

Accidentele monensin-intoxicatie bij een hond

Accidental monensin intoxication in a dog

H. De Bosschere, E. Kindermans

MedLab Bruyland – Diergeneeskunde, Beneluxpark 2, B-8500 Kortrijk, Belgium

hendrik.de.bosschere@bruyland.be

SAMENVATTING

Een vijftien maanden oude, mannelijke, gecastreerde labrador retriever werd aangeboden met uitgesproken apathie, bruinrood verkleurde urine, polyurie en polydipsie. Differentiaaldiagnostisch werd initieel aan leptospirose, intoxicatie en acuut nierfalen gedacht. Uit het bloed- en urineonderzoek kon een zeer erge spierbeschadiging afgeleid worden. De eigenaars hadden de hond zien kauwen op een pensbolus met monensin. Monensin-intoxicatie uit zich onder andere in erge myopathie. Dit is een casusbeschrijving van een accidentele monensin-intoxicatie.

ABSTRACT

A fifteen-months-old, male, neutered Labrador retriever was presented with severe apathy, brown-red colored urine, polyuria and polydipsia. Leptospirosis, intoxication and acute kidney injury were initially assumed as possible diagnoses. Blood- and urine analyses revealed severe muscle damage. The owners had seen the dog chewing on a rumen bolus, containing monensin. A monensin intoxication can present as a severe myopathy. This is a case description of an accidental monensin intoxication.

INLEIDING

Monensin is een antibioticum dat behoort tot de gecarboxyleerde polyetherionoforen. Deze stof wordt geproduceerd door *Streptomyces cinnamonensis* en heeft, naast antimicrobiële, ook cocciostatische eigenschappen. Het wordt gebruikt in de veehouderij om de incidentie van periparturiente ketose te verminderen, pensverzuring onder controle te houden en de voederconversie te verbeteren. In de pluimveehouderij wordt het gebruikt als cocciostaticum (Chapman et al., 1980). Intoxicaties zijn beschreven bij verschillende diersoorten, namelijk bij paarden, ratten, geiten, runderen, kippen, konijnen, honden en mensen (Novilla, 1992; Kouyoumdjian et al., 2001; Kart en Bilgili, 2008). In de literatuur zijn accidentele monensin-intoxicaties bij honden zelden beschreven (Wilson, 1980; Chalmers, 1988; Condon en McKenzie, 2002; Bosch et al., 2018). De toxicologische effecten uiteten zich onder de vorm van myopathie, neurologische, nier- en hartdisfuncties (Hazzlet et al., 1992; Chalmers, 1988; Condon en McKenzie, 2002). Mo-

gelijke klinische symptomen bij de hond zijn progressieve zwakte, ataxie, respiratoire klachten tot respiratoir falen, bilaterale mydriasis, hartfalen en myoglobulinurie (Wilson, 1980; Chalmers, 1988; Novilla, 1992; Hazzlet et al., 1992; Kouyoumdjian et al., 2001; Condon en McKenzie, 2002).

CASE REPORT

Anamnese, algemeen onderzoek en analyses

Een vijftien maanden oude, mannelijke, gecastreerde labrador retriever met een correcte vaccinatie-status werd aangeboden bij de dierenarts. De hond was reeds twee dagen suf en had een verminderde eetlust. De eigenaar beschreef ook een doffe blik in de ogen, een versnelde ademhaling, een zeer stijve gang en opvallend bruinrode urine. De drankopname en frequentie van urineren waren beide toegenomen. Bij het lichamelijk onderzoek waren de slijmvliezen roze en licht plakkerig met een normale capillaire vul-

lingstijd. Hartauscultatie gaf een regelmatige hartslag met een frequentie van 160 slagen per minuut, en een goed geslagen pols zonder polsdeficit. Het abdomen was soepel en niet pijnlijk bij palpatie; controle op vrij vocht in de buikholte via de undulatieproef was negatief. De gang was erg stijf maar manipulatie van nek, rug en ledematen leek niet pijnlijk. De lichaamstemperatuur en ademhalingsfrequentie waren normaal. Er werden geen respiratoire klachten vastgesteld.

Differentiaaldiagnostisch werd initieel in de richting van leptospirose gedacht aangezien de hond op een boerderij leefde en contact met ratten zeker mogelijk was. Daarnaast werd aan intoxicatie, acuut nierfalen en pyelonefritis gedacht. In afwachting van het bloed- en urineonderzoek werd de hond gehospitaliseerd en ondersteunend behandeld met infuustherapie, meloxicam (Meloxidyl (1,5 mg/ml meloxicam suspensie, 0,1 mg meloxicam per kg lichaamsgewicht/dag) en doxycycline (Doxybactin, Lelypharma b.v., Lelystad, Nederland, 10 mg doxycycline per kg lichaamsgewicht per dag) gedurende drie dagen.

Bloed en urine werden geanalyseerd (Tabel 1). Het bloedonderzoek toonde de afwezigheid van significante afwijkingen. Het biochemisch onderzoek toonde milde hypoproteïnemie, gedaalde creatinine en natrium (Na), hoge tot zeer hoge aspartaat-amino-transferase (AST), alanine-amino-transferase (ALT), creatine-kinase (CK), C-reactief proteïne (CRP) en troponine I; verder: mild verhoogde alkalische fosfatase (AF), cholesterol en fosfor. Het urineonderzoek toonde een toename van eiwit, erg positieve rbc/hb/myo, maar in het sediment werden slechts heel weinig erythrocyten waargenomen. Dit wijst op de aanwezigheid van hemoglobine of myoglobine in de urine. Aangezien er geen sprake was van anemie en/of hemolyse van het staal (helder serum) en de sterk gestegen spierwaarden in het serum, moet de rode kleur van de urine toegeschreven worden aan myoglobine.

Een toxoplasmose-sneltest (VECHECK Toxo IgG/IgM antibody rapid test cassette, Aksa Medical, Udenhout, Nederland) was negatief voor IgM- en IgG-antistoffen. PCR-analyse van het bloed en de urine voor leptospirose was negatief.

Samengevat werd een erge spierbeschadiging vastgesteld. De eigenaars waren rundveehouders en hadden de hond kort voordien zien kauwen op een pensbolus (Kexxtone®, 32,4 gram monensin als intraruminaal hulpmiddel, Elanco, Utrecht, Nederland), waardoor de diagnose van een accidentele monensin-intoxicatie werd gesteld. Drie dagen na het aanbieden werd de hond verder behandeld met dexamethason-natriumfosfaat-oplossing via injectie (Rapidexon®, 2 mg/ml Dechra, Lille, Frankrijk). Dit werd driemaal herhaald met een interval van 48 uur.

Bij controle na één maand werd een normale ALT en troponine I, minimaal gestegen AST en CK vastgesteld. Er waren geen klinische symptomen meer (Tabel 1).

DISCUSSIE

Accidentele monensin-intoxicatie bij honden kan op twee manieren gebeuren: 1. via met monensin gecontamineerde commerciële voeding (Wilson, 1980) of 2. via monensin-bevattende pensbolussen, zoals in dit geval. Kexxtone (Monensin 32.4g, Elanco) is een pensbolus ter vermindering van het voorkomen van ketose rond het afkalven bij melkkoeien/vaarzen waarvan wordt verwacht dat ze ketose krijgen (www.vetcompendium.be/nl/node/3520) (Figuur 1). Monensin behoort tot de polyetherionoforen, bindt aan de celmembranen van bacteriën en verhindert het transport van voedingsstoffen. Monensin veroorzaakt in de pens een verschuiving in de microbiële populatie met een afname van grampositieve bacteriën. Dit resulteert in een afname van de acetaat- en butyraatproductie en een toename van de propionaatproductie in de pens. Door deze wijziging in de verhouding van vluchtige vetzuren verbetert de efficiëntie van het energiemetabolisme (propionzuur is het meest efficiënt voor de gluconeogenese). Voor de melkkoe rond het afkalven zijn de positieve effecten van monensin onder andere een daling van de hoeveelheid ketonen in het bloed, een verhoging van de hoeveelheid glucose in het serum en een daling van de incidentie van ketose. De bijsluiter van het product vermeld expliciet dat paardachtigen, honden en parelhoenen niet in contact mogen komen met dit geneesmiddel, omdat dit kan leiden tot sterfte bij deze dieren. Monensin kan bij gevoelige personen allergische reacties veroorzaken (www.vetcompendium.be/nl/node/3520).

In toxicologische studies bij honden vertoonden de spieren diffuse degeneratie van de spiervezels en infiltratie van histiocyten in de dwarsgestreepte spieren en diafragma. Myopathie van het hart met degeneratie van de spiervezels en infiltratie van macrofagen werd eveneens beschreven. De spierpathologie is dosisgerelateerd (Gibson et al., 1974; Hazzlet et al., 1992) en veroorzaakt een “rhabdomyolysis-like” syndroom (Kouyoumdjian et al., 2001). Het toxisch mechanis-



Figuur 1. Kexxtonebolus ter illustratie. Bron: <https://www.elanco.nl/products/rundvee-schaap/onze-producten/kexxtone-20>

Tabel 1. Resultaten hematologie en biochemie.

HEMATOLOGIE		Na 1 maand	Referenties	
Erythrocyten	6,05		x 10 ¹² /l	5.5 – 7.5
Hemoglobine	9,67		mmol/l	8.5 – 12.0
Hematocriet	483		ml/l	420 – 540
MCV	79,8		fl	67 – 80
MCH	25,8		fmol	21 – 26
MCHC	32,3		mmol/l	32 – 37
Leucocyten	13,91		x 10 ⁹ /l	6.0 – 12.00
Neutrofielen	11,08		x 10 ⁹ /l	3.2 – 11.8
Lymfocyten	1,81		x 10 ⁹ /l	1.0 – 4.8
Monocyten	0,44		x 10 ⁹ /l	0.05 – 1.24
Eosinofielen	0,57		x 10 ⁹ /l	0.05 – 1.18
Basofielen	0,01		x 10 ⁹ /l	0.05 – 0.1
Trombocyten	169		x 10 ⁹ /l	200 - 400
BIOCHEMIE				
Totaal proteïne	55,8		g/l	58.0 – 75.0
Albumine	32,1		g/l	28 – 38
Ureum	3,65		mmol/l	2.00 – 6.70
Creatinine	42		µmol/l	70 + LG
AST	4682	48	U/l	<40
ALT	1618	57	U/l	<60
Bilirubine totaal	<2,6		µmol/l	<2.6
Bilirubine direct	<2,0		µmol/l	<2.0
Gamma GT	<3		U/l	<15
Alkalische fosfatase	97		U/l	10 – 50
Galzuren	14		µmol/l	<25
CK	258214	259	U/l	<150
Troponine I	310,70	16.00	ng/l	<60
Cholesterol	7,80		mmol/l	2.50 – 6.00
Calcium	2,56		mmol/l	2.10 – 3.00
Fosfor	1,82		mmol/l	0.90 – 1.60
Natrium	146		mmol/l	148 – 152
Kalium	5,1		mmol/l	4.6 – 5.4
Glucose	4,55		mmol/l	4.00 - 6.00
C-Reactieve proteïne	106,5		mg/l	<10
Cortisol	97		nmol/l	50 – 110
URINE				
Glucosurie	Negatief			
Eiwit urine	685		mg/l	<500
Urinstick				
pH urine	6,5			4.5 – 7.5
Acetonurie	Negatief			Negatief
Bilirubine	+			Negatief
rbc/hb/Myo	+++			Negatief
Densiteit	1,023			1.020 – 1.045
URINESEDIMENT				
Bacteriën	Negatief			
Erythrocyten	5			<15/µl
Leucocyten	<3			<25/µl
Epitheelcellen	7			<30/µl
Cylinders	Negatief			Negatief
Kristallen	Negatief			Negatief

me omvat de disruptie van de normale ionen gradiënt in de cellen, gecontroleerd door $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, $\text{Ca}^{++}\text{-Mg}^{++}$ ATPase en $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ counter-transportssystemen. Dit leidt tot abnormale intracellulaire concentraties van deze ionen. Het toxisch effect ontstaat door een natrium- en calciuminflux en vervolgens een cellulaire calciumoverbelasting. Het gevolg is mitochondriale schade, cellulaire energiedepletie, cellyse en uiteindelijk spiernecrose (Kart en Bilgili, 2008). Het toxisch effect van monensin op de hartspier komt door de verplaatsing van natriumionen in de cellen, hetgeen $\text{Na}^+\text{/Ca}^{++}$ -uitwisseling stimuleert en leidt tot een overmatige influx van calcium (Mollenhauer et al., 1990).

AST is een niet-specifieke parameter die een weergave is van lever-, skeletspier- en hartspieraandoeningen. Creatinine-kinase (CK) is meer specifiek voor hart- en skeletspierafwijkingen. Het zegt echter niets over de etiologie van de spieraandoening (Kirk en Bistner, 1975). Beide parameters waren zeer sterk gestegen bij de hond in de huidige casereport, zoals ook beschreven in de literatuur (Wilson, 1980; Condon en McKenzie, 2002; Bosch et al., 2018), waardoor de stijve gang van deze hond met myopathie in verband kan worden gebracht. Myoglobinurie is moeilijk te onderscheiden aangezien de meeste urinestrips een positieve reactie geven bij de aanwezigheid van erythrocyten, hemoglobine en myoglobine (Osborne et al., 1972). In dit geval waren de erg positieve urinestick voor rbc/hb/Myo, de afwezigheid van erythrocyten in het urinesediment, de klinische symptomen en specifieke bloedresultaten indicatief voor myoglobinurie. Een verhoogde troponine I- concentratie is in de diergeneeskunde beschreven bij hartfalen, acute myocardiale schade en trauma onder andere omstandigheden bij runderen en bij de hond (Cummins en Cummins, 1987; Schober et al., 1999; Burgener et al., 2006; Varga et al., 2009; Bosch et al., 2018). Ook in dit geval was er een verhoogde troponine I-concentratie aanwezig. Bij paarden is laattijdige sterfte door monensin-geïnduceerde cardiomyopathie beschreven (Divers et al., 2009; Decloedt et al., 2012). Renale medullaire necrose is ook beschreven bij honden met monensin-intoxicatie (Hazzlet et al., 1992), maar in het voorliggende geval werden geen verhoogde nierwaarden aangetroffen. Een duidelijke verklaring voor de polyurie en -dipsie bij deze hond werd niet gevonden, tenzij een mogelijke acute nierschade - graad 1 (zonder azotemie) of psychogeen. Respiratoire klachten, beschreven zoals bij Bosch et al. (2018) werden bij deze hond niet vastgesteld. Het optreden van respiratoire klachten is waarschijnlijk afhankelijk van de hoeveelheid ingenomen monensin.

Er zijn geen commerciële laboratoriumtesten beschikbaar om monensin in bloed of urine aan te tonen (Bosch et al., 2017).

Differentiaaldiagnostisch moet bij spieraandoeningen gedacht worden aan infectieuze myositis (Toxoplasma, Neospora), immuungemedieerde myositis en

rhabdomyolyse. Eosinofiele myositis wordt vooral bij Duitse herders gezien. Spierbiopten zijn aanbevolen voor differentiatie (Wilson, 1980). In dit geval lag een monensin-intoxicatie aan de basis van de musculaire aandoening. Eén maand na de intoxicatie was de hond klinisch volledig hersteld en vertoonde enkel nog minimaal gestegen AST en CK (Tabel 1).

Er bestaat geen specifieke behandeling of antidoot om de effecten van monensin te behandelen behalve een ondersteunende therapie (symptomatisch, vocht, antibiotica, analgesie en fysiotherapie) (Bosch et al., 2018). Deze hond werd aanvankelijk ondersteunend behandeld met infuus, antibiotica en een NSAID en vervolgens met dexamethasonnatriumfosfaat (Rapindex®). Vaak treedt er echter sterfte op (Wilson, 1980; Condon en McKenzie, 2002). Enkele experimentele studies hebben het effect van calciummodulatoren, selenium en vitamine E-toediening onderzocht bij varkens en runderen met een reductie van de mortaliteit tot gevolg (Van Vleet et al., 1983; Miterna et al., 1988).

Als conclusie kan gesteld worden dat monensin-intoxicatie zeldzaam is bij honden. Er is geen specifieke behandeling beschikbaar. Differentiaaldiagnostisch dient een monensin-intoxicatie in acht te worden genomen bij erge spierzwakte en wanneer het een landbouwbedrijf betreft.

DANKBETUIGING

Dierenarts Gaëlle De Groote wordt bedankt voor het bezorgen van alle klinische informatie omtrent deze case.

REFERENTIES

- Bosch L., Bersenas A. M., Bateman S. (2018). Acute polyneuromyopathy with respiratory failure secondary to monensin intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 28 (1), 62-68.
- Burgener I. A., Kovacevic A., Mauldin G. N., Lombard C. W. (2006). Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20 (2), 277-283.
- Chalmers G. A. (1988). Monensin toxicity in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 29, 459.
- Chapman H. D., Jeffers T. K., Williams R. B. (1980). Forty years of monensin for the control of coccidiosis in poultry. *Poultry Science* 89 (9), 1788-1801.
- Condon F. P., McKenzie R. A. (2002). Fatal monensin toxicity in a dog after chewing a bovine intra-ruminal slow-release device. *Australian Veterinary Practice* 32, 179-180.
- Cummins B., Cummins P. (1987). Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 19 (10), 999-1010.
- Decloedt A., Verheyen T., De Clercq D., Sys S., Vercaute-

- ren G., Ducatelle R., Delahaut P., Van Loon G. (2012). Acute and long-term cardiomyopathy and delayed neurotoxicity after accidental lasalocid poisoning in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (4), 1005-1011.
- Divers T. J., Kraus M. S., Jesty S. A., Miller A. D., Mohammed H. O., Gelzer A. R. M., Mitchell L. M., Soderholm V. L., Ducharme N. G. (2009). Clinical findings and serum cardiac troponin I concentrations in horses after intragastric administration of sodium monensin. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 21, 338-343.
- Gibson W. R., Koenig G. R., Marroquin F., Young S. S. (1974). Safety studies with monensin premix in the dog. *Toxicology Division, Lilly Research Laboratories*.
- Hazzlet M. J., Houston D. M., Maxie G. M., van Dreumel T., Ramsey J. (1992). Monensin/roxarsone contaminated dog food associated with myodegeneration and renal medullary necrosis in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 33, 749-751.
- Kart A., Bilgili A. (2008). Ionophore antibiotics: toxicity, mode of action and neurotoxic aspect of carboxylic ionophores. *Journal of Animal Veterinary Advances* 7 (6), 748-751.
- Kirk R. W., Bistner S. I. (1974). *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*. 2nd ed., W. B. Saunders, Toronto, p. 517.
- Kouyoumdjian J. A., Morita M., Sato A. K. (2001) Fatal rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin®) toxicity: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 59, 596-598.
- Mollenhauer H. H., Morré D. J. Rowe L. D. (1990). Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta* 1031 (2), 225-246.
- Novilla M. N. (1992). The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores. *Veterinary and Human Toxicology* 34, 66-70.
- Osborne C. A., Low D. G., Finco D. R. (1972). Laboratory findings in diseases of the urinary system. In: Osborne C. A., Low D. G., Finco D. R. (editors). *Canine and Feline Urology*. W. B. Saunders, Toronto, pp. 49-50.
- Miterna E. S., Sangiah S., Martin T. (1988). Effects of some calcium modulators on monensin toxicity. *Veterinary and Human Toxicology* 30(5), 409-413.
- Schober K. E., Kirbach B., Oechtering G. (1999). Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *Journal of Veterinary Cardiology* 1 (2), 17-25.
- Varga A., Schober K. E., Holloman C. H., Stromberg P. C., Lakritz J., Rings D. M. (2009). Correlation of serum cardiac troponin I and myocardial damage in cattle with monensin toxicosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23 (5), 1108-1116.
- Van Vleet J. F., Amstutz H. E., Weirich W. E., Rebar A. H., Ferrans W. J. (1983). Acute monensin toxicosis in swine: effect of graded doses of monensin and protection of swine by pretreatment with selenium-vitamin E. *American Journal of Veterinary Research* 44 (8), 1460-1468.
- Wilson J. S. (1980). Toxic myopathy in a dog associated with the presence of monensin in dry food. *Canadian Veterinary Journal* 21 (1), 30-31.



© 2022 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of

the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Oproep

Vragen uit de dierenartsenpraktijk

De vraag- en antwoordrubriek behandelt reeds lang probleem- en vraagstellingen waarmee de dierenarts-practicus te maken krijgt. Het is een graag gelezen rubriek en om haar succes staande te houden, zijn wij immer op zoek naar vragen die oprijzen tijdens de praktijk.

Indien u met een dergelijk probleem of vraag geconfronteerd werd/wordt, dan kunt u ze te allen tijde doorsturen naar nadia.eeckhout@ugent.be Ze worden door een expert (Faculteit Diergeneeskunde of elders) van een deskundig antwoord voorzien dat samen met de vraag in het tijdschrift gepubliceerd wordt.