop vormen de patiënten met een milde vorm van dysurie en zonder gastro-intestinale verschijnselen (5).

Kijk op de TvD-website voor de Engelse samenvatting en de literatuurlijst. ●

Voetnoten

- I. Zantac®, Delphi Pharmaceuticals B.V.
- II. Emeprid®, Ceva Sante Animale
- IV. Doxoral®, AST Farma