

## EPISTAXIS ALS VOORNAAMSTE PRESENTATIEKLACHT BIJ CANIENE LEISHMANIOSE

*Epistaxis as the primary clinical sign in leishmaniosis: three cases*

Y. Hoybergs, S. Daminet, J. Declercq, V. Bavegems, L. Van Branteghem\*

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren

\* Vakgroep Pathologie

Faculteit Diergeneeskunde, UGent

Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Yves.hoybergs@UGent.be

### ABSTRACT

Many differential diagnoses can be made for a dog presented with epistaxis. Canine leishmaniosis may cause epistaxis, but according to the literature it is only observed in 6 - 37% of the cases. Three patients presented with epistaxis suffered from a *Leishmania* infection. The pathophysiologic mechanisms of epistaxis in leishmaniosis are multiple, however, hypergammaglobulinemia with vasculitis is the most important one.

### SAMENVATTING

Bij het presenteren van een hond met neusbloeden of epistaxis kan een lange lijst differentiaaldiagnoses opgesteld worden. Caniene leishmaniose veroorzaakt in sommige gevallen ook neusbloeden, maar volgens de literatuur wordt dit slecht in 6,3% - 37% van de gevallen gezien. Drie patiënten werden met epistaxis aangeboden en bleken met *Leishmania* geïnfecteerd te zijn. Neusbloeden bij leishmaniose kan een aantal pathofysiologische oorzaken hebben, waarbij hypergammaglobulinemie met vasculitis de belangrijkste is.

### INLEIDING

Canine leishmaniose is een parasitaire ziekte die in Europa en meer specifiek in het Middellandse-Zeegebied door *L. infantum* veroorzaakt wordt (Noli, 1999). Flebotomen of zandvliegjes fungeren als vector voor leishmaniose. In het Middellandse-Zeegebied zijn *Phlebotomus ariasi* en *P. perniciosus* de belangrijkste vectoren (J. Vercruyse, persoonlijke mededeling, 2002). Vertebraten zijn de gastheren van *Leishmania* en kunnen dus ook leishmaniose ontwikkelen (Slappendel, 1988). De hond, wilde canidae (voornamelijk de vos) en de rat zijn de meest voorkomende gastheren voor *L. infantum*, maar ook de mens en het paard kunnen wel eens als accidentele gastheer geïnfecteerd worden (J. Vercruyse, persoonlijke mededeling, 2002). Overdracht gebeurt voornamelijk door deze horizontale overdracht met tussenkomst van de vector, maar ook overdracht zonder tussenkomst van de vector of verticale overdracht is mogelijk. Gevoelige dieren

ontwikkelen na een zeer variabele incubatieperiode symptomen die voornamelijk te wijten zijn aan een overproductie van immunoglobulinen (Koutinas *et al.*, 1999). De symptomatologie is zeer uitgebreid maar huidproblemen, lymfadenopathie, anorexie en oculaire veranderingen behoren tot de meest voorkomende klachten (Noli, 1999). Tot de atypische klachten behoren onder andere spier- en skeletafwijkingen, epistaxis, nierinsufficiëntie, gastro-intestinale klachten (Blavier *et al.*, 2001).

De diagnose kan het best gesteld worden door het aantonen van de parasieten met als voorkeurslokalisaties lymfeknopen, beenmerg of huid (Anderson *et al.*, 1980). Biochemische en hematologisch bloedonderzoek samen met serologie (Slappendel, 1988) of de polymerase chain reactie kunnen helpen bij het diagnosticeren van leishmaniose (Moritz *et al.*, 2001).

De therapie kan gestart worden met antimoonderivaten meglumine-antimonaat en Na-stibogluconaat (Gothe, 1991), allopurinol (Liste, 1995; Moritz *et al.*, 2001),

amfotericine B of ketoconazole (Lappin, 1997). De reactie op deze ingestelde therapie is bepalend voor de prognose.

De beschreven gevallen werden gepresenteerd aan de Faculteit Diergeneeskunde, vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Universiteit Gent. De voornaamste klacht was neusbloeden. De diagnose van leishmaniose werd gesteld. De wijze van patiëntbenadering werd beschreven en in de bespreking werd vooral aandacht besteed aan de mogelijke oorzaken voor epistaxis bij leishmaniose.

## CASUÏSTIEK

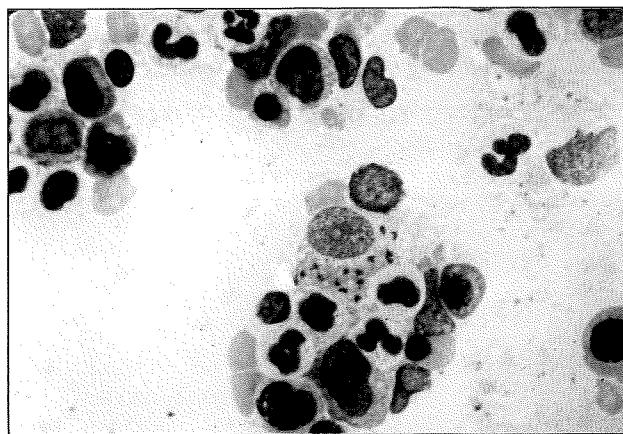
### Casus 1

Het betrof een mannelijke Labrador Retriever van twee jaar oud, die werd aangeboden omwille van epistaxis. Verder beschreef de eigenaar een niet-jeukende kaalheid rond de ogen, muil en mediale zijde van de poten met uitgebreide schilfering. Sinds één week merkte de eigenaar een algemene vermagering, maar geen verandering in het eet- en drinkgedrag. De hond had geen verleden van ziekte, noch van reizen naar het buitenland.

Bij algemeen klinisch onderzoek werden een verminderde conditie, bleke mucosae en een uitgesproken lymfadenopathie, perioculaire en faciale alopecie met ernstige schilfering vastgesteld. Hematologisch en biochemisch onderzoek toonde een ernstige niet-regeneratieve anemie, een lichte neutrofilie, trombocytosis, uremie en een aanzienlijke monoklonale  $\gamma$ -globulinemie. Urineonderzoek toonde een niet-significante proteïnurie (Tabel 1).

In deze kliniek werd de waarschijnlijkheidsdiagnose van leishmaniose gesteld. Als enige mogelijke differentiaaldiagnose komt multipel myeloma/plasmocytoma in aanmerking. De hond werd voorlopig behandeld met Na-ceftiofur (Excenel) 3 mg/kg intraveneus, en met allopurinol (Zyloric) 10 mg/kg per oraal driemaal per dag. Wegens een continue neusbloeding, die met lokale producten niet te stelpen was, werd een eenmalige transfusie (450ml) met vol bloed toegediend. De eigenaar verkoos uiteindelijk euthanasie boven het behandelen wegens het theoretische gevaar van leishmaniose als zoonose. Het autopsieverslag maakte melding van een veralgemeende lymfadenopathie met een nodulaire splenomegalie, perifere leververvetting en glomerulonefritis.

Op histologie, maar duidelijker op cytologie van beenmergmateriaal, werden in de macrofagen intra-



**Figuur 1.** Beenmergmacrofaag met *Leishmania*-amastigoten.

*Figure 1.* Bone marrow macrophage with *Leishmania* amastigotes.

cytoplasmatische inclusies teruggevonden compatibel met *Leishmania*-amastigoten (Figuur 1).

### Casus 2

Een tweejarige Labrador Retriever reu werd aangeboden omwille van intermitterende epistaxis, vooral na inspanning. De behandelende dierenarts had een vermoeden van leishmaniose, voerde een beenmergpunctie uit en schreef een behandeling voor van allopurinol 4,8 mg/kg driemaal per dag. De resultaten van de punctie waren nog niet bekend. De hond had ook geen geschiedenis van een bezoek aan endemische gebieden. Er werd getracht de neusbloedingen te stelpen.

Op algemeen klinisch onderzoek vielen meteen een veralgemeende lymfadenopathie, een vertraagde capillaire vullingstijd en bleke mucosae op. Bloedonderzoek toonde een niet-regeneratieve anemie, sterke rouleauvorming, trombocytopenie met stollingstijden binnen de fysiologische grenzen, hyperproteïnemie met name een polyklonale hyper- $\gamma$ -globulinemie (Tabel 3). Op basis van de anamnese, klinische symptomen en bloedonderzoek werd een vermoedelijke diagnose van leishmaniose gesteld. Bijkomende onderzoeken als cytologie en serologie werden nog uitgevoerd. Cytologie van de dunne-naald-aspiraten van mandibulaire, prescapulaire, axillaire lymfeknopen en popliteuslymfeknopen leverden enkel hyperplastisch weefsel op. Vooral de macrofagen werden nauwkeurig onderzocht op intracytoplasmatische inclusies, zonder resultaat. Bij cytologie van beenmergmateriaal werden verhoogde aantallen segmentkernigen, monocyt en talrijke intracytoplasmatische *Leishmania*-amastigoten gevonden in de macrofagen, wat de vermoede-

**Tabel 1. Hematologie, biochemie, serologie, elektroforese en urineonderzoek van casus 1 op dag 0.**  
*Table 1. Hematology, biochemistry, serology, electrophoresis and urine analysis of case 1 on day 0.*

Datum	Test	Waarde	Normaalwaarden	Eenheden	
Dag 0	hematologie	HCT	19,9	43-59	%
		Hb	6,6	14-20	g/dl
		rbc	3,16	6,2-8,7	milj/ccm
		trombocyten	713	164-510	x1000/uL
		staafkernigen	760	0,00-300,00	/ccm
		segmenten	11700	3000-11500	/ccm
		RI	0,3	>2	%
		APTT	23,7	16,1-20,3	sec
	biochemie	Tot proteïne	9,9	5,5-7,5	g/dl
		AST/GOT	105	<44	U/L
	serologie	<i>Leishmaniatiter</i>	204800		
	eiwitelectroforese	albumine	15,9	42,7-56,1	%
		$\alpha$ 1-globuline	1,1	1,8-3,2	%
		$\alpha$ 2-globuline	10,6	17,2-24,6	%
$\beta$ -globuline		8,8	13,1-24,3	%	
$\gamma$ -globuline		63,6	7,1-15,5	%	
urineonderzoek	soortelijk gew	1,010	1,015-1,035		
	aceton	positief			
	hemoglobine	positief			
	eiwit	225,2	<30	mg/dl	
	eiwit/creatinine ratio	0,89	< 1,00		

delijkheidsdiagnose van leishmaniose bevestigde. Serologie liet ook een enorm hoge titer van 1:204800 zien.

De dosering van allopurinol werd opgedreven tot 12 mg/kg tweemaal per dag; na een week werd een tweede verhoging doorgevoerd van 3 mg/kg tweemaal per dag (dus een totaal van 30 mg/kg/dag). Deze behandeling werd aangehouden gedurende vijf maanden terwijl de hond niet meer werd aangeboden voor hercontrole, alhoewel dit aangeraden was. De eigenaar had de dosering zelf verminderd naar 20 mg/kg/dag, waarop de hond hevige neusbloedingen kreeg en opnieuw werd aangeboden. De algemene toestand van de hond was zeer goed, het eet- en drinkgedrag was

normaal. Een opname van de hond bleek niet noodzakelijk en de dosering van allopurinol werd even verhoogd tot 40mg/kg tweemaal per dag. Het bloedonderzoek (Tabel 4) wees uit dat de therapie voor aanzienlijke verbetering gezorgd had, vooral op het gebied van de trombocytopenie, en de hematocriet was gevoelig gestegen. Biochemie toonde een persistente hyperproteïnemie, maar aangezien de hond nog steeds klinische symptomen vertoonde, werd een combinatietherapie met glucantime aangeraden en dit aan een doseringschema van 2 cycli van 100 mg/kg/dag gedurende 10 dagen met een interval van 14 dagen. De allopurinolbehandeling werd zoals normaal verder-

**Tabel 2. Bloedanalysesresultaten van casus 2 op dag 0 en dag 46.**  
*Table 2. Results of the blood analysis of case 2 on day 0 and day 42.*

Datum		Test	Waarde	Normaalwaarde	Eenheid
Dag 0		HCT	20,1	37-55	%
		Hb	7,4	12,0-18,0	g/dl
		MCHC	36,8	30-36,9	g/dl
		WBC	8,3x10 <sup>9</sup> /L	6-16,9	x 10 <sup>9</sup> /L
		segmenten	5,6 x 10 <sup>9</sup> /L	3,3-12	x 10 <sup>9</sup> /L
		RI	0,30%	regen=2%	%
Dag 46	hematologie	HCT	21,1	43-59	%
		Hb	6,9	14-20	g/dl
		rbc	3,27	6,2-8,7	milj/ccm
		trombocyten	109	164-510	x 1000/uL
		RI	0,30%	>2	%
	biochemie	Tot proteïne	12,7	5,5-7,5	g/dl
		albumine	2,33	3,00-4,50	g/dl
		AST/GOT	52	<44	U/L
		glucose	5,16	3,05-4,99	mmol/L
	elektroforese	albumine	14,30%	42,7-56,1	%
		α-1globuline	1%	1,8-3,2	%
		α-2globuline	9,50%	17,2-24,6	%
		β-globuline	12,50%	13,1-24,3	%
		γ-globuline	62,7	7,1-15,5	%

gezet onder serologische controle, die nu al 1,5 jaar bezig is.

### Casus 3

Deze achtjarige mannelijke kruising werd in spoed aangeboden met erge epistaxis uit de rechter neusgang. De hond had de laatste jaren al eerder te maken gehad met neusbloeden, maar het was steeds geassocieerd met inspanning. Bij de dierenarts werd een vitamine K-behandeling ingezet. De hond werd als pup vanuit Spanje naar ons land geïmporteerd, maar sindsdien was hij niet meer in het buitenland geweest.

Opmerkingen bij het algemeen onderzoek waren beperkt tot bleke mucosae en een systolisch bijgeruis (graad 3 op 6). De huid en de vacht waren evenals de lymfeknopen niet afwijkend. Verder onderzoek omvatte

cytologie van lymfeknoopaspiraten, hematologisch en biochemisch onderzoek met aanvraag tot serologie van *Ehrlichia* en *Leishmania*.

In afwachting van de resultaten werd begonnen met een doxycyclinebehandeling van 10 mg/kg per dag tegen mogelijke ehrlichiose. Niet-regeneratieve anemie met een hematocriet van 24, milde trombocytopenie met normale stollingstijden, hyperproteïnemie en verhoogde ureum-creatininewaarden waren de meest significante afwijkingen bij het hematologisch en biochemisch onderzoek. Urineonderzoek toonde een significante proteïnurie aan (Tabel 5). De resultaten van de serologie voor *Ehrlichia* waren negatief, maar de serologische titer van *Leishmania*, na een directe agglutinatietest, was positief met een waarde van 1/204800, terwijl de cut-off waarde voor directe agglutinatie meestal 1/800 bedraagt (Vercammen *et al.*, 1997). Dunne-naald-aspiraten van

**Tabel 3. Uitslagen van urineonderzoek en beenmergpunctie van casus 2 op dag 51 en 52.**  
 Table 3. Results of the urine analysis and the bone marrow cytology of case 2 on day 51 and 52.

Datum	Test	Waarde	Normaalwaarde	Eenheid	
Dag 51	urineonderzoek	pH	8	4,5-7,0	
		eiwit	147,1	<30	mg/dl
		eiwit/creatinine	0,76	<1	
Dag 52	mergpunctie	segmenten	30%	7,0-25,0	%
		lymfocyten	1%	5,0-25,0	%
		monocyten	6%	0,0-3,5	%
		macrofagen met <i>Leishmania</i> amastigoten			
		erythropoiesis	hyperplasie		
		granulocytopoëse	neutrofilie		
		Besluit	inflammatoir beenmerg met prominente aanwezigheid van <i>Leishmania</i> -amastigoten		

**Tabel 4. Resultaten van bloed- en urineonderzoek van casus 2 op dag 211.**  
 Table 4. Results of the blood and urine analyses of case 2 on day 211.

Datum	Test	Waarde	Normaalwaarde	Eenheid	
Dag 211	hematologie	HCT	26,2	43-59	%
		Hb	8,6	14-20	g/dl
		rbc	4,02	6,2-8,7	milj/cem
		trombocyten	448	164-510	x1000/uL
		PTT	7,7	8,1-8,8	sec
	biochemie	Tot proteïne	11	5,5-7,5	g/dl
		albumine	2,86	3,00-4,50	g/dl
		glucose	5,33	3,05-4,99	mmol/L
	serologie	<i>Leishmaniatiter</i>	>204800		
	elektroforese	albumine	21,90%	42,7-56,1	%
		$\alpha$ -1globuline	2,70%	1,8-3,2	%
		$\alpha$ -2globuline	12,20%	17,2-24,6	%
		$\beta$ -globuline	12,50%	13,1-24,3	%
		$\gamma$ -globuline	50,70%	7,1-15,5	%
		Besluit	polyclonale hypergammaglobulinemie		
urineonderzoek	eiwit	58,3	<30	mg/dl	
	eiwitcreatinine	0,32	<1		

**Tabel 5. Resultaten van casus 3 op dag 1 en 3.**  
 Table 5. Results of case 3 on day 1 and 3.

Datum		Test	Waarde	Normaalwaarde	Eenheid	
Dag 1	hematologie	HCT	23,9	43-59	%	
		Hb	7,8	14-20	g/dl	
		rbc	3,79	6,2-8,7	milj/ccm	
		trombocyten	149	164-510	x1000/uL	
		RI	0,2	>2	%	
		protrombinetijd	7	8,1-8,8	sec	
	biochemie	Tot proteïne	7,7	5,5-7,5	g/dl	
		glucose	5,33	3,05-4,99	mmol/L	
		ureum	160	20-50	mg/dl	
		creatinine	260,8	70+LG	umol/L	
	serologie	<i>Leishmaniatiter</i>		1/204800		
	Dag 3	biochemie	ureum	103	20-50	mg/dl
			creatinine	2,85	70+LG	umol/L
		urineanalyse	soortelijk gewicht	1,01	1,015-1,035	
aceton			positief			
hemoglobine			positief			
eiwit			122	<30	mg/dl	
eiwit/creatinine			2,83	<1,00		

de lymfeknopen vertoonden geen *Leishmania* organismen, maar omwille van de positieve serologie werd een causale therapie ingesteld.

Nadat de resultaten bekend werden, werd er gestart met een behandeling van allopurinol 15 mg/kg tweemaal per dag. Na één maand werd een hercontrole aangeraden. Hierbij bleek dat ook deze eigenaar de dosering zelf gehalveerd had, aangezien dat de hond in goede conditie was. Algemeen onderzoek bleek onberispelijk, maar de hematologische resultaten toonden toch nog steeds een ernstige trombocytopenie. De hematocriet was aanzienlijk gestegen naar 36,7% (Tabel 6). De therapie werd voortgezet en de dosering werd terug opgedreven tot 15 mg/kg tweemaal per dag. Na verschillende maanden telefonisch contact met de eigenaar bleek alles goed te gaan, maar de hond had tengevolge van één toediening carprofen (Rimadyl) 4

mg/kg, een drietal keer kleine neusbloedingen gehad. Na stopzetting van de carprofen traden geen neusbloedingen meer op.

## BESPREKING

Neusbloeden wordt volgens de literatuur slechts in een beperkt aantal gevallen vermeld als presentatieklacht van caniene leishmaniose. Volgens Noli (1999) komt het slechts in 10 tot 37% van de gevallen voor. Een retrospectieve studie uitgevoerd door Koutinas *et al.* (1999), spreekt over 10 van de 158 gevallen (6,3%). Bij de drie door ons besproken patiënten was epistaxis de presentatieklacht en werden pas bij het afnemen van de anamnese en het algemeen onderzoek andere klachten waargenomen. In dit deel worden de mogelijke oorzaken van epistaxis bij leishmaniose

**Tabel 6. Hercontrole resultaten van casus 3 op dag 33.**  
*Table 6. Results of case 3 on day 33.*

Datum		Test	Waarde	Normaalwaarde	Eenheid
Dag 33	hematologie	HCT	36,7	43-59	%
		Hb	10,7	14-20	g/dl
		rbc	6,02	6,2-8,7	milj/ccm
		trombus	145	164-510	x1000/uL
		protrombinetijd		8,1-8,8	Sec
		sementkernigen	2420	3000-11500	/ccm
		biochemie	tot prot	10,1	5,5-7,5
albumine	2,44		3,00-4,50	g/dl	

besproken alsook de infectiewegen, toegepast op de 3 besproken gevallen.

De etiologie van epistaxis bij leishmaniose kan verklaard worden door verschillende mechanismen. Hyperproteïnemie, immuuncomplexvorming, trombocytopenie, systemische hypertensie en nasale ulceraties worden beschreven als mogelijke oorzaken van epistaxis bij leishmaniose.

Of een gastheer gevoelig is voor een *Leishmania*-infectie of niet, hangt af van de immuniteitsreactie van die gastheer op inoculatie met amastigoten. Die amastigoten worden opgenomen door macrofaagen die via expressie van MHC-klasse II-peptide op hun celmembraan herkend en gebonden worden door de CD4 T-helper-1-cel. De geïnfecteerde macrofaag wordt geactiveerd door IFN- $\gamma$  en IL-2. De parasiet sterft intracellulair af. Vrije amastigoten worden bij een gevoelige gastheer gebonden aan B-cellen, die ook reageren met MHC II-expressie op hun celmembraan. De herkenning gebeurt door T-helper-2-cellen met secretie van cytokinen (IL, TGF- $\beta$ ) tot gevolg. De B-cellen worden geactiveerd tot actiefproducerende plasmacellen met een overproductie van immunoglobuline G (Ig G) (Janeway and Travers, 1996; Koutinas *et al.*, 1999; Moritz *et al.*, 2001). De overproductie van immunoglobulinen kan aanleiding geven tot hyperproteïnemie met eventueel het hyperviscositeitsyndroom tot gevolg. Ig G en Ig A veroorzaken dit minder snel dan Ig M door hun kleiner moleculair gewicht (Vail, 2000). Hierbij adhereren de immunoglobulinen aan de trombocyten en veroorzaken zo trombocytopenie met een gestoorde primaire hemostase

(Vail, 2000; Hohenhaus, 1995). Interactie met stollingsfactoren kan ook een gestoorde secundaire hemostase veroorzaken (Dupha en Littman, 1992; Hohenhaus, 1995).

Ook massale interacties tussen antigenen en immunoglobulinen kunnen aanleiding geven tot vorming van immuuncomplexen. Door precipitatie kunnen deze complexen ook aanleiding geven tot trombocytopenie en endotheelbeschadigingen met een gestoorde primaire hypostase tot gevolg (Juttner *et al.*, 2001; Valladares *et al.*, 2001; Brooks, 2000).

Trombocytopenie kan ook veroorzaakt worden door nier- of leverfalen secundair aan een *Leishmania*-infectie (Moreno *et al.*, 1998). Ernstig leverlijden kan ook aanleiding geven tot verminderde productie van stollingsfactoren met een gestoorde secundaire hemostase tot gevolg (Moreno, 1999).

Bij de drie beschreven gevallen werd er bij presentatie een hyperproteïnemie met polyklonale hypergammaglobulinemie vastgesteld. Volgens Amati *et al.* (2002) kan naast een monoklonale hypergammaglobulinemie ook een polyklonale hypergammaglobulinemie het hyperviscositeitsyndroom veroorzaken. Hierbij stelt Hohenhaus (1995) vast dat een *Leishmania*-infectie meestal een polyklonale en minder vaak een monoklonale hypergammaglobulinemie teweegbrengt. Aangezien dat bij de drie gevallen geen afwijkende aPTT, PT, fibrinogeengehalten gevonden werden, kan besloten worden dat de secundaire hemostase niet verstoord is en dat de bloedingen dus eventueel veroorzaakt werden door primaire hemostaseproblemen. Een meting van de 'bucal mucosal bleeding time' had hierover uitsluitel

kunnen geven, maar werd omwille van praktische overwegingen niet uitgevoerd.

Trombocytopenie wordt vaak aangegeven als primaire etiologie van epistaxis. Verhoogde kans op bloedingen komt voor bij een trombocytentelling lager dan 50 000/ $\mu$ L. Spontane bloedingen treden op bij een trombocytengehalte lager dan 30 000/ $\mu$ L. Bij leishmaniose is een eventuele trombocytopenie te wijten aan een verhoogd verbruik en niet aan een verminderde aanmaak (Grindem, 2000). Zelden kunnen een splenomegalie en myelofibrositis door infectie bijdragen tot trombocytopenie (Moreno *et al.*, 1998). Epistaxis bij leishmaniose is dus de oorzaak van de trombocytopenie en niet het gevolg. Case 2 en 3 werden gepresenteerd met een trombocytopenie, respectievelijk 109 000/ $\mu$ L ( $109 \times 10^9/L$ ) en 149 000/ $\mu$ L ( $149 \times 10^9/L$ ). Volgens Grindem (2000) ligt de grens voor spontane bloedingen bij een trombocytengehalte van 30 000/ $\mu$ L, dus is de trombocytopenie bij deze patiënten waarschijnlijk niet de oorzaak van de epistaxis. Case 1 werd gepresenteerd met een initiële trombocytosis. Dit is meestal een secundaire reactieve trombocytosis op infectie en is dus klinisch niet significant (Ruiz de Gopegui en Feldman, 2000).

Systemische hypertensie kan ook een oorzaak zijn van epistaxis. Verhoogde bloeddruk bij leishmaniose kan veroorzaakt worden door nier- of leverinsufficiëntie. (Juttner *et al.*, 2001; Bodey en Michell, 1996). Bij onze patiënten werden geen arteriële bloeddrukmetingen uitgevoerd, maar lever- en nierwaarden vielen binnen de normale grenzen, uitgezonderd bij patiënt 2. Bij de twee andere patiënten kunnen we epistaxis door systemische hypertensie zo goed als uitsluiten.

Histopathologisch onderzoek van de nasale mucosa uitgevoerd door Juttner *et al.* (2001) bij 10 honden, gepresenteerd met epistaxis veroorzaakt door leishmaniose, toonde ulceratieve en inflammatoire letsels. Dit alleen of in combinatie met een gestoorde primaire hemostase kan vaak aanleiding geven tot epistaxis. Ook Dessi *et al.* (1994) beschreven deze letsels bij een vrouw.

Er kan geconcludeerd worden dat het neusbloeden bij de besproken patiënten dus vermoedelijk veroorzaakt wordt door een trombocytopathie in combinatie met ulceratieve letsels van de neusmucosa. Enkel bij patiënt 3 is epistaxis door systemische hypertensie niet uit te sluiten. Neusbloeden is dus een symptoom dat optreedt in de chronische fase van de ziekte; dit is in contradictie met het feit dat de drie 'cases' met neusbloeden als presentatieklacht aangeboden werden.

Zoals beschreven in 'overdracht en pathogenese' is horizontale overdracht met tussenkomst van de vector de meest waarschijnlijke transmissieweg. Daarvoor moet de gastheer zich in een endemisch gebied bevinden. Andere zijn horizontale transmissiewegen zonder vectoroverdracht, zoals direct contact met ulceratieve letsels, bloed en dergelijke en de verticale overdracht (Barr *et al.*, 2001).

Geval 1 is zelf nooit in het buitenland geweest. Na het opzoeken van de eigenaar van de moederhond bleek dat deze voor een periode van twee jaar in Griekenland had verbleven. Bij terugkomst in België had de moeder teef een aantal nestjes gehad. Een paar jaar later ontwikkelde de teef leishmaniose en werd ze met allopurinol behandeld. Momenteel stelt de teef het goed. Het is niet geweten of nog andere pups van dezelfde moeder leishmaniose gekregen hebben. Case 1 werd dus geïnfecteerd via direct contact met de teef of via - eerder hypothetisch - verticale transmissie.

Patiënt 2 is zelf ook nooit in het buitenland geweest, maar de moeder werd als volwassen hond meegebracht uit Spanje. Hoogstwaarschijnlijk was de moederhond reeds geïnfecteerd en heeft ze de *Leishmania* overgedragen op haar pups. Hier bedroeg de incubatieperiode twee jaar. Ook hier is de transmissie vermoedelijk via direct contact met de teef of via verticale transmissie gebeurd.

Patiënt 3 is vanuit Spanje op een leeftijd van vier maanden meegebracht door de eigenaar naar België. Waarschijnlijk werd de hond als pup geïnfecteerd vooraleer hij geïmporteerd werd. Hierbij dient te worden opgemerkt dat aangezien de symptomen nu pas optreden, de incubatieperiode zeker een periode van acht jaar kan overlappen, wat overeenkomt met de bevindingen van Lappin (1997).

In de Verenigde Staten werden 28 gevallen beschreven, waarbij geen vectorgemedieerde overdracht aangetoond kon worden (Baneth *et al.*, 2001). Hier werd wel overdracht door direct contact vermoed. Vectorgemedieerde overdracht kon ook bij een autochtoon geval in Nederland uitgesloten worden. Horizontale overdracht door contact of verticale transmissie kan hier als mogelijke infectiebron aangeduid worden (Diaz-Espineira en Slappendel, 1997). Dit is in tegenstelling met de bevindingen van Andrade *et al.* (2002) die geen verticale overdracht kon aantonen bij *L. chagasi*. Ook in Maryland (USA) (Eddlestone, 2000; Sellon, 1992) en Texas (Sellon *et al.*, 1993), geen endemische gebieden, werd een geval van viscerale leishmaniose beschreven waar geen transmissieweg kon worden aangetoond.



Aangezien de heersende klimatologische omstandigheden in België de levenscyclus van flebotomen onmogelijk maken, kan België niet als endemisch gebied beschouwd worden (J. Vercruyse, persoonlijke mededeling, 2002). De grens van dit endemisch gebied is zeker geen stabiel gegeven, maar de opmars tot in België is uitgesloten en de horizontale transmissie met tussenkomst van de vector bij de besproken patiënten is dus ook uitgesloten. Koehler *et al.* (2002) beschrijven wel de opmars van flebotomen ter hoogte van Zuid-Duitsland dat voordien niet als endemisch gebied beschouwd werd.

Ook is het zeer onwaarschijnlijk dat flebotomen geïmporteerd zouden worden, enige tijd overleven en intussen nog *Leishmania* overdragen. Transport van flebotomen naar niet-endemische gebieden staat daarom nog zeer sterk ter discussie (Dauguschies, 2001).

#### DANKBETUIGING

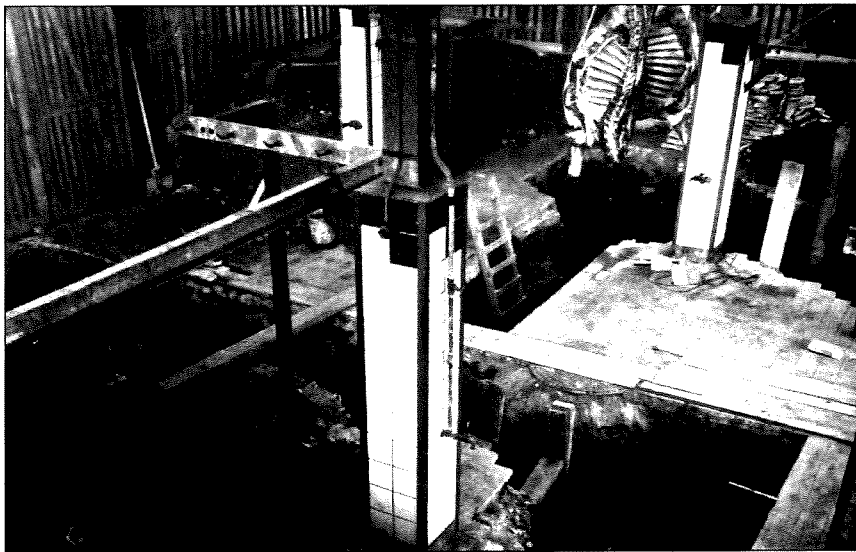
Hierbij willen we de Firma IAMS Europe bedanken voor de sponsoring van de eerste auteur.

#### REFERENTIES

- Amati F., Canellini G., Beris P. (2002). Polyclonal hypergammaglobulinaemia with hyperviscosity syndrome. *British Journal of Haematology* 116, 2.
- Anderson D.C., Buckner R.G., Glenn B.L., McVean D.W. (1980). Endemic Canine Leishmaniasis. *Veterinary Pathology* 17, 94-96.
- Andrade H.M., de Toledo V. de P., Marques M.J., Franca Silva J.C., Tafuri W.L., Mayrink W., Genaro O. (2002). *Leishmania chagasi* is not vertically transmitted in dogs. *Veterinary Parasitology* 103, 71-81.
- Baneth G., Hoffeman O., Jaffe C.L., Strauss D., Schnur L.F., Kass P.H., Sandler B., Sekeles E., Eisenberger C.L., Jacobson R.L., Warburg A. (2001). Allopurinol therapy of naturally-occurring canine visceral leishmaniasis: a study on the clinical and serological progression, parasitological status and infectivity to sand-flies. *Proceedings ESVIM Congress 2001*, Dublin, 5-8 September.
- Barr S.C., Garden O., Wallace K.P., Forest T.W., Beam S., Randolph J.F., Center S.A. (2001). Evidence for non-vector mediated transmission of *Leishmania* in dogs in the United States of America. *Proceedings ESVIM, Congress 2001*, Dublin, 5-8 September.
- Blavier A., Keroack S., Denerolle Ph., Goy-Thollot I., Chabanne L., Cador J.L., Bourdoiseau G. (2001). Atypical forms of canine leishmaniasis. *The Veterinary Journal* 162, 108-120.
- Bodey A.R., Michell A.R. (1996). Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 37, 116-125.
- Brooks M. (2000). Coagulopathies and thrombosis. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5 Ed., Saunders, Philadelphia, p. 1829-1841.
- Dauguschies A. (2001). Import von Parasiten durch Tourismus und Tierhandel. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 108, 348-352.
- Dessi P., Stein A., Gras R., Raoult D., Cannoni M. (1994). Leishmaniose de la muqueuse nasale: A propos d'un cas. *Médecine et Maladies Infectieuses* 24, 638-640.
- Diaz-Espineira M.M., Slappendel R.J. (1997). A case of autochthonous canine leishmaniasis in the Netherlands. *The Veterinary Quarterly* 19, 69-71.
- Dupha N., Littman M.P. (1992). Epistaxis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 14, 1033-1041.
- Eddlestone S.M. (2000). Visceral leishmaniasis in a dog from Maryland. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, p. 1686-1688.
- Gothe R. (1991). Leishmaniosen des Hundes in Deutschland: Erregerfauna und -biologie, Epidemiologie, Klinik, Pathogenese, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Kleintierpraxis* 36, 69-84.
- Grindem C.B. (2000). Infectious and immune-mediated thrombocytopenia. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*, Saunders, Philadelphia, 438-442.
- Hohenhaus A.E. (1995). Syndromes of hyperglobulinemia: diagnosis and therapy. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*, Saunders, Philadelphia, 523-530.
- Janeway C.A. and Travers P. (1996). *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*. 2 ed. Current Biology, London, 7:2 and 8:2.
- Juttner C., Rodriguez Sanchez M., Rollan Landeras E., Slappendel R.J., Fragio Arnold C. (2001). Evaluation of the potential causes of epistaxis in dogs with natural visceral Leishmaniasis. *The Veterinary Record* 149, 176-179.
- Koehler K., Stechele M., Hetzel U., Domingo M., Schonian G., Zahner Burkhardt E. (2002). Cutaneous leishmaniasis in a horse in southern Germany caused by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology* 109, 9-17.
- Koutinas A.F., Polizopoulou Z.S., Saridomichelakis M.N., Argyriadis D., Fytianou A., Plevraki K.G. (1999). Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece. A retrospective study of 158 cases (1989-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 376-383.
- Lappin M.R. (1997). Protozoal infections. In: *Small Animal Practice*, 3<sup>rd</sup> ed., Morgan R.V., Saunders Philadelphia, 1175-1179.
- Liste F., Gascon M. (1995). Allopurinol in the treatment of canine visceral leishmaniasis. *The Veterinary Record* 137, 23-24.
- Moreno P. (1999). Evaluation of secondary haemostasis in canine leishmaniasis. *The Veterinary Record* 144, 169-171.
- Moreno P., Lucena R., Ginel P.J. (1998). Evaluation of primary haemostasis in canine leishmaniasis. *The Veterinary Record* 142, 81-83.
- Moritz A., Prinzing S., Bauer N. (2001). Die kanine viszerale Leishmaniose: Erreger, Infektion, Klinik, Diag-

- nose, Therapie und Prophylaxe – eine Übersicht. *Kleintierpraxis* 46, 533-547.
- Noli C. (1999). Leishmaniose des Hundes. *Waltham Focus*, 9, 16-24.
- Ruiz de Gopegui R., Feldman B.F. (2000). Platelets and von Willebrand's diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger en Feldman (eds.). 5 Ed., Saunders, Philadelphia, 1823.
- Sellon R. (1992). Leishmaniasis in The United States. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI*, Saunders, Philadelphia, 271.
- Sellon R.K., Menard M.M., Meuten D.J., Lengerich E.J., Steurer F.J., Breitschwerdt E.B. (1993). Endemic visceral leishmaniasis in a dog from Texas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 16-19.
- Slappendel R.J. (1988). Canine leishmaniasis. A Review based on 95 cases in The Netherlands. *The Veterinary Quarterly* 10, p. 1-16.
- Vail D.V. (2000). Hematopoietic tumors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger en Feldman (eds.). Fifth Edition. Saunders Company, Philadelphia, 516-517.
- Valladares J.E., Riera C., Gonzales-Ensenyat P., Diez-Cascon A., Ramos G., Solano Gallego L., Gallego M., Portus M., Arboix M., Alberola J. (2001). Long term improvement in the treatment of canine leishmaniasis using an antimony liposomal formulation. *Veterinary Parasitology* 97, 15-21.
- Vercammen F., Berkvens D., Le Ray D., Jacquet D., Vervoort T. (1997). Development of a slide ELISA for canine leishmaniasis and comparison with four serological tests. *The Veterinary Record* 141, 328-330.

#### Uit het verleden



Toen in 1943 archeologisch onderzoek uitgevoerd werd naar de grondvesten van de in oorsprong Karolingische, later Romaanse abdijkerk van de Gentse Sint-Baafsabdij, gebeurde dat in nogal zonderlinge omstandigheden.

Het gemeentelijk slachthuis werd immers gedeeltelijk op de resten van de oude kerk gebouwd. In de inleiding voor het boek met het relaas van de opgravingen schreef de leider van de werken, prof. Firmin De Smidt het volgende: *Verder (danken we) Prof. Dr. L. Dedeken, directeur van het Slachthuis, die, spijt de drukke bedrijvigheid van het slachthuis, het toch zo wist te regelen dat wij op de koer en binnen de lokalen, het onderzoek konden voortzetten.*

Nog een ander pikant detail: de kerk werd al in de 16<sup>de</sup> eeuw, na de Gentse opstand in 1540, afgebroken op bevel van Keizer Karel voor de bouw van zijn dwangburcht, het Nieuw Kasteel, later Spaans Kasteel genoemd.

*Uit: F. De Smidt, Opgravingen in de Sint-Baafsabdij te Gent. De abdijkerk. Cultureel Jaarboek voor de provincie Oost-Vlaanderen, Gent, 1956, pp. 1 – 295.*