

## Myeloproliferatieve ziekten bij kleine huisdieren

B. Van Olmen, D. Paepe, S. Daminet

Vakgroep Geneeskunde en klinische Biologie van de kleine Huisdieren

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent

Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

benvanolgen@hotmail.com

### SAMENVATTING

Myeloproliferatieve ziekten of het myeloproliferatief syndroom (MPS) zijn zeldzame aandoeningen die ontstaan door tumorale ontaarding van myeloïde precursorcellen in het beenmerg. Dit in tegenstelling tot de lymfoproliferatieve ziekten die ontstaan uit lymfoïde precursorcellen. Bij honden zijn geen duidelijke etiologische factoren voor MPS bekend, terwijl infectie door het leukemievirus een belangrijke rol speelt bij katten. MPS wordt onderverdeeld in acute myeloïde leukemie (AML), chronische myeloïde leukemie (CML) en het myelodysplastisch syndroom (MDS). Voor de verdere classificatie baseert men zich tegenwoordig in de diergeneeskunde vooral op de humane criteria, voorgesteld door de 'French-American-British Cooperative Group'. De symptomen van MPS zijn niet pathognomonisch en zijn het gevolg van begeleidende cytopenie(ën). De diagnose van MPS gebeurt op basis van de uitsluiting van andere differentiaaldiagnosen en de cytomorfologische evaluatie van bloed- en beenmergstalen, eventueel aangevuld met immunohistochemie en immunofenotypering. De behandeling van MPS bestaat uit een symptomatische therapie al dan niet gecombineerd met chemotherapie. De prognose van AML is zeer slecht terwijl het verloop van CML en MDS meer chronisch is met een gereserveerde prognose.

### INLEIDING

Myeloproliferatieve ziekten bij gezelschapsdieren zijn een reeks zeldzame entiteiten die behoren tot het myeloproliferatief syndroom. Deze beenmergaandoeningen worden het meest gediagnosticeerd bij honden en katten en slechts zeer zelden bij andere huisdieren (Jain *et al.*, 1991). Tot voor kort was de classificatie van MPS problematisch en onoverzichtelijk, onder andere door het gebruik van meerdere benamingen voor één entiteit (Jain *et al.*, 1991). Tegenwoordig worden criteria, voorgesteld voor de humane geneeskunde door de 'French-American-British (FAB) Cooperative Group' en aangepast door de 'animal leukemia study group', algemeen aanvaard en gebruikt in de diergeneeskunde (Weiss, 2003). In de humane geneeskunde zijn recentelijk nog verdere aanpassingen gebeurd (McManus, 2005).

Ook de diagnose en behandeling zijn een hele uitdaging voor de clinicus. Omwille van de vage en specifieke symptomen en het ontbreken van pathognomonische afwijkingen op het klinisch en het bloedonderzoek worden deze aandoeningen vermoedelijk ondergediagnosticeerd. De differentiatie tussen myeloïde en lymfoïde aandoeningen en tussen verschillende myeloproliferatieve ziekten is noodzakelijk voor het instellen van een geschikte therapie en het bepalen van een accurate prognose. Daarvoor zijn meer gespecialiseerde testen nodig die vaak alleen mogelijk zijn in academische omstandigheden. Voor de behandeling wordt meestal beroep gedaan op chemotherapie en een ondersteunende behandeling met meestal teleurstellende resultaten (Young, 1985).

Het doel van dit artikel is om via een literatuur-

studie de verschillende aspecten van deze zeldzame ziekten zo duidelijk mogelijk weer te geven, met aandacht voor de recente evoluties. De etiologie van de myeloproliferatieve ziekten wordt kort besproken waarna de classificatie nauwkeurig wordt belicht om eventuele verwarring op het vlak van terminologie op te helderen. De bespreking van de meest typische klinische symptomen en laboratoriumafwijkingen en van de tegenwoordig gebruikte diagnostische testen kan de clinicus helpen in het herkennen van deze ziekten. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de gebruikte behandelingen en de prognose van de verschillende ziekten.

### ETIOLOGIE

In de humane geneeskunde wordt algemeen aangenomen dat myeloproliferatieve ziekten primaire neoplastische aandoeningen zijn van hematologische stamcellen en gekenmerkt worden door (mono)klonaliteit. Dit betekent dat het om neoplasie van een pluripotente stamcel gaat, hoewel dikwijls maar één cellijn is aangetast (Harvey, 1981). Het ontstaan van MPS is een meerstaps gebeuren, waarbij verschillende etiologische agentia een rol kunnen spelen (Evans en Gorman, 1987a). Naast genetische vatbaarheid kunnen chemicaliën (bijvoorbeeld een eerdere chemotherapie), ioniserende en elektromagnetische straling en virussen oorzaak zijn van MPS.

Net zoals in de humane geneeskunde zijn zowel genetische als omgevingsfactoren mogelijke oorzaken van MPS bij gezelschapsdieren (Evans en Gorman, 1987a). Bij de kat is bewezen dat het 'feliene leukemie virus' (FeLV) de oorzaak is van vele geval-

len van MPS (Evans en Gorman, 1987a). FeLV, een oncogene retrovirus, is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de hogere prevalentie van MPS bij katten dan bij honden (Harvey, 1981). De etiologie van MPS bij honden is veel minder duidelijk. Ook hier zijn genetische vatbaarheid, somatische mutaties, virussen en immunosuppressie de meest waarschijnlijke oorzaken. Er zijn echter nog geen sluitende bewijzen (Harvey, 1981; Evans en Gorman, 1987a).

## CLASSIFICATIE

### Historiek en terminologie

De term 'myeloproliferatieve ziekten' werd in 1951 in de humane geneeskunde ingevoerd en groepeerde een aantal aandoeningen van beenmergcellen, die voordien als aparte entiteiten werden aanzien (Harvey, 1981). Meloproliferatieve ziekten worden gekenmerkt door proliferatie van één, meerdere of alle beenmergcellijnen, namelijk de granulocyttaire, monocyttaire, erythrocytaire en megakaryocyttaire cellijnen (Evans en Gorman, 1987a). Om verschillende redenen (frequent simultane aantasting van meerdere cellijnen, mogelijke evolutie naar andere celtypes en de pluripotente stamcel als gemeenschappelijke afstamming van verschillende beenmergcellijnen) zijn de vroegere aparte entiteiten gegroepeerd onder de term myeloproliferatief syndroom. (Harvey, 1981). De myeloproliferatieve ziekten omvatten dus enkel abnormaliteiten uitgaande van myelopoëtische cellen terwijl de neoplasieën uitgaande van lymfopoëtische cellen worden omschreven als lymfoproliferatieve ziekten.

Als gezamenlijke naam voor myelo- en lymfoproliferatieve ziekten wordt de term 'leukemie' gebruikt (Andrews, 2000). Ook de termen 'aleukemie' en 'preleukemie' worden regelmatig gebruikt (Harvey, 1981). Aleukemie duidt op een dominante aanwezigheid van abnormale cellen in het beenmerg maar zonder suppressie van andere cellijnen of vrijstelling van neoplastische cellen in de bloedbaan. Dit wordt ook 'smeulende leukemie' genoemd, hoewel deze vorm van leukemie toch zeer snel kan evolueren. Preleukemie is een niet-neoplastische aandoening waarbij één of meerdere cellijnen in het beenmerg dysplastisch zijn. Dit wordt ook het 'myelodysplastisch syndroom' (MDS) genoemd. Aangezien MDS kan evolueren naar leukemie wordt het ook bij MPS gerekend (Evans en Gorman, 1987a).

MPS wordt naast MDS verder opgesplitst in acute en chronische leukemie. Bij acute leukemie is er een abnormale proliferatie van een hematopoëtische stamcel waarbij geen maturatie optreedt. Het resultaat is een accumulatie van niet-gedifferentieerde blastcellen. Bij chronische leukemie daarentegen ziet men dat naast de abnormale proliferatie wel maturatie optreedt. Hierbij ziet men dan accumulatie van goed gedifferentieerde cellen die dikwijls cytologisch niet te onderscheiden zijn van normale beenmergcellen (Young 1985; Evans en Gorman, 1987a).

Toen MPS werd onderkend, baseerde men zich voor de diagnose van de diverse entiteiten op het morfologisch onderzoek van cellen in bloed en beenmerg, op hematologische abnormaliteiten, clinicopa-

thologische veranderingen en in sommige gevallen ook op cytochemische kleuringen. Er was echter een grote variatie in de gehanteerde diagnostische criteria, nomenclatuur en classificatie. Naarmate men de pathofysiologie van MPS beter begreep en er steeds betere behandelingen gebruikt werden, werd het in de humane geneeskunde noodzakelijk om uniforme diagnostische criteria voor de verschillende typen van leukemie in te voeren. Deze criteria werden in 1976 ontwikkeld door de FAB Group (Jain *et al.*, 1991). De FAB-criteria waren gebaseerd op de morfologie en het aantal van de verschillende blastcellen in beenmerguitstrijkjes. Chronische myeloïde leukemie werd niet opgenomen in de nieuwe classificatie (Raskin, 1996). Het gebruik van de nieuwe criteria verbeterde de uniformiteit in de diagnose van AML en MDS en klinische en therapeutische studies konden nu beter vergeleken worden (Jain *et al.*, 1991).

In 1985 werd de 'animal leukemia study group' gevormd die criteria ontwikkelden voor de classificatie van AML en MDS bij honden en katten, gebaseerd op de FAB-criteria in de humane geneeskunde (Jain *et al.*, 1991).

### Acute myeloproliferatieve ziekten of acute myeloïde leukemie (AML)

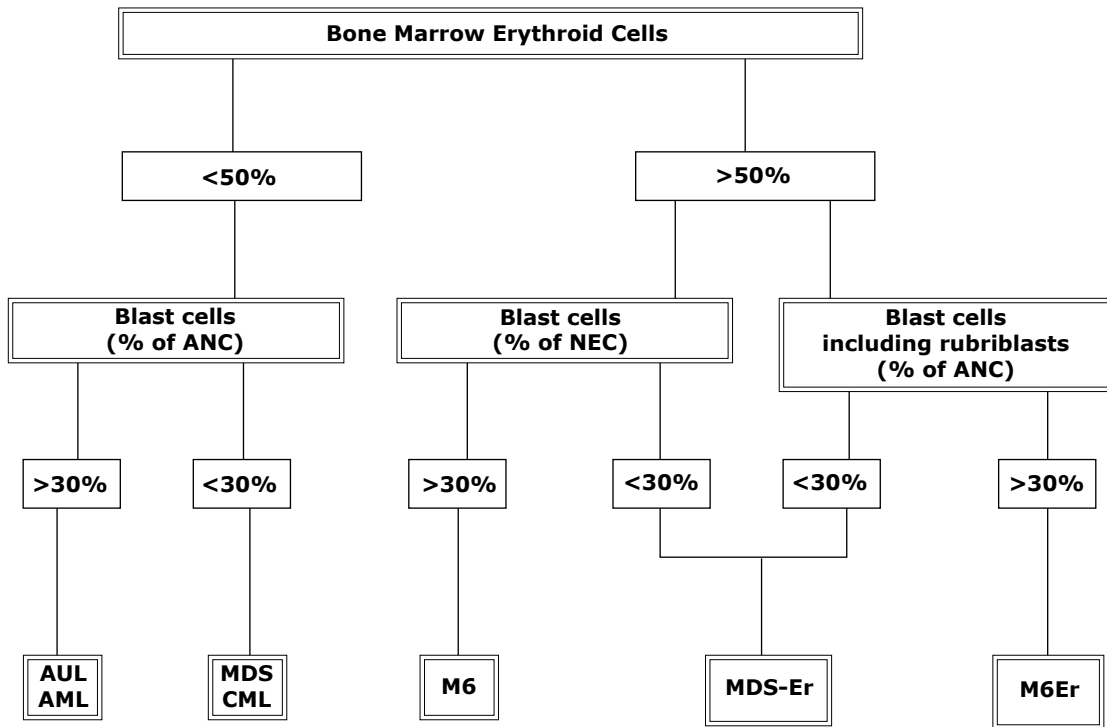
De FAB-criteria zijn gebaseerd op het aantal en de differentiatie van blastcellen in het beenmerg. Minstens 200 hematopoëtische beenmergcellen moeten geteld en gedifferentieerd worden (Blue *et al.*, 1988; Raskin, 1996). De cellen die in deze telling worden inbegrepen, zijn gekernde cellen uit de erythroïde reeks, myeloblasten, gedifferentieerde granulocyten en monocyten, en megakaryocyten. Andere gekernde cellen, zoals lymfocyten, plasmacellen, macrofagen en mastcellen, worden niet in de telling inbegrepen (Blue *et al.*, 1988). Deze telling noemt men ook de 'all nucleated cells' (ANC) (Jain *et al.*, 1991).

Het aantal blastcellen wordt berekend op twee manieren: als percentage van ANC en als percentage van 'nonerythroïd cells' (NEC) (Jain *et al.*, 1991). De NEC worden berekend als de ANC min de erythroïde cellen (Raskin, 1996). De blastcellen die geteld worden in deze berekeningen, zijn de myeloblasten, promyelocyten, monoblasten, promonocyten en megakaryoblasten. Rubriblasten worden niet in de blastceltelling inbegrepen (Jain *et al.*, 1991).

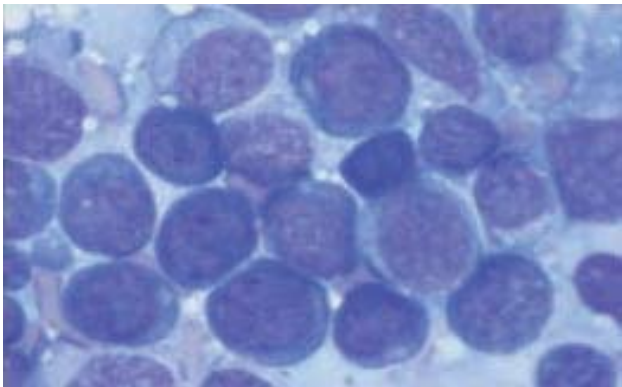
Op basis van de cellellingen kan onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende vormen van AML en MDS met behulp van het schema weergegeven in Figuur 1.

### Acute ongedifferentieerde leukemie (AUL)

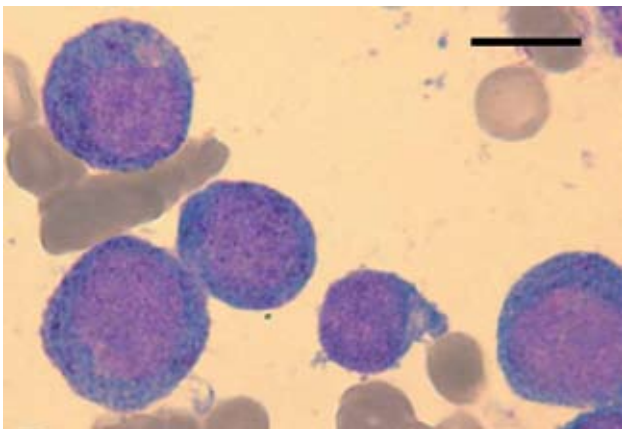
Tot deze categorie behoren gevallen waar de blastcellen met de lichtmicroscop niet in te delen zijn in een bepaalde categorie (Raskin, 1996). Ook de cytochemische kleuringen zijn negatief (Grindem *et al.*, 1985a). Vele van deze blastcellen hebben pseudopodia. Door het toepassen van elektronenmicroscopie, ultrastructurele cytochemie en immunofenotypering kunnen de blastcellen dikwijls wel geïdentificeerd worden en dus is AUL (Figuur 2) voor deze gevallen maar een tijdelijke diagnose (Jain *et al.*, 1991).



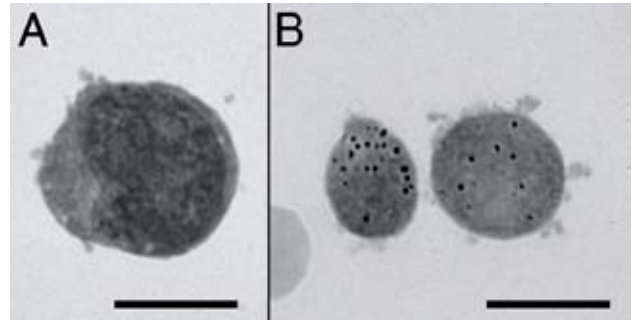
**Figuur 1.** Classificatieschema voor AML en MDS bij honden en katten (Uit: Jain *et al.*, 1991)  
 ANC = all nucleated cells, NEC = non erythroïd cells, AUL = acute undifferentiated leukaemia AML = acute myeloïd leukaemia, MDS = myelodysplastisch syndroom, CML = chronisch myeloïd leukemie, Er = erythroid predominance.



**Figuur 2.** Blastcellen uit beenmergaspiraats van een hond met AUL. Wright-giemsakleuring, vergroting 400x. (Uit:Tarrant *et al.*, 2001)



**Figuur 4.** Beenmergaspiraats van hond met AML-M2. er zijn veel myeloblasten aanwezig. Wright-giemsakleuring - streep = 10µm. (Uit: McManus, 2005)



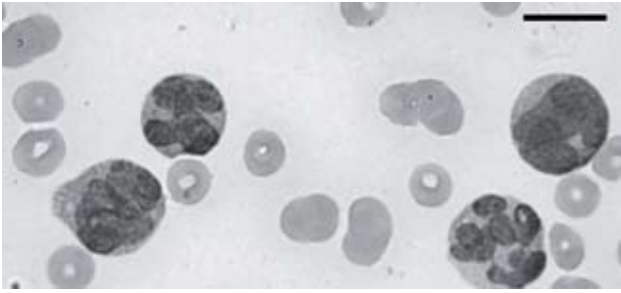
**Figuur 3.** Myeloblast type 1 uit beenmergaspiraats van een hond met AML-M1. A: wright-giemsakleuring; B: Sudan black B - streep = 10µm. (Uit: McManus, 2005)

**Myeloblastische leukemie zonder maturatie (M1)**

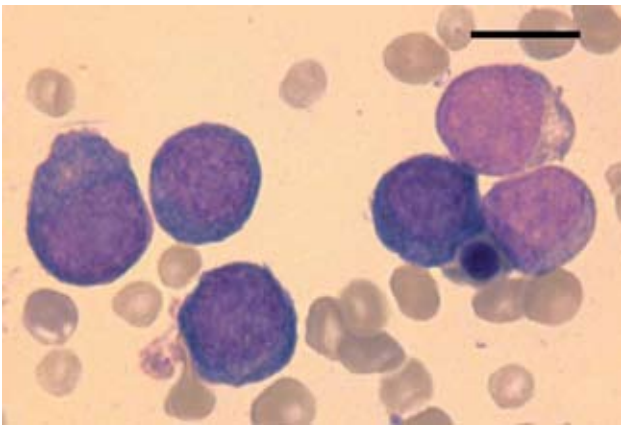
Het dominerende celtype in het beenmerg is de type 1-myeloblast, terwijl de type 2-myeloblast veel minder voorkomt (Jain *et al.*, 1991). Samen bedragen ze meer dan 90% van de NEC. Het overige deel van de NEC bestaat uit meer gedifferentieerde stadia van progranulocyten tot neutrofielen, eosinofielen en monocytten (Raskin, 1996) (Figuur 3).

**Myeloblastische leukemie met maturatie (M2)**

De myeloblasten bedragen meer dan 30% en minder dan 90% van de NEC met een variabel aandeel van type 2-myeloblasten. De gedifferentieerde granulocyten bedragen meer dan 10% van de NEC en de monocyttaire component bedraagt minder dan 20% van de NEC (Jain *et al.*, 1991; Raskin, 1996). In sommige gevallen van M2 bij de kat ziet men erythroïde hyperplasie. Dit kan gedifferentieerd worden van



**Figuur 5.** Perifeer bloed van een hond met AML-M4. Niet-classificeerbare cellen met een dysplastische morfologie en kenmerken van zowel myeloblasten als monoblasten. Wright-giemsakleuring - streep = 10µm. (Uit: McManus, 2005)



**Figuur 7.** Beenmergaspiraats van een kat met AML-M6. Vier rubriblasten, 1 metarubricyt en 2 myeloblasten type 1. Wright-giemsakleuring - streep = 10µm. (Uit: McManus, 2005)

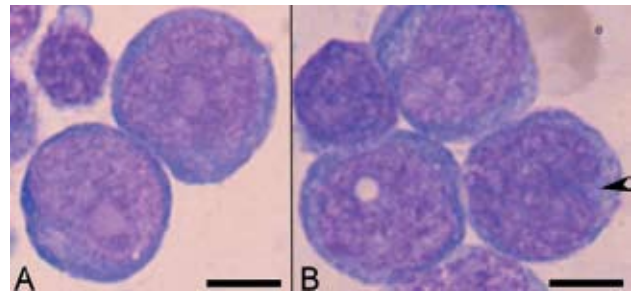
M6 door de afwezigheid van cellulaire abnormaliteiten in de erythroïde cellen (Grindem *et al.*, 1985b) (Figuur 4).

### Promyeloblastische leukemie (M3)

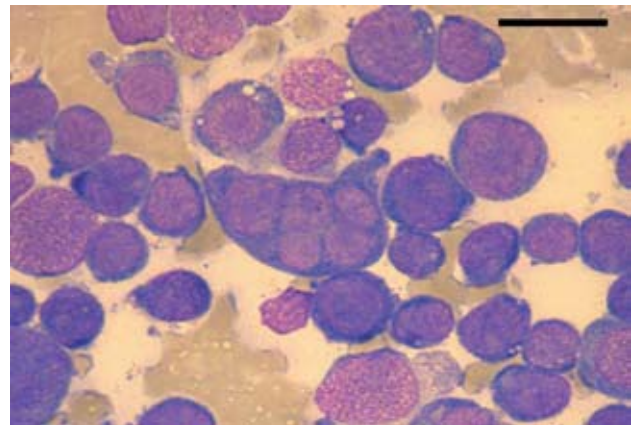
De promyelocyt, die al dan niet veel granules kan bevatten in het cytoplasma, is bij deze vorm de dominante cel in het beenmerg. M3 is in de diergeneeskunde nog nooit vastgesteld (Jain *et al.*, 1991; Raskin, 1996).

### Myelomonoblastische leukemie (M4)

Bij M4 is er een predominantie van zowel granulocyttaire als monocyttaire cellijnen (Christopher *et al.*, 1986). Dit is het gevolg van een tumorale ontanding van de gemeenschappelijke stamcel van neutrofielen en monocytten (Graves *et al.*, 1997). De myeloblasten en monoblasten bedragen samen meer dan 30% van de ANC en de gedifferentieerde granulocyten en monocytten bedragen elk meer dan 20% van de NEC (Jain *et al.*, 1991). Indien de myeloïde of monocyttaire cellen duidelijk overheersen, kan de aandoening lijken op respectievelijk M2 en M5. De bevestiging van een aandeel van meer dan 20% van de NEC voor de monocytten en de granulocyten zorgt voor de differentiatie (Grindem *et al.*, 1985b) (Figuur 5).



**Figuur 6.** Beenmergaspiraats van een hond met AML-M5. A: twee monoblasten; B: drie promonocyten (pijl: indeuking van nucleus). Wright-giemsakleuring - streep = 10µm. (Uit: McManus, 2005).



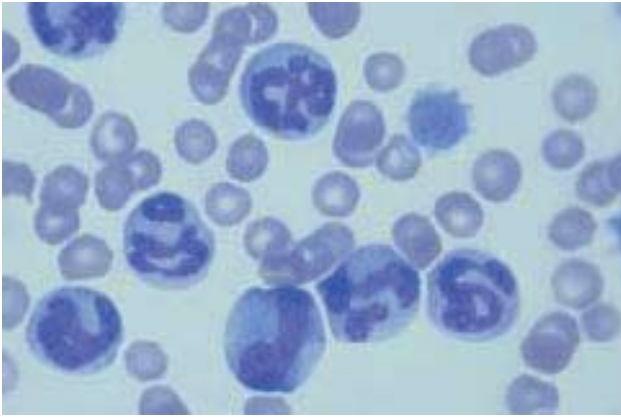
**Figuur 8.** Beenmergaspiraats van een hond met AML-M7. De meeste cellen zijn megakaryoblasten, soms met meerdere nucleoli. Wright-giemsakleuring - streep = 20µm. (Uit: McManus, 2005)

### Monoblastische leukemie (M5)

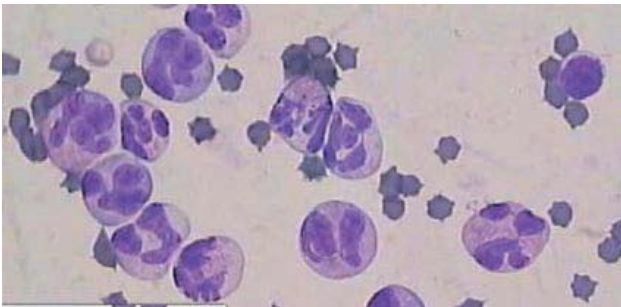
M5 wordt opgedeeld in M5a en M5b op basis van de maturiteit van de monocytten (Raskin, 1996). Bij M5a is de monoblast de dominante cel en bedragen de monoblasten en promonocyten samen meer dan 80% van de NEC. Bij M5b is de promonocyt de dominante cel en bedragen de monoblasten en promonocyten samen meer dan 30% maar minder dan 80% van de NEC (Jain *et al.*, 1991). In beide gevallen is het beenmerg bijna volledig ingenomen door leukemische cellen en bedraagt de granulocyttaire component minder dan 20%, meestal zelfs minder dan 10% van de NEC (Grindem *et al.*, 1985a) (Figuur 6).

### Erytroleukemie (M6) en erytroleukemie met erythroïde predominantie (M6Er)

In tegenstelling tot M1-M5 en M7 bedraagt de erythroïde component in het beenmerg bij M6 meer dan 50% van de ANC (Jain *et al.*, 1991). De myeloblasten en monoblasten bedragen samen meer dan 30% van de NEC. De onderverdeling M6Er wordt gebruikt als rubriblasten meegeteld worden als blastcellen en het resultaat daarvan meer dan 30% van de ANC bedraagt (Raskin, 1996). Er is dus een predominantie van rubriblasten in de erythroïde component (Jain *et al.*, 1991). M6Er wordt soms nog aangeduid met de term 'erythremic myelosis' (Comazzi *et*



**Figuur 9. Bloeduitstrijkje van een hond met CML. Neutrofielen zijn dysplastisch met hypersegmentatie en basofiel cytoplasma. Wright-giemsakleuring, vergroting 400x. (Uit: Tarrant *et al.*, 2001)**



**Figuur 10. Bloeduitstrijkje van een kat met chronische eosinofiele leukemie. Hypogranulaire en hypersegmenteerde eosinofielen met dysplastische veranderingen. May-grünwald giemsakleuring, Vergroting 400x (Uit: Gelain *et al.*, 2006)**

*al.*, 2000). M6 ontwikkelt zich heel vaak tot M1, M2 of M4 (Grindem *et al.*, 1985b) (Figuur 7).

### Megakaryoblastische leukemie (M7)

M7 (Figuur 8) wordt gediagnosticeerd als de megakaryoblasten meer dan 30% van de ANC of de NEC bedragen (Raskin, 1996). Met deze telling kan men M7 differentiëren van het MDS door de megakaryocytaire predominantie of essentiële trombocytose waar de megakaryoblasten minder dan 30% van de ANC en de NEC bedragen. Myelofibrose komt zeer vaak voor bij patiënten met M7 (Jain *et al.*, 1991; Park *et al.*, 2006).

In een retrospectieve studie van Jain (1993) werden 107 katten met AML geïdentificeerd op basis van de humane FAB-criteria. Jain (1993) kwam tot het besluit dat de classificatie bruikbaar was bij katten. De volgende verhoudingen werden vastgesteld: M1 en M2 gecombineerd 30,9%; M6 en M6Er gecombineerd 17,1%; AUL, M4 en M5 elk minder dan 5%. M3 en M7 werden niet teruggevonden. Analoge retrospectieve studies met honden werden niet gevonden.

### Myelodysplastisch syndroom

De FAB-groep verdeelde MDS in de humane geneeskunde in 5 syndromen: refractaire anemie (RA), refractaire anemie met ring sideroblasten (RARS),

refractaire anemie met excessief veel (myelo)blasten (RAEB), refractaire anemie met excessief veel (myelo)blasten in transformatie (RAEB-T) en chronische myelomonocytaire leukemie (CMMoL) (Shimoda *et al.*, 2000). De differentiatie gebeurt op basis van een myeloblastentelling, het percentage ring sideroblasten, de aanwezigheid van monocytose en het aantal cellijnen dat dysplasie vertoont. Sideroblasten zijn erythroblasten die ijzerafzetting hebben in de mitochondriën in plaats van in de lysosomen. Bij de mens liggen deze mitochondriën rond de kern, wat de naam 'ring sideroblast' verklaart (Weiss, 2005a). Ook bij de hond werden deze ring sideroblasten reeds aangetoond (Weiss, 2003). Bij de kat liggen de mitochondriën echter meer verspreid (Blue *et al.*, 1988).

De animal leukemia study group stelde voorwaarden op voor de diagnose van MDS op basis van de FAB-criteria. Het onderscheid met AML wordt gemaakt zoals voordien beschreven (Figuur 1).

### MDS refractaire cytopenie (MDS-RC) en MDS erythroïde predominantie (MDS-Er)

MDS-RC wordt gekenmerkt door een niet-regeneratieve anemie of multipale cytopenieën, dysplastische kenmerken, meestal in de erythroïde cellijn (maar uitzonderlijk ook in megakaryocytaire of granulocytaire cellijn) en minder dan 5% myeloblasten in het beenmerg. MDS-Er is gelijkaardig aan MDS-RC maar heeft een erythroïde predominantie in het beenmerg. De myeloïd:erythroïd (M:E) ratio is bij MDS-Er dus typisch kleiner dan één, terwijl de M:E-ratio bij MDS-RC normaal of verminderd is (Weiss, 2005b). Een normale M:E-ratio ligt tussen 1:1 en 2:1. Bij een waarde onder 1:1 spreekt men van erythroïde hyperplasie terwijl myeloïde hyperplasie gekenmerkt wordt door een M:E-ratio hoger dan 2:1 (Weiss, 2006a). De rubriblasten bij MDS-Er zijn variabel gestegen (Weiss, 2005b).

### MDS excess blast (MDS-EB)

Deze vorm verenigt de categorieën RAEB en RAEB-T uit de humane geneeskunde. Patiënten met MDS-EB vertonen multipale cytopenieën en dysplasieën en de myeloblasten bedragen tussen 5 en 30% van de ANC. Het is de meest voorkomende vorm van MDS bij honden (Weiss, 2005b) en katten (Weiss, 2006b). De progressie naar AML komt meer voor dan bij MDS-RC en kan voorspeld worden aan de hand van het percentage myeloblasten in het beenmerg (Weiss, 2003).

### MDS met sideroblastische differentiatie (MDS-SD)

Nog maar enkele gevallen van deze vorm van MDS werden beschreven bij de hond en de kat. Het onderscheid met MDS-RC en MDS-EB werd gemaakt door microcytose, hypochromasie en het verhoogd aantal sideroblasten in het bloed (Weiss, 2003; Weiss, 2005a).

## Chronische myeloproliferatieve ziekten

Chronische myeloproliferatieve ziekten worden gekenmerkt door een dominante aanwezigheid van goed gedifferentieerde tumorale cellen afkomstig uit een myeloïde cellijn. (Evans en Gorman, 1987a). In tegenstelling tot AML en MDS zijn deze ziekten niet opgenomen in de FAB-criteria.

### Chronische myelogene leukemie (CML)

CML (Figuur 9) wordt ook 'chronische granulocyttaire leukemie' genoemd en wordt regelmatig gezien in de humane geneeskunde (Harvey, 1981), maar slechts zelden bij de hond en de kat (Fine en Tvedten, 1999; Tarrant *et al.*, 2001). CML wordt gekenmerkt door een overmatige productie van mature granulocyten en door hyperplasie van deze serie in het beenmerg. Hoewel ook immature cellen in het bloed kunnen voorkomen, zijn de mature granulocyten duidelijk in de meerderheid (Young, 1985). Het onderscheid met AML is dus enkel gebaseerd op de verhouding van immature en mature granulocyten en is niet altijd even vanzelfsprekend (Harvey, 1981). Bij mensen transformeert CML zeer vaak naar AML, wat ook 'blast crisis' genoemd wordt (Tarrant *et al.*, 2001). Ook bij de hond heeft men dit al kunnen documenteren (Raskin, 1996; Tarrant *et al.*, 2001).

Analoog aan CML zijn de zeer zeldzame aandoeningen chronische monocyttaire leukemie (CMoL) en chronische myelomonocyttaire leukemie (CMMoL). CMoL progresseert meestal zeer snel naar een acute vorm. CMMoL kan ook evolueren naar acute leukemie, maar wordt meestal geassocieerd met myeloplastische kenmerken (Messick, 2000).

### Eosinofiele (EL) en basofiele (BL) leukemie

Beide vormen worden beschouwd als varianten van CML (Harvey, 1981). Eosinofiele leukemie (Figuur 10) wordt gekenmerkt door een proliferatie van eosinofielen waarbij de mature vormen in het perifere bloed domineren (Raskin, 1996). De aanwezigheid van blastcellen met de infiltratie in diverse weefsels is niet zeldzaam (Huibregtse en Turner, 1994). De aandoening werd reeds enkele keren beschreven bij katten maar is nog niet duidelijk aangetoond bij honden (Young, 1985).

Ook basofiele leukemie wordt gekenmerkt door een proliferatie van voornamelijk mature cellen. Dit staat in contrast met de predominantie van blastcellen bij basofiele leukemie in de humane geneeskunde (Young, 1985). De aandoening werd al enkele keren beschreven bij honden, maar nog nooit bij katten (Mears *et al.*, 1997).

### Polycythemia vera (PV)

Deze ziekte wordt gekenmerkt door de klonale expansie van erythrocyten met een normale morfologie (Raskin, 1996). Het beenmerg is gewoonlijk hypercellulair met een normale M:E ratio (Young, 1985). In tegenstelling tot bij de mens, worden in de veterinaire geneeskunde geen splenomegalie, trombocytosis en slechts soms leukocytosis gezien (Har-

vey, 1981; Young, 1985). Volgens Raskin (1996) zou trombocytosis echter wel aangetoond zijn bij PV, net zoals bij andere chronische myeloproliferatieve ziekten. Een ander verschil met de humane geneeskunde is dat de transformatie naar een andere myeloproliferatieve ziekte nog nooit is aangetoond bij hond of kat. Door de verschillen met polycythaemia vera in de humane geneeskunde en andere myeloproliferatieve ziekten, wordt soms ook de term 'primaire erythrocytose' gebruikt (Young, 1985; Raskin, 1996). De ziekte is zeldzaam bij de hond en komt zeer uitzonderlijk voor bij de kat (Raskin, 1996).

### Essentiële trombocytomie (ET)

Bij mensen wordt ET gekarakteriseerd door hyperplasie van megakaryocyten in het beenmerg en een toename van trombocyten in het bloed (Harvey, 1981). In het beenmerg kunnen blastcellen voorkomen, maar mature megakaryocyten zijn toch het overheersende celtype (Raskin, 1996). Veel megakaryocyten in het beenmerg hebben een abnormale morfologie en ook abnormale trombocyten kunnen voorkomen in de circulatie (Harvey, 1981). Deze aandoening werd slechts enkele keren aangetoond bij de hond en kat (Favier *et al.*, 2004).

## SYMPTOMEN EN CLINICOPATHOLOGISCHE BEVINDINGEN

### Acute myeloproliferatieve ziekten

Klinische tekens bij honden of katten met een acute vorm van MPS zijn meestal vaag en niet specifiek (Grindem *et al.*, 1985a; Blue *et al.*, 1988). Veel voorkomende symptomen zijn lethargie, anorexie, gewichtsverlies, parese en ademhalings symptomen. Symptomen treden meestal acuut op. Bij honden en katten is geen duidelijke geslachts- of rasprevalentie aangetoond, maar de meeste honden behoren tot grote rassen. De leeftijd van de patiënten varieert zeer sterk, de meeste dieren hebben echter een jonge tot gemiddelde leeftijd (McManus, 2005). Veel voorkomende abnormaliteiten bij het klinisch onderzoek zijn organomegalie, lymfadenopathie, bleke mucosae, dyspnoe en koorts (Couto, 1985; Goldman en Graham, 2000). Andere onderzoekers beschrijven echter geen lymfadenopathie bij gevallen van acute myeloïde leukemie (Rohrig, 1983; Antognoni *et al.*, 2003). Bij het bloedonderzoek vindt men vaak niet-regeneratieve normochrome anemie, trombocytopenie, neutropenie, leukocytose en blastcellen (Couto, 1985; McManus, 2005) die verklaard kunnen worden door de proliferatie van neoplastische cellen in het beenmerg die de normale hematopoëse onderdrukt en de permeabiliteit van de sinusoidale barrière voor immature cellen verhoogt (Couto, 1985). Hepato- en splenomegalie zijn de meeste voorkomende vormen van organomegalie en worden voornamelijk veroorzaakt door de infiltratie van neoplastische cellen (Evans en Gorman, 1987b; McManus, 2005). Bij een aantasting van de lever kan een verminderde leverfunctie optreden met een verminderde synthese van albumine, stollingsfactoren en complementfactoren tot gevolg. Verschillende symptomen, zoals

koorts en dyspnoe, kunnen veroorzaakt worden door secundaire infecties als gevolg van een onderdrukte afweer geassocieerd met neutropenie (Evans en Gorman, 1987b).

Myelofibrose met beenmergfalen is een veel voorkomende pathologie bij dieren in een eindstadium van AML, hoewel het nog frequenter wordt gezien bij honden en katten met chronische vormen van MPS (Weiss en Smith, 2002). Ook bij patiënten met MDS wordt het frequent opgemerkt (Blue, 1988). Blue (1988) beschreef dat myelofibrose bij katten met acute MPS of MDS in 61% van de gevallen voorkomt.

### Chronische myeloproliferatieve ziekten

#### *Chronische myelogene leukemie (CML)*

Algemene, vage symptomen zijn meestal de klacht bij patiënten met CML. Meestal zijn de symptomen al een tijdje aanwezig (Leifer *et al.*, 1983; Fine en Tvedten, 1999), maar ze kunnen ook acuut optreden (Tarrant *et al.*, 2001). Alle gerapporteerde gevallen van CML gaan gepaard met een markante leukocytose (WBC-aantallen van 31.100 tot 248.000 WBC/ $\mu$ l) met neutrofilie en meestal een linksverschuiving (Fine en Tvedten, 1999; Tarrant *et al.*, 2001). Eosinofilie en basofilie worden ook vaak waargenomen (Fine en Tvedten, 1999). De meeste patiënten hebben een milde tot erge niet-regeneratieve anemie en dikwijls ook trombocytopenie. Door de infiltratie van neoplastische cellen ontstaan vaak splenomegalie, hepatomegalie en lymfadenopathie (Fine en Tvedten, 1999). Meestal progressieert CML via een blastocrisis naar een meer acute vorm van MPS. Een belangrijke differentiaaldiagnose voor CML is een leukemoïde respons waarbij uitgesproken leukocytosis optreedt als reactie op een inflammatie, infectie of neoplasie. In tegenstelling tot een leukemoïde reactie zijn er bij CML geen symptomen of clinicopathologische aanwijzingen voor een inflammatie, infectie of neoplasie (Tarrant *et al.*, 2001).

#### *Eosinofiele leukemie (EL)*

EL moet onderscheiden worden van andere oorzaken van eosinofilie (>15.000 eosinofielen/ $\mu$ l) bij de kat, die meer frequent voorkomt (Center *et al.*, 1990). Symptomen bij katten met EL zijn vaag en niet-specifiek (Gelain *et al.*, 2006). De meeste katten met EL zijn FeLV-negatief (Perkins, 2000). EL wordt gekenmerkt door persistente eosinofilie, beenmerghyperplasie en de infiltratie in diverse organen door eosinofielen. Hierdoor lijkt de aandoening sterk op het hypereosinofiel syndroom maar wordt hiervan onderscheiden door de immaturiteit van het infiltraat bij EL (Huibregtse en Turner, 1994). Eosinofiel tellingen in een studie van Swenson *et al.* (1993) gaven een gemiddelde van 54.500 eosinofielen/ $\mu$ l, voornamelijk mature cellen, bij 5 katten met EL. Andere veel voorkomende bevindingen bij katten met EL zijn leukocytose, anemie en een hypercellulair beenmerg met een M:E ratio die meestal hoger is dan 10 (Huibregtse en Turner, 1994). De leukocytose is dikwijls zeer markant (Swenson *et al.*, 1993; Huibregtse en Turner,

1994; Gelain *et al.*, 2006) en ook de anemie kan erg uitgesproken zijn in tegenstelling tot de hogere hematocrietwaarden die gevonden worden bij het hypereosinofiel syndroom (Huibregtse en Turner, 1994). De infiltratie van immature eosinofielen in diverse organen wordt vaak gezien bij pathologisch onderzoek (Huibregtse en Turner, 1994).

#### *Basofiele leukemie (BL)*

Analoog aan andere vormen van chronische MPS zijn algemene symptomen en diverse vormen van organomegalie de belangrijkste bevindingen bij caniene BL (Mears *et al.*, 1997). Alle gevallen worden gekenmerkt door een significante perifere basofilie (van 2.200 tot 45.212 basofielen/ $\mu$ l) waarbij de mature basofielen predomineren (Perkins, 2000). Andere mogelijke hematologische afwijkingen bij BL zijn een niet-regeneratieve anemie, leukocytose, eosinofilie en trombocytose. Deze reactieve trombocytose wordt frequent gezien bij mensen met een vorm van chronische MPS. Bij honden werd het enkel gerapporteerd bij BL of polycythaemia vera. De etiologie hiervan is onduidelijk (Mears *et al.*, 1997).

#### *Polycythaemia vera (PV)*

Differentiaaldiagnostisch wordt polycytemie ingedeeld in absolute en relatieve polycytemie. PV of primaire polycytemie is een vorm van absolute polycytemie. In tegenstelling tot relatieve polycytemie ten gevolge van dehydratatie is in het geval van absolute polycytemie de absolute rode bloedcelmassa toegenomen. Binnen de absolute polycytemie onderscheidt men primaire polycytemie en secundaire polycytemie, waarbij andere oorzaken, zoals persistente, systemische hypoxie of nierpathologie aan de basis liggen van de gestegen rode bloedcelmassa. Het onderscheid kan gemaakt worden door het erythropoëtin (EPO) gehalte in het serum te meten. In tegenstelling tot PV is deze bij secundaire polycytemie gestegen (Hasler en Giger, 1996).

PV bij katten wordt meestal niet geassocieerd met een positieve FeLV-test (Foster en Lothrop, 1988; Evans en Caylor, 1995).

De meeste symptomen en klinische bevindingen bij patiënten met PV zijn te wijten aan het hyperviscositeitssyndroom door de toegenomen rode bloedcelmassa in het perifere bloed (Meyer *et al.*, 1993). Vaak gerapporteerde symptomen zijn polyurie en polydipsie, braken, oculaire symptomen (uveïtis, retinale bloeding, blindheid, dilatatie retinale bloedvaten), lethargie, anorexie, bloedingen, bewegingsintolerantie, depressie en andere centrale zenuw-symptomen, zoals tremor en epileptiforme aanvallen. Typische klinische bevindingen zijn donkerrode mucosae, lethargie en soms lichte deshydratatie (Gray *et al.*, 2003). Op het hematologisch onderzoek is de hoge hematocriet (tot 80%) de belangrijkste bevinding. Het beenmerg bij patiënten met PV is meestal hypercellulair met normale M:E ratio (Young, 1985) en een normale morfologie van de erythrocyten (Gray *et al.*, 2003).

Naar analogie met de humane geneeskunde werden op pathologisch onderzoek reeds trombose en bloe-

dingen gerapporteerd, hepatosplenomegalie wordt echter niet gezien (Meyer *et al.*, 1993; Gray *et al.*, 2003). Lichte myocardhypertrofie werd reeds bij meerdere katten met PV beschreven, waarschijnlijk ten gevolge van de verhoogde viscositeit van het bloed (Foster en Lothrop, 1988; Evans en Caylor, 1995).

#### *Essentiële trombocytemie (ET)*

ET wordt gekenmerkt door chronische algemene symptomen, zoals zwakte, gewichtsverlies en koorts en soms symptomen van bloeding of trombose. Klinische bevindingen zijn bleke mucosae en apathie (Favier *et al.*, 2004). De belangrijkste afwijking bij het hematologisch onderzoek is een uitgesproken trombocytose ( $>600.000$  trombocyten/ $\mu\text{l}$ ). De bloedplaatjes hebben vaak een abnormale morfologie (Bass en Schultze, 1998). Andere mogelijke hematologische afwijkingen zijn niet-regeneratieve anemie, basofilie en eosinofilie. Basofilie en eosinofilie kunnen voorkomen bij elke vorm van chronische MPS (Favier *et al.*, 2004). Circulerende blastcellen worden niet gezien en bij het onderzoek van een beenmergaspiraats kunnen megakaryocyten met een normale (Bass en Schultze, 1998) of abnormale (Favier *et al.*, 2004) morfologie gezien worden. De trombopoëtiëgehalten in het serum zijn bij patiënten met ET meestal normaal (Favier *et al.*, 2004). Op pathologisch onderzoek kan men geen neoplastische infiltratie in de diverse organen vaststellen maar soms zijn wel tekenen van trombose of bloedingen aanwezig. Dit komt echter meer voor in de humane geneeskunde (Bass en Schultze, 1998).

#### **Myelodysplastisch syndroom**

##### *MDS refractaire cytopenie (RC) en MDS erythroïde predominantie (Er)*

Op klinisch vlak zijn MDS-RC en MDS-Er gelijkwaardige syndromen (Weiss, 2003). Honden met deze vorm van MDS zijn meestal ouder dan 7 jaar terwijl bij katten de leeftijd vaak varieert. Symptomen zijn zowel bij honden als katten meestal minder erg dan bij patiënten met MDS-EB (Weiss, 2005b; Weiss, 2006b). Veel voorkomende symptomen zijn lethargie, inspanningsintolerantie, anorexie en gewichtsverlies (Weiss, 2006b). De meeste honden en katten hebben op het hematologisch onderzoek een matige tot erge niet-regeneratieve anemie. Minder frequent ziet men ook trombocytopenie en leukopenie (Shimoda *et al.*, 2000; Weiss, 2006b). Het beenmerg is meestal normocellulair of hypercellulair met dysplastische veranderingen die het meest uitgesproken zijn in de erythroïde cellijn maar ook kunnen voorkomen in de myeloïde en megakaryocyttaire cellijn. Bij MDS-Er ziet men een erythroïde hyperplasie met een M:E ratio kleiner dan 1 en meer rubriblasten in het beenmerg (Weiss, 2003).

##### *MDS excess blast (EB)*

De symptomen van MDS-EB zijn meestal erger dan bij MDS-RC en MDS-Er. Veel voorkomende symptomen zijn lethargie, depressie, anorexie, bloe-

dingen, braken, diarree en koorts (Shimoda *et al.*, 2000; Weiss, 2005b). Vaak ziet men bij MDS-EB multipole cytopenieën. Zowel matige tot erge niet-regeneratieve anemie, neutropenie en trombocytopenie komen vaak voor. Het beenmerg is normo- of hypercellulair met dysplastische veranderingen in alle cellijnen. In vergelijking met MDS-RC en MDS-Er zijn er meer blastcellen terug te vinden (Weiss, 2006b).

##### *MDS met sideroblastische differentiatie (SD)*

Alle beschreven MDS-SD-gevallen vertonen chronische symptomen, zoals lethargie, anorexie en inspanningsintolerantie (Weiss, 2003; Weiss, 2006b). Op het hematologisch onderzoek vindt men vaak een hypochrome, niet-regeneratieve anemie met siderocyten. Trombocytopenie en neutropenie kunnen ook bij MDS-SD voorkomen (Weiss, 2005b). Het beenmerg is hypercellulair met een lage M:E-ratio en een groot aantal rubriblasten. Bij een kat met MDS-SD stelde men reeds een verhoogd aantal eosinofiele en basofiele precursorcellen in het beenmerg vast (Weiss, 2006b).

#### **DIAGNOSE**

##### **Algemene benadering van een patiënt met MPS**

Het vermoeden dat een myeloproliferatieve ziekte aanwezig kan zijn bij een patiënt ontstaat meestal na het hematologisch onderzoek waarbij diverse afwijkingen gevonden kunnen worden. Aanvullend onderzoek, zoals de bepaling van biochemische parameters, bloedstolling, medische beeldvorming, urineonderzoek en fijne naaldaspiraten van geïnfilteerde organen is in vele gevallen aangewezen om andere oorzaken van de symptomen en van hematologische of klinische bevindingen uit te sluiten. Het nemen van beenmergbiopsies is aangewezen indien geen andere duidelijke oorzaken aanwezig zijn (Evans en Gorman, 1987b). Het differentiëren met lymfoïde leukemie en het typeren van het betrokken celtype zijn belangrijk maar zijn echter niet altijd gemakkelijk. Dit kan gebeuren met behulp van cytochemie en immunofenotypering. De prognose en behandeling verschillen namelijk volgens het type leukemie en vergelijkende studies zijn enkel mogelijk indien de betrokken cellijn bepaald wordt.

##### **Celtypering**

De cytomorfolologische evaluatie van routinegekleurde bloed- of beenmerguitstrijkjes (bij voorkeur giemsakleuring), kan voldoende zijn voor de diagnose van AML indien de tumorale cellen een duidelijke myeloïde differentiatie vertonen (McManus, 2005). De circulerende neoplastische cellen worden frequent op bloeduitstrijkjes aangetroffen (Evans en Gorman, 1987b). Een meer specifieke classificatie via het beenmergonderzoek gebeurt dan op basis van het FAB-systeem (Jain *et al.*, 1991). Via cytochemie werd echter gezien dat de oorspronkelijke cytomorfolologische diagnose vaak gecorrigeerd moet worden. Cytochemie betekende een eerste grote vooruitgang in de diagnose van AML en andere typen van



MPS (Grindem *et al.*, 1986). Het nadeel van cytochemie is dat er slechts enkele kleuringen beschikbaar zijn die vaak verschillende myeloïde cellijnen kleuren. Immunofenotypering is een recent ontwikkelde diagnostische techniek die zeer waardevol lijkt in de diagnose van diverse typen van MPS (Weiss, 2001). Cytochemie en immunofenotypering worden voornamelijk toegepast bij de diagnose van AML. Bij CML en MDS kan men de diagnose vaker stellen enkel op basis van een cytomorfolologische evaluatie (Raskin en Valenciano, 2000).

Voor cytochemische kleuringen gebruikt men kleurstoffen die zich binden aan cellulaire enzymen die specifiek zijn voor bepaalde celtypen. Deze kleuringen worden gebruikt in de diagnostiek van MPS aangezien neoplastische cellen dezelfde enzymen bevatten als dezelfde soort cellen van gezonde individuen. Door de veranderde ontwikkeling van de neoplastische cellen kunnen soms gewijzigde enzym patronen optreden. Weinig of slecht gedifferentieerde cellen vertonen vaak een zwakke of geen kleuring omdat de enzymen in kwestie niet aanwezig zijn. Daarom interpreteert men het beste enkel de positieve kleuringen aangezien negatieve kleuringen twijfelachtig kunnen zijn (Raskin en Valenciano, 2000). Men spreekt van een positieve reactie indien meer dan 3% van de blastcellen in het beenmerg aankleurt (Grindem *et al.*, 1986). Door de combinatie van verschillende cytochemische kleuringen kunnen de meeste vormen van myeloïde leukemie getypeerd worden (Facklam en Kociba, 1985; Facklam en Kociba, 1986).

- Peroxidase (PO): myeloblasten en progranulocyten zijn sterk positief, neutrofiele myelocyten en meer mature stadia zijn soms positief en de monocytten zijn licht positief. Alle stadia in de eosinofiele cellijn kleuren sterk positief bij honden, maar kleuren helemaal niet bij katten.

- Sudan black B (SBB) (Figuur 3B): alle stadia van de neutrofiele cellijn kleuren sterk positief en monocytten zijn gewoonlijk licht positief. Eosinofielen kleuren bij de hond sterk positief, maar zijn volledig negatief bij de kat.

- Chloroacetaat esterase (CAE): de kleuring is het meest intens in de vroege stadia van de neutrofiele cellijn en neemt af bij een toenemende maturatie. Megakaryocyten zijn licht positief. Basofielen zijn licht positief bij honden en sterk positief bij katten.

- Periodic acid-Schiff (PAS): een positieve kleuring van neutrofiele myelocyten met een toenemende intensiteit naarmate de celmaturatie. Monocytten en megakaryocyten zijn licht positief. Eosinofielen zijn licht positief bij honden en negatief bij katten.

- Leukocyt alkalische fosfatase (LAP): soms kleuren neutrofiele progranulocyten positief. Alle stadia van de eosinofiele cellijn kleuren positief.

- $\alpha$ -naphthyl butyraat esterase (NBE): monocytten en megakaryocyten kleuren positief en soms kleuren ook lymfocyten positief.

Immunofenotypering wordt gebruikt om cellen te typeren aan de hand van de expressie van specifieke antigenen. Dit doet men door het gebruik van monoklonale antistoffen die specifiek zijn voor één enkel antigen (McManus, 2005). De antigenen die gedetecteerd worden door diverse antilichamen duiden vaak

een bepaalde differentiatiegraad aan van de cel. Daarom worden deze antigenen ook 'cluster of differentiation' (CD) antigenen genoemd (Dean, 2000). Immunofenotypering kan men toepassen op celuistrijkjes (immunocytochemie), weefselsneden (immunohistochemie) en celsuspensies (vloei stof cytometrie) (McManus, 2005).

In de humane geneeskunde zijn reeds zeer veel monoklonale antistoffen commercieel beschikbaar, maar ook in de diergeneeskunde werden de laatste jaren diverse antistoffen geproduceerd voor commercieel gebruik (McManus, 2005). De meeste van deze antistoffen detecteren CD-antigenen op het celoppervlak van lymfoïde cellen, terwijl er in de diergeneeskunde slechts enkele antistoffen beschikbaar zijn voor de identificatie van myeloïde, erythroïde en megakaryocytaire cellen (Weiss, 2001). De limiterende factor voor de differentiatie van de verschillende vormen van AML is dus de beschikbaarheid van antistoffen (Villiers *et al.*, 2006). De laatste jaren worden er echter vorderingen gemaakt en er werden ook monoklonale antistoffen ontwikkeld specifiek voor monocyttaire of granulocytaire cellen (Weiss, 2001; Villiers *et al.*, 2006).

## BEHANDELING EN PROGNOSE

### Acute myeloproliferatieve ziekten

Acute myeloproliferatieve ziekten hebben een snel progressief verloop met een zeer slechte prognose. Op een paar uitzonderingen na is de behandeling van acute MPS teleurstellend (Harvey, 1981; McManus, 2005). Daar zijn verschillende redenen voor. Patiënten met acute MPS in de diergeneeskunde hebben intensieve verzorging nodig die in tegenstelling tot in de humane geneeskunde niet altijd eenvoudig kan toegediend worden. Daarnaast zijn de anti-neoplastische geneesmiddelen meestal niet in staat de expansie van tumorale cellen tegen te gaan omwille van de snelle resistentievorming (Evans en Gorman, 1987b). De gerapporteerde overlevingstijden zijn meestal niet langer dan enkele dagen of weken (Grindem *et al.*, 1985a en b; McManus, 2005). Indien toch een behandeling wordt ingezet zijn een ondersteunende therapie en chemotherapie de meest gebruikte opties (Young, 1985). Ook beenmergtransplantatie is al met succes toegepast in de diergeneeskunde, maar is absoluut nog geen routineprocedure (Gaspar *et al.*, 1996).

### Ondersteunende therapie

Het symptomatisch behandelen van de patiënt leidt niet tot genezing of een tijdelijke remissie van de neoplastische cellen, maar heeft als doel het leven van de patiënt zo aangenaam mogelijk te maken of te stabiliseren voor een chemotherapie (Hamilton *et al.*, 1991). Plasma- of bloedtransfusie, de vloei stof therapie en breedspectrumantibiotica zijn de meest gebruikte therapieën om de gevolgen van de diverse cytopenieën tegen te gaan (Young, 1985). Een nutritionele ondersteuning is eveneens belangrijk, zeker bij patiënten die gewicht verloren hebben (Ogilvie, 1998).

## Chemotherapie

Veel van de gebruikte protocollen bij chemotherapie voor de behandeling van acute myeloïde leukemie bestaan uit verschillende combinaties van cytosine, 6-thioguanine, cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine en prednisolone. De respons bij de meeste patiënten is echter zeer slecht (Rohrig, 1983). Chemotherapeutica werken bij AML slechts zelden curatief, maar bij het gebruik ervan voor palliatieve doeleinden kan bij sommige patiënten een langetermijnremissie met goede levenskwaliteit bereikt worden (Goldman en Graham, 2000). De gerapporteerde overlevingstijden bedragen meestal slechts enkele weken (Grindem *et al.*, 1985a en b; Hamlin en Duncan, 1990; Graves *et al.*, 1997), maar uitzonderlijk kunnen AML-patiënten verschillende maanden overleven (Jain *et al.*, 1981; Hamilton *et al.*, 1991). Ongeacht het gebruikte protocol zijn er geen duidelijke verschillen in de resultaten van de behandeling en de overlevingstijden (Young, 1985; Goldman en Graham, 2000).

## Chronische myeloproliferatieve ziekten

In tegenstelling tot acute myeloproliferatieve ziekten hebben chronische vormen van MPS een betere respons op de behandeling met chemotherapeutica. De prognose is beter dan bij acute MPS maar is nog steeds gereserveerd tot slecht. Overlevingstijden van 1 jaar of meer worden bij sommige vormen van chronische MPS regelmatig gerapporteerd (Young, 1985). Indien nodig kan een ondersteunende therapie gestart worden op een analoge wijze als bij acute MPS (Goldman en Graham, 2000). De therapie en prognose verschillen naargelang de verschillende vormen van chronische MPS. Frequent gebruikte producten zijn alkylerende agentia, zoals hydroxyureum en busulfan. De belangrijkste nevenwerkingen van hydroxyureum zijn anorexia, braken, reversibele beenmergsuppressie, alopecia en een verminderde spermproductie (Gray *et al.*, 2003).

## Chronische myelogene leukemie

De prognose van CML is sterk gereserveerd aangezien veel patiënten uiteindelijk een blastcrisis ontwikkelen waardoor een acute vorm van MPS ontstaat met dodelijke afloop tot gevolg (Fine en Tvedten, 1999). Het gebruik van hydroxyureum kan er wel voor zorgen dat de chronische fase van de ziekte langer duurt waardoor de overlevingstijd verlengd kan worden (Tarrant *et al.*, 2001).

## Eosinofiele en basofiele leukemie

EL loopt bij alle katten dodelijk af omwille van orgaanfalen door eosinofiele infiltratie en degranulatie met weefselnecrose tot gevolg (Gelain *et al.*, 2006). Deze aandoening vertoont een slechte therapeutische respons en een snel progressief verloop (Goldman en Graham, 2000). Canine BL heeft een iets betere prognose. Er werden reeds patiënten beschreven die reageren op een therapie met hydroxyureum, met een langdurige remissie tot gevolg (Mears *et al.*, 1997).

## Polycythaemia vera

De prognose van PV is gereserveerd maar met een aangepaste therapie en een goede opvolging kunnen sommige patiënten verschillende jaren overleven (Young, 1985). De initiële behandeling bestaat meestal uit een flebotomie of aderlating om de hematocriet zo snel mogelijk te doen dalen zodat nevenwerkingen van de verhoogde viscositeit niet meer optreden (Meyer *et al.*, 1993). Bij flebotomie wordt aangeraden 20 ml/kg bloed te verwijderen waardoor de hematocriet met ongeveer 15% daalt (Gray *et al.*, 2003). Het verwijderde bloed wordt het beste vervangen door eenzelfde hoeveelheid kristallijn of colloïdaal infuus om het verhoogde risico op trombusvorming tegen te gaan (Meyer *et al.*, 1993). De hematocriet moet elke 2 tot 4 weken gecontroleerd worden en indien nodig moet opnieuw een flebotomie uitgevoerd worden. Bij herhaalde flebotomieën kan ijzersupplementatie nodig zijn (Evans en Caylor, 1995). Indien flebotomieën te vaak nodig zijn (frequenter dan om de 2 maanden) wordt chemotherapie aangeraden waarbij hydroxyureum het meest gebruikte product is. Zowel bij katten als bij honden zijn meerdere succesvolle behandelingen gerapporteerd met overlevingstijden tot meerdere jaren (Evans en Caylor, 1995; Gray *et al.*, 2003). Naast chemotherapie is ook de behandeling met radioactief fosfor ( $^{32}\text{P}$ ) mogelijk (Smith en Turrel, 1989).

## Essentiële trombocytemie

De prognose van ET is sterk gereserveerd door de niet altijd goede respons op de therapie en door het veelvuldig voorkomen van myelofibrose. In tegenstelling tot de humane geneeskunde ziet men in de diergeneeskunde zeer zelden sterfte door bloedingen of trombose ten gevolge van trombocytose en trombocytopenie (Smith en Turrel, 1989). Ook voor ET is hydroxyureum de meest gebruikte behandeling (Bass en Schultze, 1998). Succesvolle behandelingen met andere chemoprotocollen werden echter ook reeds beschreven (Simpson *et al.*, 1990). Naast chemotherapie kan ook  $^{32}\text{P}$  gebruikt worden als behandeling van ET (Smith en Turrel, 1989).

## Myelodysplastisch syndroom

De prognose van het myelodysplastisch syndroom kan sterk verschillen van patiënt tot patiënt en kan in beperkte mate voorspeld worden aan de hand van blasttellingen. Indien een hoog aantal blastcellen (>5% in beenmerg) aanwezig is, is er een groter risico op progressie naar acute myeloïde leukemie met fatale afloop tot gevolg (Hisasue *et al.*, 2001). De prognose van MDS met een hoog aantal blastcellen (MDS-EB) is dus over het algemeen slechter dan de prognose van MDS met een laag aantal blastcellen (MDS-RC, MDS-Er en MDS-SD) (Shimoda *et al.*, 2000a).

## Laag aantal blastcellen

Honden met een laag aantal blastcellen hebben langere overlevingstijden dan honden met MDS met een hoog aantal blastcellen. De overlevings-

tijden bedragen vaak maanden tot jaren. Naast een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies en antibiotica werden reeds behandelingen toegepast met cyclofosamide, cytosine arabinoside en erythropoëetine (EPO) (Weiss, 2005b). Humaan EPO wordt gebruikt indien erge anemie aanwezig is om de dysplastische erythrocyten te stimuleren tot differentiatie (Boone *et al.*, 1998). De meeste honden die hiermee behandeld worden reageren goed op de therapie, met lange overlevingstijden tot gevolg (Boone *et al.*, 1998; Weiss en Smith, 2000). Bij katten variëren de overlevingstijden zeer sterk. Behandelingen met verschillende chemotherapeutische protocollen en bloedtransfusies geven zeer wisselende resultaten (Hisasue *et al.*, 2001).

### Hoog aantal blastcellen

Honden en katten waarbij deze vorm van MDS wordt vastgesteld, hebben een slechte prognose met overlevingstijden die meestal slechts dagen tot enkele maanden bedragen. De progressie naar AML komt frequent voor en ook sterfte door sepsis, orgaanfalen of gedissimineerde intravasale stolling is niet zeldzaam. De behandeling is meestal ondersteunend, maar ook chemotherapeutica werden reeds gebruikt. Slechts enkele dieren lijken daarop te reageren (Weiss, 2005b).

### CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Naar analogie met de humane geneeskunde is er een constante evolutie van de kennis van de pathologie van myeloproliferatieve ziekten. Recentelijk werden er daarom weer nieuwe classificatiesystemen ontwikkeld, gebaseerd op de relatie tussen AML en MDS. Hierbij werden scoringssystemen ontwikkeld om de overlevingstijd van MDS en de progressie naar AML te voorspellen (Greenberg *et al.*, 1997; Head, 2002). Deze systemen zijn momenteel echter nog niet doorgedrongen in de diergeneeskunde (McManus, 2005).

Dit neemt echter niet weg dat de behandelingsresultaten van MPS nog steeds zeer teleurstellend zijn, op enkele uitzonderingen na, zoals bijvoorbeeld polycythaemia vera. Daarom wordt in de praktijk in vele gevallen geopteerd voor euthanasie. Vaak gebeurt dit zelfs voordat men een exacte diagnose heeft gesteld en dit meestal omwille van de slechte algemene toestand van het dier en de moeilijkheid om tot een sluitende diagnose te komen (McManus, 2005; Weiss, 2006)

### LITERATUUR

- Andrews J.M. (2000). Classification and biology of myeloproliferative disorders. In: Feldman, Zinkl, Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 673-675.
- Antognoni M.T., Mangili V., Spaterna A., Fruganti G. (2003). Acute myeloid leukemia in five dogs: Clinical findings and cytochemical characterization. *Veterinary Research Communications* 27, 367-371.
- Bass M.C., Schultze A.E. (1998). Essential thrombocythemia in a dog: Case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 34, 197-203.
- Blue J.T. (1988). Myelofibrosis in cats with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Veterinary Pathology* 25, 154-160.
- Blue J.T., French T.W., Kranz J.S. (1988). Non-lymphoid hematopoietic neoplasia in cats: a retrospective study of 60 cases. *The Cornell Veterinarian* 78, 21-42.
- Boone L.I., Knauer K.W., Rapp S.W., Stewart J.F., Modiano J.F. (1998). Use of recombinant erythropoietin and prednisone for treatment of myelodysplastic syndrome with erythroid predominance in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 999-1001.
- Center S.A., Randolph J.F., Erb H.N., Reiter S. (1990). Eosinophilia in the cat: A retrospective study of 312 cases (1975 to 1986). *Journal of the American Animal Hospital Association* 26, 349-358.
- Christopher M.M., Metz A.L., Klausner J., Polzin D., Hayden D.W. (1986). Acute myelomonocytic leukemia with neurologic manifestations in the dog. *Veterinary Pathology* 23, 140-147.
- Comazzi S., Paltrinieri S., Caniatti M., De Dominicis S. (2000a). Erythremic myelosis (AML6er) in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2, 213-215
- Couto C.G. (1985). Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 186, 681-685.
- Dean G.A. (2000). CD antigens and immunophenotyping. In: Feldman, Zinkl and Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 689-695.
- Evans L.M., Caylor K.B. (1995). Polycythemia vera in a cat and management with hydroxyurea. *Journal of the American Animal Hospital Association* 31, 434-438.
- Evans R.J., Gorman N.T. (1987a). Myeloproliferative disease in the dog and cat: definition, aetiology and classification. *The Veterinary Record* 121, 437-443.
- Evans R.J., Gorman N.T. (1987b). Myeloproliferative disease in the dog and cat: Clinical presentations, diagnosis and treatment. *The Veterinary Record* 121, 490-496.
- Facklam N.R., Kociba G.J. (1985). Cytochemical characterization of leukemic cells from 20 dogs. *Veterinary Pathology* 22, 363-369.
- Facklam N.R., Kociba G.J. (1986). Cytochemical characterization of feline leukemic cells. *Veterinary Pathology* 23, 155-161.
- Favier R.P., van Leeuwen M., Teske E. (2004). Essential thrombocythemia in two dogs. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 129, 360-364.
- Fine D.M., Tvedten H.W. (1999). Chronic granulocytic leukemia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 1809-1812.
- Foster E.S., Lothrop C.D. (1988). Polycythemia vera in a cat with cardiac hypertrophy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192, 1736-1738.
- Gasper P.W., Rosen D.K., Fulton R. (1996). Allogeneic marrow transplantation in a cat with acute myeloid leukemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208, 1280-1284.
- Gelain M.E., Antoniazzi E., Bertazzolo W., Zaccolo M., Comazzi S. (2006). Chronic eosinophilic leukemia in a cat: Cytochemical and immunophenotypical features. *Veterinary Clinical Pathology* 35, 454-459.
- Goldman E.E., Graham J.C. (2000). Clinical diagnosis and management of acute nonlymphoid leukemias and

- chronic myeloproliferative disorders. In: Feldman, Zinkl, Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 706-716.
- Graves T.K., Swenson C.L., Scott M.A. (1997). A potentially misleading presentation and course of acute myelomonocytic leukaemia in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 33, 37-41.
- Gray H.E., Weigand C.M., Cottrill N.B., Willis A.M., Morgan R.V. (2003). Polycythemia vera in a dog presenting with uveitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39, 355-360.
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., Sanz M., Vallespi T., Hamblin T., Oscier D., Ohyashiki K., Toyama K., Aul C., Mufti G., Bennet J. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89, 2079-2088.
- Grindem C.B., Stevens J.B., Perman V. (1985a). Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 219-226.
- Grindem C.B., Stevens J.B., Perman V. (1985b). Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 10 cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 227-236.
- Grindem C.B., Stevens J.B., Perman V. (1986). Cytochemical reactions in cells from leukemic dogs. *Veterinary Pathology* 23, 103-109.
- Hamilton T.A., Morrison W.B., DeNicola D.B. (1991). Cytosine arabinoside chemotherapy for acute megakaryocytic leukemia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 359-361.
- Hamlin R.H., Duncan R.C. (1990). Acute nonlymphocytic leukemia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 110-112.
- Harvey J.W. (1981). Myeloproliferative disorders in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 11, 349-381.
- Hasler A.H., Giger U. (1996). Serum erythropoietin values in polycythemic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 32, 294-301.
- Head D.R. (2002). Proposed changes in the definitions of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: are they helpful? *Current Opinions in Oncology* 14, 19-23.
- Hisasue M., Okayama H., Okayama T., Suzuki T., Mizuno T., Fujino Y., Naganobu K., Hasegawa A., Watari T., Matsuki N., Masuda K., Ohno K., Tsujimoto H. (2001). Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 471-477.
- Huibregtse B.A., Turner J.L. (1994). Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemia: A comparison of 22 hypereosinophilic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 30, 591-599.
- Jain N.C., Blue J.T., Grindem C.B., Harvey J.W., Kociba G.J., Krehbiel J.D., Latimer K.S., Raskin R.E., Thrall M.A., Zinkl J.G. (1991). A report of the animal leukemia study group: Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* 20, 63-82.
- Jain N.C. (1993). Classification of myeloproliferative disorders in cats using criteria proposed by the Animal Leukemia Study Group: A retrospective study of 181 cases (1969-1992). *Comparative Haematology International* 3, 125-134.
- Leifer C.E., Matus R.E., Patnaik A.K., MacEwen E.G. (1983). Chronic myelogenous leukemia in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183, 686-689.
- McManus P.M. (2005). Classification of myeloid neoplasms: a comparative review. *Veterinary Clinical Pathology* 34, 189-212.
- Mears E.A., Raskin R.E., Legendre A.M. (1997). Basophilic leukemia in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 92-94.
- Messick J. (2000). Chronic myeloid leukemias. In: Feldman, Zinkl and Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 733-739.
- Meyer H.P., Slappendel R.J., Greydanus-van der Putten S.W.M. (1993). Polycythemia vera in a dog treated by repeated phlebotomies. *The Veterinary Quarterly* 15, 108-111.
- Ogilvie G.K. (1998). Chemotherapy and the surgery patient: principles and recent advances. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 22-32.
- Park H., Doster A.R., Tashbaeva R.E., Lee Y., Lyoo Y., Lee S., Kim H., Sur J. (2006). Clinical, histopathological and immunohistochemical findings in a case of megakaryoblastic leukemia in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 18, 287-290.
- Perkins P. (2000). Hematologic abnormalities accompanying leukemia. In: Feldman, Zinkl and Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 740-746.
- Raskin R.E. (1996). Myelopoiesis and myeloproliferative disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 1023-1041.
- Raskin R.E., Valenciano A. (2000). Cytochemical tests for diagnosis of leukemia. In: Feldman, Zinkl, Jain (Editors). *Schalm's Veterinary Haematology*, 5de ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 755-762.
- Rohrig K.E. (1983). Acute myelomonocytic leukemia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 182, 137-141.
- Shimoda T., Shiranaga N., Mashita T., Hasegawa A. (2000a). A hematological study on thirteen cats with myelodysplastic syndrome. *Journal of Veterinary Medical Science* 62, 59-64.
- Simpson J.W., Else R.W., Honeyman P. (1990). Successful treatment of suspected essential thrombocythaemia in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 31, 345-348.
- Smith M., Turrel J.M. (1989). Radiophosphorus (<sup>32</sup>P) treatment of bone marrow disorders in dogs: 11 cases (1970-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 98-102.
- Swenson C.L., Carothers M.A., Wellman M.L., Kociba G.J. (1993). Eosinophilic leukemia in a cat with naturally acquired feline leukemia virus infection. *Journal of the American Animal Hospital Association* 29, 497-501.
- Tarrant J.M., Stokol T., Blue J.T., McDonough S.P., Farrel P. (2001). Diagnosis of chronic myelogenous leukemia in a dog using morphologic, cytochemical, and flow cytometric techniques. *Veterinary Clinical Pathology* 30, 19-24.
- Villiers E., Baines S., Law A., Mallows V. (2006). Identification of acute myeloid leukemia in dogs using flow

- cytometry with myeloperoxidase, MAC387, and a canine neutrophil-specific antibody. *Veterinary Clinical Pathology* 35, 55-71.
- Weiss D.J., Smith S.A. (2000). Primary myelodysplastic syndromes of dogs: A report of 12 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 491-494.
- Weiss D.J. (2001). Evaluation of proliferative disorders in canine bone marrow by use of flow cytometric scatter plots and monoclonal antibodies. *Veterinary Pathology* 38, 512-518.
- Weiss D.J., Smith S.A. (2002). A retrospective study of 19 cases of canine myelofibrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 174-178.
- Weiss D.J. (2003). New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 33, 1317-1334.
- Weiss D.J. (2005a). Recognition and classification of dysmyelopoiesis in the dog: A review. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 147-154.
- Weiss D.J. (2005b). Sideroblastic anemia in 7 dogs (1996-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 325-328.
- Weiss D.J. (2006a). A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 955-961.
- Weiss D.J. (2006b). Evaluation of dysmyelopoiesis in cats: 34 cases (1996-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 893-897.
- Young K.M. (1985). Myeloproliferative disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 15, 769-780.

## Uit het verleden

### DOLDRIESTE JAGER AFGESTRAFT

Een prachtig verhaal opgetekend in een zogenaamd mirakelboekje uit Zaffelare (deelgemeente van Lochristi, met een kerk toegewijd aan O.L.Vrouw en de heilige Petrus) gedateerd voor 1573 (vermoedelijk omstreeks 1540) gaat als volgt (in hedendaagse taal overgezet):

Jan Muelaert, heer van Eksaarde (buurdorp), achtervolgde tijdens een jachtpartij een hinde tot op het kerkhof rond de kerk van Zaffelare. Het dier vluchtte het gebouw binnen tot bij het beeld van O.L.Vrouw. De jachthonden bleven achter en lieten de prooi met rust, maar de verbolgen jager stormde binnen. Daar vond hij de hinde voor het Mariabeeld, rustend met de voorpoten op het altaar om er beschutting te vinden. De jager nam zijn steekwapen, een spriet, stak het in de flanken en de hinde stierf. Maar de man werd ter plekke blind geslagen en blind bleef hij zijn leven lang.

In het 16de-eeuwse Nederlands klinkt de belangrijkste passage als volgt: (de jager vond) die hynde voor marien beelde metten tween voersten voeten ofte poeten up den houtaer (altaar) omme bescut te zijne.

Het verhaal is vermoedelijk nog een paar eeuwen ouder dan de optekening laat vermoeden. De Muelaerts waren nazaten van de heren van Gavere en ze behoorden in die hoedanigheid tot de hoge Vlaamse adel. Een Jan van Gavere, gezegd Mulaert, was heer van Eksaarde in 1277. Een kleinzoon en naamgenoot van hem leefde omstreeks halverwege de 14de eeuw.

Eén van die twee dus kreeg op die gedenkwaardige dag zijn welverdiende straf. Maar waaraan had de weledele heer Muelaert zich hier zo bezondigd in de ogen van tijdgenoten? Vanzelfsprekend niet aan wreedheid jegens dieren. Het kunnen twee zware vergrijpen geweest zijn. Hij had de kerkvrede verstoord door te doden in een vluchtplaats waar achtervolgden - zeer tijdelijk - veilig waren. Meer prozaïsch is een tweede overtreding: de heer had zich niet beperkt tot jacht op zijn eigen domein, hij was het territorium van een andere, nog machtiger 'heer' binnengedrongen. Zaffelare hoorde immers toe aan de Gentse Sint-Pietersabdij.

Bron: Daem, M., Gysseling, M. (1985). Het mirakelboek van Onze – Lieve – Vrouwe van Zaffelare. In: Jaarboek Oost – Oudburg, jg. 22, 99 – 123.

L. Devriese (met dank aan B. Vervaet, Zaffelare)