

# Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift

 **FACULTEIT  
DIERGENEESKUNDE**  
accredited by FAEVE

**JULI-AUGUSTUS 2021**

**VOL. 90 - NR 4**

**VERSCHIJNT TWEEMAANDELIJKS**

**PUBLISHED BIMONTHLY**

**ISSN 0303 9021**

**[HTTPS://OJS.UGENT.BE/VDT](https://ojs.ugent.be/vdt)**

**[WWW.VDT.UGENT.BE](http://www.vdt.ugent.be)**

**GENT X**

**Afgiftekantoor 9099 Gent X**

**v.u. Luc Peelman**

**Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke**

  
**UNIVERSITEIT  
GENT**



- Vermoedelijke hersentrombose bij een paard
- Ectopia cordis bij een geaborteerd kalf
- Longworminfectie bij een zeehond
- Type III-atresia ani en fistel bij een kitten
- Equine astma
- Supplementatie van hepatotrope factoren aan honden met PSS?

# PROFIDENT PLUS DENTALE UNIT

Onmisbaar in elke praktijk, de Profident (PLUS), een heel compleet uitgerust dentale unit. Plug and play!

De Profident PLUS biedt een breed scala aan toepassingen. De console is in hoogte verstelbaar en de handstukken worden voorzien van lucht en water, zodra ze uit hun houder worden gehaald.

## Gehoekt high speed handstuk (300.00 omw/min) met LED-verlichting

- » Boortjes verwisselen zonder sleutel (drukknop)
- » Met variabele waterkoeling



## Motor met laag toerental en recht handstuk (20.000 omw/min)

- » Voor polijsthulpstukken, doorslijpschijven en boren
- » Optionele waterkoeling (174022)

## Geïntegreerde scaler met LED-verlichting

- » Moderne piëzo-technologie
- » Incl. vijf tips met lange levensduur

## Drie-wegspuit

- » Nauwkeurige regeling van water, lucht en nevel

## Compressor voor dentale unit

- » Krachtig, stil en onderhoudsarm

## Micro-oliefilter

- » Verlengt de levensduur van uw handstukken

## Starter Kit voor Profident PLUS

Inclusief alle benodigde accessoires.

- » Universele spray voor handstukken met 2 adapters
- » Kunststof polijsthulpstukken en polijstpasta
- » 5 soorten boortjes voor katten en honden
- » Reinigingsborstel



ACTIE

Mail of bel ons voor een speciale aanbieding!



Scan de QR-code voor een gebruikersvideo van de Profident PLUS

Volg ons op Instagram en Facebook voor meer  
#Inspiratie #Eickemeyer #Succes



TELEFOON +31 (0) 345 - 589400

www.eickemeyer.nl

veterinary technology for life  
**Eickemeyer**®

# VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

2021, vol. 90, nr. 4

## INHOUD

### Casuïstieken

- 171 Z. NEUCKERMANS, J. RIJCKAERT, K. KROMHOUT, M. HOE-GAERTS, G. VAN LOON  
Volledig herstel van een vermoedelijke cerebrovasculaire aandoening van de rechter voorhersenen bij een achtjarig sportpaard
- 178 N. CALISKAN, E. FORREZ, N. VAN ROY, S. ROELS  
Abdominale ectopia cordis bij een geaborteerd kalf zonder chromosomale afwijkingen
- 182 L. GEERINCKX, A. JONKER, L. VAN BRANTEGEM, P. DE LAENDER, N. DE WILDE, E. CLAEREBOUT, K. CHIERS  
Longworminfectie met *Ostrostrongylus circumlitus* bij een wilde gewone zeehond (*Phoca vitulina*)
- 189 B. KIBAR KURT, G. TURAN  
Succesvolle behandeling van type III-atresia ani en rectovaginale fistel bij een kitten

### Case reports

- Z. NEUCKERMANS, J. RIJCKAERT, K. KROMHOUT, M. HOE-GAERTS, G. VAN LOON  
Complete recovery of right forebrain signs from presumptive cerebrovascular origin in an eight-year-old sport horse
- N. CALISKAN, E. FORREZ, N. VAN ROY, S. ROELS  
Abdominal ectopia cordis in an aborted calf without chromosomal aberrations
- L. GEERINCKX, A. JONKER, L. VAN BRANTEGEM, P. DE LAENDER, N. DE WILDE, E. CLAEREBOUT, K. CHIERS  
Lungworm infection with *Ostrostrongylus circumlitus* in a free-ranging harbor seal (*Phoca vitulina*)
- B. KIBAR KURT, G. TURAN  
Successful treatment of type III atresia ani and rectovaginal fistula in a kitten

### Permanente vorming

- 194 L.M. VERHAEGHE, L. LEFÈRE, A. DUFOURNI, E. PAULUSSEN, G. VAN LOON  
Equine astma: huidige kennis van zaken

### Continuing education

- L.M. VERHAEGHE, L. LEFÈRE, A. DUFOURNI, E. PAULUSSEN, G. VAN LOON  
Equine asthma: current understanding

### Opiniestuk

- 209 L. VAN ACKER, H. DE ROOSTER, G. SERRANO, D. PAEPE, W. DE SPIEGELAERE, N. DEVRIENDT  
Is er wetenschappelijke basis om hepatotrope factoren te supplementeren aan honden met multi-pele verworven portosystemische shunts secundair aan attenuatie van een congenitale portosystemische shunt?

### Viewpoint

- L. VAN ACKER, H. DE ROOSTER, G. SERRANO, D. PAEPE, W. DE SPIEGELAERE, N. DEVRIENDT  
Is there a rationale to supplement hepatotropic factors to dogs with multiple acquired portosystemic shunts secondary to congenital portosystemic shunt attenuation?

### Vraag en antwoord

- 2128 Vaccinatie van zeugen  
Economisch belang van pneumonie en pleuritis bij slachtvarkens

### Oproep

### Uit de faculteit

### SAVAB-nieuws

### 188, 223 Uit het verleden

#### Coverfoto: Piet De Laender (Sea Life, Blankenberge)

Net zoals huisdieren zijn ook zeehonden gevoelig voor longwormen. Ze kunnen besmet worden door verschillende soorten, waarvan *Ostrostrongylus circumlitus* een van de meest voorkomende is. De **wilde gewone zeehond (*Phoca vitulina*)** is een van de primaire gastheren van deze worm en vooral jongere dieren zijn gevoelig voor de gevolgen van infecties met deze parasieten. Macroscopische letsels kunnen verschillen van relatief onschuldige longstuwing tot uitgebreide suppuratieve en necrotiserende bronchopneumonie. Sterfte is mogelijk, zeker bij jonge en/of verzwakte dieren, waardoor het zeer belangrijk is om de klinische symptomen te kennen en een correct behandelingsplan op te starten (cf. pg. 182).

Tekst: Lise Geerinckx

**VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT**  
**ISSN 0303-9021**  
**HTTPS://OJS.UGENT.BE/VDT**

**Hoofdredacteur en verantwoordelijke uitgever:** Luc Peelman  
**Coördinator en eindredacteur:** Nadia Eeckhout  
**Redacteur rubriek “Uit het verleden”:** Luc Devriese

**Redactiecomité:**

P. Bols, B. Broeckx, E. Cox, S. Daminet, J. De Smet, W. De Spiege-laere, M. Devreese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, B. Pardon, I. Polis, J. Saunders, L. Van Ham, F. Van Im-merseel, A. Van Soom

**Druk:** Graphius

Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

**Publiciteit:**

Boerenbond – Mediaservice, Diestsevest 40, B-3000 Leuven  
Tel. 016 28 63 33

**Inlichtingen (voor auteurs) en Abonnementen:**

Nadia Eeckhout  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke  
Tel. 09 264 75 13  
[nadia.eeckhout@UGent.be](mailto:nadia.eeckhout@UGent.be)

Het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift verschijnt 6 maal per jaar en wordt uitgegeven door de Faculteit Diergeneeskunde, Uni-versiteit Gent.

Voor intekening dient U contact op te nemen met het secretariaat van het tijdschrift: [nadia.eeckhout@UGent.be](mailto:nadia.eeckhout@UGent.be); tel. 09 264 75 13; fax 09 264 77 99. Er zal u een factuur toegestuurd worden van 60 euro (+6% BTW) (abonnees in België) of 80 euro (+6% BTW) (abonnees in het buitenland). Studenten en faculteitspersoneel kunnen genieten van een gunsttarief.

De verantwoordelijkheid voor alle gepubliceerde methoden, ma-terialen en aanbevelingen berust bij de auteurs van de betreffende bijdragen. De redactie en uitgever zijn niet verantwoordelijk voor eventuele letsels of schade als gevolg van toepassingen die daaruit voortvloeien.

**Beknopte richtlijnen voor auteurs**

Ieder manuscript zal qua inhoud en vorm beoordeeld worden door 2 onafhankelijke personen.

De samenvatting mag niet langer zijn dan 5% van het artikel met een max. van 150 woorden.

De literatuuraangave **in de tekst** dient als volgt te gebeuren: de naam van de auteur(s) en het jaar van publicatie (Voorbeeld: “... werd vroeger aangetoond (Brown, 1975; Brown en Ellis, 1975; Brown *et al.*, 1975)” ofwel “Brown (1975) toonde vroeger aan dan ...”. Er is dus geen cijferaanuiding in de tekst.

In de **literatuurlijst** dienen achtereenvolgens vermeld: namen van auteur(s), initialen van voornamen, jaartal, titel van artikel, naam van tijdschrift, volume, paginering. Voorbeeld: Allan W.R., Row-son L.B., (1973). Control of the mare’s oestrus cycle by prosta-glandins. *Journal of Reproduction and Fertility* 33, 539-543.

De referenties zijn alfabetisch gerangschikt. Artikels van dezelfde auteur(s) dienen per jaartal gerangschikt en in de tekst aangeduid te worden als: (1975a, 1975b)... Bij boeken dienen plaats en naam van uitgever vermeld te worden.

**Editor-in-chief and publisher:** Luc Peelman  
**Editorial office:** Nadia Eeckhout  
**Editor “History”:** Luc Devriese

**Editorial board:**

P. Bols, B. Broeckx, E. Cox, S. Daminet, J. De Smet, W. De Spiege-laere, M. Devreese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, B. Pardon, I. Polis, J. Saunders, L. Van Ham, F. Van Im-merseel, A. Van Soom

**Printed by:** Graphius

Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

**Advertisements:**

Boerenbond – Mediaservice, Diestsevest 40, B-3000 Leuven  
Tel. 016 28 63 33

**Information (for authors) and Subscriptions:**

Nadia Eeckhout  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke  
Tel. 09 264 75 13  
[nadia.eeckhout@UGent.be](mailto:nadia.eeckhout@UGent.be)

The ‘Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift’ is published six times per year by the Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. For subscriptions, please contact the administrative offices of the journal: [nadia.eeckhout@UGent.be](mailto:nadia.eeckhout@UGent.be); tel. 0032 9 264 75 13; fax 0032 9 264 77 99. An invoice of 80 euros (+6% VAT) will be sent.

The responsibility for all methods, materials and recommenda-tions published herein rests solely with the authors of the various contributions. No responsibility is assumed by the editorial staff or publisher for any resulting injury or damage.

More detailed information is available on  
[HTTPS://OJS.UGENT.BE/VDT](https://OJS.UGENT.BE/VDT)

**Figuren en tabellen** dienen contrastrijk te zijn en op afzonderlijke bijlagen te worden ingediend. De figuren moeten een grootte heb-ben van minstens 200 kb.

Het aantal tabellen en figuren wordt tot een noodzakelijk mini-mum beperkt.

Voor de figuren dienen titels en teksten gezamenlijk op een apart blad aangebracht te worden.

**Overzichtsartikelen** mogen niet te uitgebreid zijn (norm: max. 20 getypte bladzijden) en het aantal referenties wordt beperkt ge-houden.

De auteurs gaan ermee akkoord dat hun gepubliceerd artikel her-gebruikt kan worden, mits vermelding van de bron.

Verdere details kunnen verkregen worden op de redactie of op [www.vdt.ugent.be](http://www.vdt.ugent.be)



## Complete recovery of right forebrain signs from presumptive cerebrovascular origin in an eight-year-old sport horse

*Volledig herstel van een vermoedelijke cerebrovasculaire aandoening van de rechter voorhersenen bij een achtjarig sportpaard*

<sup>1</sup>Z. Neuckermans, <sup>2</sup>J. Rijckaert, <sup>3</sup>K. Kromhout, <sup>4</sup>M. Hoegaerts, <sup>1</sup>G. van Loon

<sup>1</sup>Department of Large Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

<sup>2</sup>Dierenartspraktijk Caballance, Slenderstraat 14, B-2500 Lier, Belgium

<sup>3</sup>Department of Veterinary Medical Imaging and Small Animal Orthopedics, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

<sup>4</sup>Equisound, Equine Clinic and MRI Center, Kleine Dries 4, B-9910 Ursel, Belgium

Zoe.Neuckermans@ugent.be

### ABSTRACT

**In this case report, an eight-year-old Warmblood gelding is described with a presumptive vascular event resulting in severe head turn and circling to the right. The horse recovered completely from the clinical signs. Pathologies that cause asymmetrical forebrain signs in horses could be excluded. Magnetic resonance imaging revealed a flow difference in the venous sinuses that was presumably caused by cerebral venous sinus thrombosis. The horse was treated with prednisolone, antibiotics, vitamin E and B1 and acetylsalicylic acid. He was represented one month after the initial clinical signs and was clinically and neurologically normal. The horse subsequently returned to his previous level of jumping.**

### SAMENVATTING

In deze casuïstiek wordt een achtjarige warmbloedruin beschreven met een vermoedelijke vasculaire aandoening die resulteerde in ernstige "head turn" en compulsief cirkelen naar rechts. Het paard herstelde en de klinische symptomen verdwenen volledig. Aandoeningen die asymmetrische symptomen van de voorhersenen bij paarden veroorzaken, werden uitgesloten. Onderzoek door middel van magnetische resonantie toonde een verschil in bloedvloeï in de veneuze sinussen, wat vermoedelijk veroorzaakt werd door een cerebrale veneuze sinustrombose. Het paard werd behandeld met prednisolone, antibiotica, vitamine E en B1 en acetylsalicylzuur. Een maand na de eerste klinische symptomen was het paard klinisch en neurologisch normaal. Het paard keerde vervolgens terug naar zijn vorige niveau in de jumping.

### INTRODUCTION

Asymmetrical forebrain pathology can be associated with head and neck turn with or without head tilt, circling, changes in behavior or consciousness, seizures, visual problems and facial sensation abnormalities. Acute onset of these forebrain signs is regularly seen in small animal neurology (Bagley et al., 1999; Erlen et al., 2018). The most common causes in

dogs are epilepsy, auto-immune inflammation, cerebrovascular disease and neoplasia. Compared to small animals, the literature regarding forebrain pathology in horses is limited. Differential diagnosis of forebrain pathology also includes trauma, inflammatory (infectious or noninfectious), metabolic or toxic disease (Divers, 2006; Hillock et al., 2006). Cerebrovascular disease is defined as any abnormality of the brain resulting from a pathological process compromising

its blood supply (Kalimo et al., 2002). Pathological processes that may result in cerebrovascular disease include vascular occlusion by a thrombus or embolus (ischemic stroke), lesion or altered permeability of the blood vessel wall (hemorrhagic stroke) and increased viscosity or other changes in the quality of the blood (Adams and Victor, 1997). Cerebrovascular accident (CVA) or stroke, defined as a sudden onset of non-convulsive and nonprogressive focal brain signs secondary to cerebrovascular disease, is the most common clinical presentation of cerebrovascular disease in human patients (Sacco, 1994). CVA is characterized clinically by a peracute or acute onset of focal, asymmetrical and nonprogressive brain dysfunction (Thomas, 1996). In humans, strokes are common and about 80% are ischemic (Béjot et al., 2016). In small animals, strokes are reported to be uncommon but when present, the majority of them appear to be ischemic. The overall prevalence is unknown (Wessman et al., 2009; Gonçalves et al., 2011). There is no reported prevalence regarding horses. In small animals, the diagnosis is usually based on anamnesis, clinical examination, advanced medical imaging and cerebrospinal fluid analysis to rule out inflammatory disease (Garosi, 2010; Yenigün et al., 2015). Imaging studies of the brain (computed tomography, conventional and functional magnetic resonance imaging (MRI)) are necessary to reinforce the suspicion or confirm the stroke, define the vascular territory involved, determine the extent of the lesion and distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke. They are also necessary to rule out other causes, such as neoplasia, trauma and encephalitis. Once a stroke is confirmed, diagnostic tests focus on identifying an underlying cause (Garosi, 2010). In humans, the cause of the stroke remains undetermined in up to 40% of the cases; these cases are called cryptogenic (Sacco, 1994). The prognosis depends on the neuroanatomical location, initial severity of the neurological deficit, the initial response to supportive care and the severity of any underlying cause (Garosi and McConnell, 2005; Garosi, 2010). Most dogs with ischemic stroke tend to recover within several weeks with only supportive care (Garosi and McConnell, 2005; Kang et al., 2007). In this case report, an eight-year-old Warmblood gelding is presented with a presumptive vascular event resulting in severe head turn and circling to the right; the horse recovered completely from the clinical signs.

## CASE HISTORY

An eight-year-old Warmblood sport horse gelding was presented at the Large Animal Internal Medicine Department of Ghent University because of neurological signs since two days. At home, the horse showed a head turn to the right, compulsive circling to the right and the gait was considered slightly imbalanced. The horse had been treated with a single dose of 0.1

mg/kg bwt dexamethasone (Rapidexon® 2 mg/ml, Eurovet Animal Health BV, the Netherlands) intravenously (IV) on the first day of the symptoms by the referring veterinarian. Two days later, the horse was referred to the clinic as the clinical signs did not improve. The horse had no previous medical history, had not been travelling abroad and had not been in contact with travelling horses.

## CLINICAL FINDINGS

### Physical examination

The gelding was bright, alert and responsive. Heart rate (44 beats/min), respiratory rate (12 breaths/min) and temperature (37.8°C) were normal. Also heart and lung auscultation were normal. The mucous membranes were pink, the capillary refill time was less than two seconds and the pulse quality was good. No petechiae were observed and there were no swollen lymph nodes. The body condition score was 6/9. There were no external signs of trauma. The horse presented a clear head turn to the right.

### Neurological examination

Evaluation of intracranial disease through the mental status and attitude in the quiet stable environment revealed an alert and responsive horse with appropriate response to stimuli. There was an obvious severe head turn, also called lateral 'deviation', to the right with compulsive circling to the same side (Figure 1). There was no head tilt. On examination of the



**Figure 1.** Eight-year-old sport horse with right head turn and continuous compulsive circling to the right.

cranial nerves to detect any brainstem or peripheral nerve disease, the menace response, palpebral and pupillary light reflexes on the right side appeared to be slightly decreased. No myosis or mydriasis and no ptosis were observed. The face was symmetric. There was no nystagmus present. Tongue tone and swallowing were normal. The evaluation of spinal reflexes and muscle evaluation were also unremarkable. There was a normal panniculus response, tail tone and anal tone. There was no abnormal sweating and no muscle atrophy. No ataxia or paresis were noted at rest and during dynamic evaluation, which made cerebellar, vestibular or spinal involvement unlikely. Blindfolding was not included in the examination. Coordination during lunging exercise at walk, trot and gallop was normal. However, the horse kept leaning on the outside of the circle when lunged on the left hand side and kept coming to the inside of the circle when lunged on the right-hand side. After the neurologic examination, neuroanatomic localization of the lesion was presumed to be of cerebral origin and ancillary tests were performed.

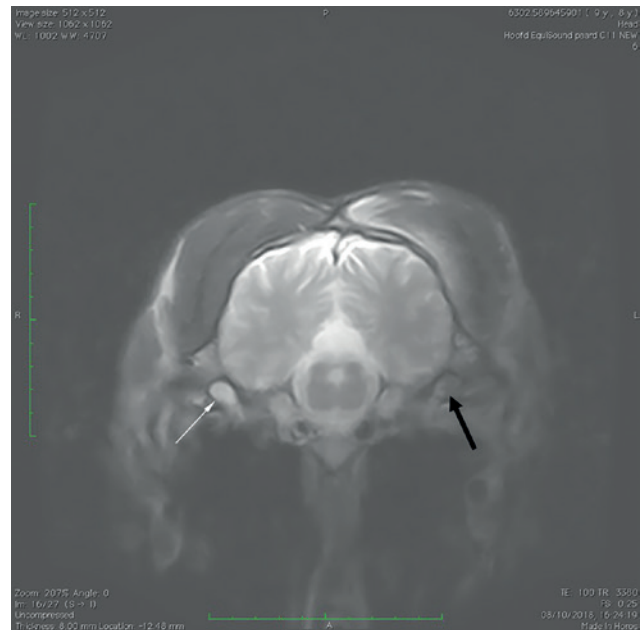
## DIAGNOSIS

### Laboratory findings

Hematology and serum biochemistry were performed on presentation and the results were all within the reference range. Serum western blot did not detect antibodies against *Sarcocystis neurona*, a causative agent of equine protozoal myeloencephalitis (EPM), and western blot analysis for *Borrelia burgdorferi* antibodies was negative.

### Computed tomography scan and cerebrospinal fluid

Computed tomography (CT) of the head was performed under general anesthesia on the second day after presentation (fourth day after the onset of clinical signs) using a four-slice helical CT device (Lightspeed Qx/i, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) with images in soft tissue and bone algorithm with and without IV iodinated contrast agent



**Figure 2.** Transverse T2W image of the brain: a hyperintense right petrous venous sinus (white arrow) and isointense left petrous venous sinus (bold black arrow) are present.

(Ultravist 300 mg Iodine/mL; 400 ml/500kg bwt). Contrast agent was injected at the speed of 5 ml/s in both jugular veins using a power injector, and images were acquired 60 seconds after injection. The results of the CT examination were unremarkable both with and without contrast.

Immediately following the CT examination, cerebrospinal fluid (CSF) was collected from the atlanto-occipital space using a 3.5 inch 19-gauge spinal needle (Spinocan®, B. Braun, Germany). The procedure was smooth and a non-contaminated sample was obtained. The CSF was clear and colorless. Total cell count analysis (ProCyte Dx™, Idexx Laboratories), performed within thirty minutes of sample collection, revealed no leukocytes. No cells were observed after cytocentrifugation of the sample. Total protein, glucose, aspartate transaminase (AST), lactate and creatine kinase (CK) were within normal range. The sample was sent to an external laboratory and no immunoreactivity was detected for *Sarcocystis neurona*. The results of the fluid analysis are reported in Table 1.

**Table 1.** Results of the CSF analysis (Mayhew et al., 1997; Aleman, 2018).

Parameter	Result	Reference
Color	Translucid	Translucid
White blood cells count	0 cell/ $\mu$ L	0-6 cells/ $\mu$ L
Cytology	No cell observed	No cells
Total protein	<5 mg/dL	< 100 mg/dL
Glucose	30 mg/dL	40-80 mg/dL
AST	14 IU/L	0-50 IU/L
Lactate	2 mmol/L	< 2 mmol/L
CK	<10 IU/L	0-8 IU/L
<i>Sarcocystis neurona</i> (Western Blot)	Neg	Neg

AST: aspartate transaminase; CK: creatine kinase; Neg: negative



## Magnetic resonance imaging (MRI)

One week after the start of the clinical signs, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed using a low-field 0.25 Tesla MR scanner (Vet-MR Grande, Esaote, Genova, Italy). The sequences included transverse plane T1- and T2-weighted (T1W, T2W), FAST fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and short tau inversion recovery (STIR) sequences and sagittal plane T2-weighted and 3D hybrid contrast enhancement (HYCE) sequences. MRI changes showed an asymmetry in the signal (T2W, FLAIR and STIR hyperintense right and isointense left compared to the temporal muscles, and T1W isointense on both sides) of the ventral petrous venous sinus (Figure 2). Contrast agent was used as for standard brain imaging and no vascular (angiography) protocol was used. Contrast agent was manually injected unilaterally in the jugular vein (Clariscan 0.5 mmol/ml; 30 ml/500kg bwt). Images were acquired immediately after injection. Post contrast, a filling defect was present in the left venous sinus. Based on the MRI, there was suspicion of a cerebral venous sinus thrombosis.

## TREATMENT

The horse stayed at the clinic for five days and treatment was initiated with antibiotics (trimethoprim-sulfadiazine; 30 mg/kg bwt, per os twice a day), prednisolone (1 mg/kg bwt per os once a day) and vitamin E (7000 IU per os once a day) and B1 (5g per os once a day). During this period, the compulsive turning to the right gradually disappeared. The head turn improved but remained present. After discharge, oral prednisolone (1 mg/kg bwt once a day for two weeks followed by 0.5 mg/kg bwt once a day for one week) and trimethoprim-sulfadiazine were continued for three and two weeks, respectively. The horse was also daily orally supplemented with vitamin E and vitamin B1 for four weeks. Acetylsalicylic acid (10 mg/kg bwt, per os once a day) was given for three weeks.

## OUTCOME

The horse was represented one month after the initial clinical signs and was clinically and neurologically normal. The horse subsequently returned to his previous level of jumping.

## DISCUSSION

In this case report, an eight-year-old warmblood sport horse is presented with acute nonprogressive, asymmetrical neurological signs. The head turn and compulsive circling without ataxia were indicative for

an asymmetrical forebrain lesion (Jose-Cunilleras and Piercy, 2007; Furr and Reed, 2015). Although animals suffering from intracranial disease can have an altered mental status, this was not observed in the present case (Furr and Reed, 2015). Compulsive circling may also be observed in vestibular disease and is usually accompanied by a head tilt and/or nystagmus (Johnson and Kellam, 2001; Furr and Reed, 2015), which was not found in the horse of the present case. The most common cause of vestibular disease is temporohyoid osteoarthropathy.

Other less frequently encountered causes include trauma, EPM, polyneuritis equi, otitis media-interna and neoplasia (Johnson and Kellam, 2001). Differential diagnosis of forebrain pathology includes trauma, inflammatory (infectious or noninfectious), metabolic or toxic disease (Divers, 2006; Hillock et al., 2006). In the present case, a traumatic event, inflammation or neoplastic processes were ruled out based on the results of the ancillary tests. CSF analysis didn't reveal any indication for an inflammatory or infectious process. EPM is a disease affecting the central nervous system due to the protozoa *Sarcocystis neurona*. The clinical signs may vary from an acute to insidious onset of neurological signs involving the brain, brainstem, spinal cord or a combination of these locations. Most commonly, signs are asymmetrical and include ataxia and/or muscle atrophy, but the clinical signs are variable and can simulate other equine neurological diseases (Furr et al., 2002). It is commonly described in North, Central and South America where the definitive host (opossum) is present (Furr and Howe, 2015), but some suspected cases in Europe have been reported too (Pitel et al., 2002). Although this horse had not travelled abroad and had not been in contact with travelling horses, EPM was tested because of the asymmetrical clinical signs; however, the results were negative. Antemortem diagnosis is usually presumptive and the definitive diagnosis is made postmortem by microscopic identification, immunohistochemistry, culture or polymerase chain reaction (Johnson et al., 2010). Different commercial tests exist (surface antigen 1 ELISA, Western blot and indirect fluorescent antibody) (Duarte et al., 2003; Johnson et al., 2010). Western blot was used in the present case but it has variable sensitivity and specificity on serum and CSF (Daft et al., 2002; Johnson et al., 2010). As both serum and CSF samples were negative and because the horse hadn't travelled abroad, EPM was highly unlikely.

Neuroborreliosis (NB) is a syndrome attributed to *Borrelia burgdorferi* infection, a spirochete transmitted by Ixodes ticks. Clinical signs can be vague and variable. They include muscle atrophy or weight loss, cranial nerve deficits, ataxia, change in behavior and dysphagia (Divers et al., 2018). Antemortem diagnosis of NB is challenging due to variable clinical presentation and lack of a gold standard test (Johnstone et al., 2016). In the present case, serum antibodies were

absent, which means that it is unlikely that this horse had ever been in contact with *B. burgdorferi*. Further examination of the CSF was not performed. However, it is important to report that negative serology can occur in acutely infected horses, immune-compromised horses or when the infection is localized to the eye or central nervous system (Johnstone et al., 2016; Divers et al., 2018). Nevertheless, looking at the evolution and the positive outcome of this case, NB was unlikely.

This horse didn't present any signs of progressive symmetrical paresis or ataxia, so spinal ataxia and EHV-1 were ruled out based on the clinical findings (Wilson, 1997; van Maanen, 2002). Borna disease and other equine neuropathogenic viruses, i.e. West Nile virus, Eastern equine encephalitis, Western equine encephalitis, etc. causing encephalitis or myeloencephalitis, are also possible differential diagnoses. Based on the asymmetrical clinical findings, no history of hyperthermia and on the absence of an altered mentation, these infectious diseases seemed unlikely and were not tested in this case. CSF analysis is often helpful in diagnosing encephalitis as there can be changes in protein and leucocytes concentration (Lecollinet et al., 2020). CSF analysis was performed in this case but was found to be normal.

On the CT-scan, no abnormalities were noted that could explain the symptoms. Different timing and contrast injection protocols (IV or intra-arterial; bilateral or unilateral) may influence the image interpretation (Nelson et al., 2017). While it is really sensitive to detect acute hemorrhage, early CT signs of ischemia can be subtle and difficult to detect (Hoggard et al., 2002; Garosi, 2010). With higher resolution and optimal contrast administration, CT images could probably have shown a filling defect (Nelson et al., 2017). Indeed, CT-perfusion or CT-angiography contrast protocols would have been more sensitive methods to detect a stroke (Arnold et al., 2020).

MRI is the most sensitive imaging modality for diagnosing ischemic stroke. Changes can be detected within 12 to 24 hours after the onset of clinical signs (Garosi and McConnell, 2005). In the present case, no ischemic changes were seen on MRI. Only a low field MRI and 4-mm slices were available, so subtle lesions could have been missed. High-field MRI is a superior technique for imaging of subtle lesions but was not available. Considering the inferior anatomical resolution of low-field MRI, diffusion-weighted imaging or apparent diffusion coefficient mapping would have increased the detection of ischemic infarcts (Arnold et al., 2020). Both MRI and CT were initially performed to exclude any obvious intracranial pathology and no vascular protocol was applied. Also, brain imaging in horses can be challenging. In a study reviewing equine head MRIs, no changes were noted in 70% of horses presenting neurological symptoms (Manso-Diaz et al., 2015).

The flow difference between the venous sinuses

might be an incidental finding. The flow difference could also be a flow artefact (time of flight artefact) or occur after a cerebral venous sinus thrombosis (CVST). In humans, CVST mostly presents as headaches, visual deficits and seizures but clinical symptoms are very variable (Yenigün et al., 2015). CVST has never been described in horses. Because in the present case, typical pathologies potentially giving right side forebrain signs could be excluded through ancillary testing, and because of the clinical evolution and positive outcome, a cerebrovascular event was plausible. However, definitive diagnosis of a cerebrovascular event (hemorrhagic or ischemic) should be made based on advanced medical imaging. CT-scan has the benefit of rapid image acquisition and is useful to detect hemorrhage. If available, high field MRI with a vascular protocol should be performed. T2W and FLAIR images are particularly useful in imaging an ischemic stroke, and diffusion-weighted imaging can improve the sensitivity and specificity of stroke diagnosis (Garosi, 2010; Arnold et al., 2020). Little data is available regarding cerebrovascular disease in horses. In all forms of stroke in humans and dogs, a clinical characteristic is the abruptness with which the neurological deficits develop in contrast to metabolic, inflammatory or neoplastic conditions that tend to have a more subtle onset and where the disease progression can be more gradual (Garosi and McConnell, 2005). Another clinical feature of stroke is that the neurological deficits stop progressing and then regress after a short period of time, except in fatal strokes in humans (Garosi and McConnell, 2015).

In dogs, the general goal of treatment is to provide supportive care, maintain adequate tissue oxygenation and manage possible complications (Garosi, 2010). In the present case, prednisolone was started at initial presentation before ancillary testing was performed and it was continued as the horse kept improving clinically. The use of glucocorticosteroids is controversial and there is no evidence of beneficial effects in the treatment of stroke in dogs or in humans (Sandercok and Soane 2001; Platt et al., 2005). Antibiotic treatment was also started at initial presentation and continued after discharge but in retrospect, treatment should probably have been terminated when the diagnosis was made. Vitamin B1 is thought to have a supporting role on the regeneration of the nervous system; however, evidence-based information for its efficacy is lacking. Vitamin E was administered as an additional supportive treatment for its antioxidant properties (Finno and Valberg, 2012). Acetylsalicylic acid was started on the owner's initiative as it is used prophylactically in human patients who have exhibited a cardiovascular or cerebrovascular event (Hacke et al., 2003). To the authors' knowledge, in veterinary medicine, no controlled studies have assessed this treatment in case of cardiovascular or cerebrovascular pathology.

In a study inducing an ischemic stroke in dogs,



clinical signs spontaneously regressed within four weeks without therapy (Kang et al., 2007). The prognosis in dogs with ischemic stroke has been described as fair to good depending on the presence or absence of an underlying condition (Garosi et al., 2005; Garosi and McConnell, 2005; Wessmann et al., 2009). In contrast, forebrain pathologies like brain tumors or abscesses, epilepsy, neuroborreliosis and metabolic encephalopathy, also described in equine medicine, may have a more reserved prognosis (Granstrom et al., 1992; Fenger et al., 1997; Ruas et al., 1997; Cornelis et al., 2001; Müller et al., 2011; Spoomakers et al., 2003; Audigie et al., 2004; Imai et al., 2011; Lacombe et al., 2011; Johnstone et al., 2016; Broux et al., 2019). In the horse of the present case however, the outcome was excellent.

## CONCLUSION

In the horse of the present case, the clinical signs of an asymmetrical forebrain lesion were presumably caused by an ischemic vascular event. First, the clinical presentation corresponded to what is observed in strokes. Medical imaging didn't reveal any signs of trauma like parenchymal bleeding or skull fracture, and most common cerebral pathologies that give rise to asymmetrical forebrain symptoms could be ruled out. Finally, a reduced flow was found in the venous sinus, which can be an indication for a cerebrovascular event. Despite the marked neurological signs at the onset, full recovery was observed.

## REFERENCES

- Adams R. D., Victor M. (1997). Cerebrovascular diseases. In: Adams R. D. and Victor M. (editors). *Principles of Neurology*. Sixth edition, New York, McGraw-Hill Inc, p. 777-783.
- Aleman M. (2018). Cerebrospinal fluid. In: Pusterla N. and Higgings J. (editors). *Interpretation of Equine Laboratory Diagnostics*. First edition, John Wiley & Sons, Inc., p. 393-400.
- Arnold A., Platt S., Gendron K., West F. (2020). Imaging ischemic and hemorrhagic disease of the brain in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 1-18.
- Audigé F., Tapprest J., George C., Didierlaurent D., Foucher N., Faurie F., Houssin M., Denoix J-M. (2004). Magnetic resonance imaging of a brain abscess in a 10-month-old filly. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45, 210-215.
- Broux B., van Bergen T., Schauvliege S., Vali Y., Lefère L., Gielen I. (2019). Successful surgical debridement of a cerebral *Streptococcus equi equi* abscess by parietal bone flap craniotomy in a 2-month-old Warmblood foal. *Equine Veterinary Education* 31, 58-62.
- Bagley R. S., Gavin P. R., Moore M. P., Silver G. M., Harrington M. L., Connors R. L. (1999). Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 115, 818-819.
- Cornelisse C. J., Schott II H. C., Lowrie C. T., Diana S. Rosenstein D. S. (2001). Successful treatment of intracranial abscesses in 2 horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 494-500.
- Daft B. M., Barr B. C., Gardner I. A., Read D., Bell W., Peyser K. G., Ardans A., Kinde H., Morrow J. K. (2002). Sensitivity and specificity of western blot testing of cerebrospinal fluid and serum for diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis in horses with and without neurologic abnormalities. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1007-1013.
- Divers T. J. (2006). Structural and functional diseases of the equine brain. *Clinical Techniques in Equine Practice* 5, 67-73.
- Divers T. J., Gardner R. B., Madigan J. E., Witonsky S. G., Bertone J. J., Swinebroad E. L., Schutzer S. E., Johnson A. L. (2018). *Borrelia burgdorferi* infection and lyme disease in North American horses: a consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 617-632.
- Duarte P. C., Daft B. M., Conrad P. A., Packham A. E., Gardner I. A. (2003). Comparison of a serum indirect fluorescent antibody test with two Western blot tests for the diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 15, 8-13.
- Erlen A., Potschka H., Volk H. A., Sauter-Louis C., O'Neill D. G. (2018). Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 1665-1676.
- Fenger C. K., Granstrom D. E., Langemeier J. L., Stamper S. (1997). Epizootic of equine protozoal myeloencephalitis on a farm. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 923-927.
- Finno C. J., Valberg S. J. (2012). A comparative review of vitamin E and associated equine disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1251-1266.
- Furr M., Howe D. K. (2015). Equine protozoal myeloencephalitis. In: Furr M., Reed S. (editors). *Equine Neurology*. Second edition, John Wiley & Sons, Inc., 285-305.
- Furr M., MacKay R., Granstrom D., Schott H., Andrews F. (2002). Clinical diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis (EPM). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 618-621.
- Furr M., Reed S. (2015). Examination of the nervous system. In: Furr M. and Reed S. (editors). *Equine Neurology*. Second edition, John Wiley & Sons, Inc., p. 67-78.
- Garosi L. (2010). Cerebrovascular disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 40, 65-79.
- Garosi L.S., McConnell J. F. (2005). Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *Journal of Small Animal Practice* 46, 521-529.
- Gonçalves R., Carrera I., Garosi L., Smith P.M., McConnell J.F., Penderis J. (2011). Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. *The Veterinary Journal* 188, 39-43.
- Granstrom D. E., Alvarez Jr. O., Dubey J. P., Comer P. F., Williams N. M. (1992). Equine protozoal myelitis in panamanian horses and isolation of *Sarcocystis neurona*. *Parasitology* 78, 909-912.
- Hacke W., Kaste M., Bogousslavsky J., Gugging M., Chamorro A., Lees K., Leys D., Kwicinski H., Toni D., Olsen T., Langhorne P., Diener H., Hennerici M., Ferro J., Sivenius J., Wahlgren G., Bath P. (2003). European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Diseases* 16, 311-337.
- Hansen M., Christoffersen M., Thuesen L. R., Petersen

- M. R., Bojeses A. M. (2010). Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasma phagocytophilum* in Danish Horses. *Acta Veterinaria Scandinavica* 52, 1-6.
- Hillock S. M., Dewey C. W., Stefanacci J. D. (2006). Vascular encephalopathies in dogs: risk factors, pathophysiology, and clinical signs. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 28, 196-207.
- Hoggard N., Wilkinson I. D., Paley M. N. I., Griffiths P. D. (2002). Imaging of haemorrhagic stroke. *Clinical Radiology* 57, 957-968.
- Holland C. T., Charles J. A., Smith S. H., Cortaville P. E. (2000). Hemihyphaesthesia and hyperresponsiveness resembling central pain syndrome in a dog with a forebrain oligodendroglioma. *Australian Veterinary Journal* 78, 676-680.
- Imail D. M., Barr B. C., Daft B., Bertone J. J., Feng S., Hodzic E., Johnston J. M., Olsen K. J., Barthold S. W. (2011). Lyme neuroborreliosis in 2 horses. *Veterinary Pathology* 48, 1151-1157.
- Johnson A. L., Burton A. J., Sweeney R. W. (2010). Utility of 2 immunological tests for antemortem diagnosis of equine protozoal myeloencephalitis (*Sarcocystis neurona* Infection) in naturally occurring cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1184-1189.
- Johnson P. J., Kellam L. L. (2001) The vestibular system. *Equine Veterinary Education* 13, 141-150.
- Johnstone L. K., Engiles J. B., Aceto H., Buechner-Maxwell V., Divers T., Gardner R., Levine R., Scherrer N, Tewari D., Tomlinson J., Johnson A. L. (2016). Retrospective evaluation of horses diagnosed with neuroborreliosis on postmortem examination: 16 cases (2004–2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1305-1312.
- Jose-Cunilleras E., Piercy R. (2007). Advanced diagnostic imaging options in horses with neurological disease that localises to the head. *Equine Veterinary Education* 19, 179-181.
- Kalimo H., Kaste M., Haltia M. (2002). Vascular diseases. In: Graham D. I. and Lantos P. L. (editors). *Greenfield's Neuropathology*. Seventh edition, London: Arnold, p. 233-280.
- Kang B-T., Lee J-H., Jung D-I., Park C., Gu S-H., Jeon H-W., Jang D-P., Lim C-Y., Quan F-S., Kim Y-B., Cho Z-H., Woo E-J., Park H-M. (2007). Canine model of ischemic stroke with permanent middle cerebral artery occlusion: clinical and histopathological findings. *Journal of Veterinary Sciences* 8, 369-376.
- Lacombe V. A., Mayes M., Mosseri S., Reed S. M., Fenner W. R., Ou H. T. (2012). Epilepsy in horses: aetiological classification and predictive factors. *Equine Veterinary Journal* 44, 646-651.
- Lecollinet S., Pronost S., Couplier M., Beck C., Gonzalez G., Leblond A., Tritz P. (2020). Viral equine encephalitis, a growing threat to the horse population in Europe? *Virus* 12, 23.
- Manson-Diaz G., Dyson S., Dennis R., Garcia-Lopez J., Biggi M., Garcia-Real M., San Roman F., Taeymans O. (2015). Magnetic resonance imaging characteristics of equine head disorders: 84 cases (2000-2013). *Veterinary Radiology and Ultrasound* 56, 176-187.
- Müller J.-M., V., Schulze M., Herder V., Lautenschläger I., Baumgärtner W., Feige K. (2011). Ataxia and weakness as uncommon primary manifestations of hepatic encephalopathy in a 15-year-old trotter gelding. *Equine Veterinary Education* 23, 5-10.
- Mygland A., Ljostad U., Fingerle V., Rupprecht T., Schmuthard E., Steiner I. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology* 17, 8-16.
- Nelson B., Goodrich L., Barrett M., Grinstaaf M., Kawcak C. (2017). Use of contrast media in computed tomography and magnetic resonance imaging in horses: Techniques, adverse events and opportunities. *Equine Veterinary Journal* 49, 410-424.
- Pitel P-H., Pronost S., Gargala G., Anrioud D., Toquet M-P., Foucher N., Collobert-Laugier C., Fortier G., Ballet J-J. (2002). Detection of *Sarcocystis neurona* antibodies in French horses with neurological signs. *International Journal for Parasitology* 32, 481-485.
- Platt S. R., Abramson C. J., Garosi L. S. (2005). Administering corticosteroids in neurologic diseases. *Neurology Compendium* 17, 210-221.
- Ruas J. L., Schild A. L., Fernande C. G., Montiel Ferreira J. L., Müller G. (1997). Cerebral Equine hydatidosis in Southern Brazil. *Ciência Rural Santa Maria* 27, 341-344.
- Sacco R.L. (1994) Classification of stroke. In: Fisher M. (editor). *Clinical Atlas of Cerebrovascular Disorders*. London, Wolfe, p. 2-25.
- Sandercock P. A. G., Soane T. (2011). Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9, 1-18.
- Spoormakers T. J. P., Ensink J. M., Goehring L. S., Koeleman J. P., Ter Braake F., van der Vlugt-Meijer R. H., van den Belt A. J. M. (2003). Brain abscesses as a metastatic manifestation of strangles: symptomatology and the use of magnetic resonance imaging as a diagnostic aid. *Equine Veterinary Journal* 25, 146-151.
- Thomas W. B. (1996). Cerebrovascular disease. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice* 26, 925-943.
- van Maanen C. (2002). Equine herpesvirus 1 and 4 infections: An update. *Veterinary Quarterly* 24, 57-78.
- Wessmann A., Chandler K., Garosi L. (2009). Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *Veterinary Journal* 180, 290–303.
- Wilson W. D. (1997). Equine herpesvirus 1 myeloencephalopathy. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 13, 53-72.
- Yenigün M., Jünemann M., Gerriets T., Stolz E. (2015). Sinus thrombosis - do animal models really cover the clinical syndrome? *Annals of Translational Medicine* 3, 138-145.



## Abdominal ectopia cordis in an aborted calf without chromosomal aberrations

### *Abdominale ectopia cordis bij een geaborteerd kalf zonder chromosomale afwijkingen*

<sup>1</sup>N. Caliskan, <sup>1</sup>E. Forrez, <sup>2</sup>N. Van Roy, <sup>1</sup>S. Roels

<sup>1</sup> Team Pathology, DGZ Vlaanderen, Industrielaan 29, 8820 Torhout, Belgium

<sup>2</sup> Centre of Medical Genetics, UZ Gent, C. Heymanslaan 10, 9000 Gent, Belgium

Stefan.Roels@dgz.be

## ABSTRACT

Ectopia cordis is a rare congenital heart disease characterized by partial or complete displacement of the heart out of the thoracic cavity. Apart from cattle, the condition has also been described in humans and is frequently associated with Cantrell's pentalogy. It is classified into five types: cervical, cervicothoracic, thoracic, abdominal and thoracoabdominal. The prognosis is poor and ectopia cordis may be linked to the presence of unbalanced chromosome alterations. In this report, a case of abdominal ectopia cordis is described in an aborted calf, in which no unbalanced structural chromosomal variants could be identified.

## SAMENVATTING

Ectopia cordis is een zeldzame congenitale hartaandoening die gekarakteriseerd wordt door een gedeeltelijke of volledige verplaatsing van het hart buiten de thoracale ruimte. Naast het rund, is deze aandoening ook beschreven bij de mens en ze wordt regelmatig geassocieerd met 'de pentalogie van Cantrell'. Er zijn vijf types van ectopia cordis beschreven: cervicaal, cervicothoracal, thoracal, abdominaal en thoraco-abdominaal. De prognose is slecht en daarnaast kan ectopia cordis geassocieerd worden met de aanwezigheid van ongebalanceerde chromosomale defecten. In deze casuïstiek wordt een geval van abdominale ectopia cordis beschreven bij een geaborteerd kalf in afwezigheid van ongebalanceerde structurele chromosomale varianten.

## INTRODUCTION

Ectopia cordis is an uncommon congenital heart disease (Gabriel et al., 2014) described in several animal species such as cattle, pigs (Gruys et al., 1978), rabbits (De Sesso, 1979) and hamsters (Willhite, 1983). In these last two species, it is regularly associated with the exposure to teratogenic compounds during gestation (De Sesso, 1979; Willhite, 1983). In cattle and humans, no environmental causes have been described for this condition. In the literature, it has often been suggested that in humans, ectopia cordis may be the result of unbalanced chromosomal defects, such as mosaic trisomy 16, trisomy 18 and sex chromosome abnormalities (King, 1980; Shaw et al., 2006; Arnaoutoglou et al., 2010; Diaz-Serani

and Sepulveda, 2020), although this is not always the case (King, 1980). In calves, only a limited number of ectopia cordis cases have been genetically investigated and were shown to be associated with the presence of extra chromosome material represented under the form of a marker chromosome (Windberger et al., 1992).

Ectopia cordis is postulated to start early in the embryonic period. There are three theories regarding the pathogenesis of this congenital defect: 1) primary failure of descent and midline fusion of the lateral body folds; 2) failure of midline fusion due to early rupture of chorion and/or yolk sac; 3) amniotic band syndrome (Shirian et al., 2010). In 1958, Cantrell et al. described a pentalogy of malformations in humans, often associated with ectopia cordis. Cantrell's pental-



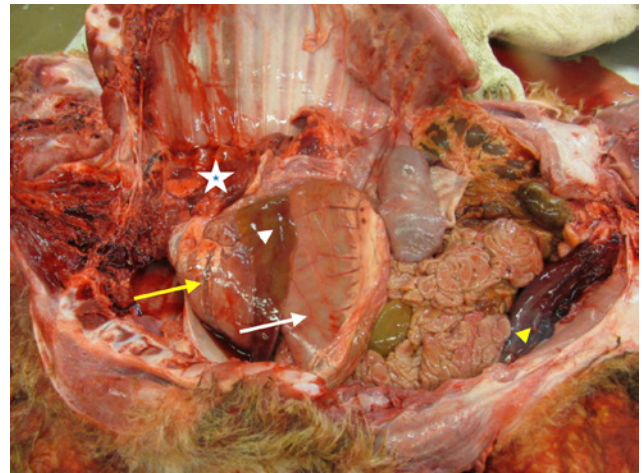
ogy consists of (1) midline supraumbilical abdominal wall defect; (2) defect of the caudal part of the sternum; (3) deficiency of the thoracic diaphragm; (4) defect in diaphragmatic pericardium; (5) congenital intracardiac defects. Although the pentalogy of Cantrell has been used interchangeably with ectopia cordis, in their original description, the authors were careful to distinguish between these two anomalies (Cantrell et al., 1958). Ectopia cordis occurs when the heart is displaced outside the thoracic cavity. The displacement of the heart can be cervical, cervicothoracic, thoracic, thoracoabdominal or abdominal. In humans, the most common types are thoracoabdominal and abdominal (Alphonso et al., 2003). However, in cattle, the cervical type is the most common (82 %) and the abdominal the least common (3%) (Hiraga and Abe, 1986).

### CASE HISTORY AND FINDINGS

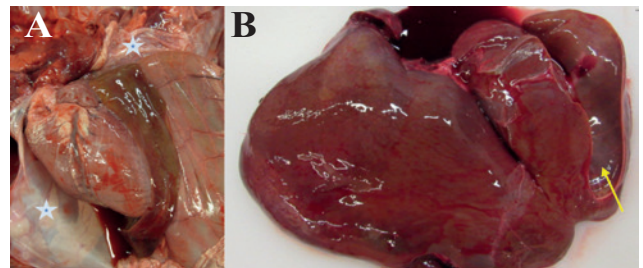
An aborted female Holstein-Friesian calf (30 kg) measuring approximately 80 cm in length (crown-rump length) was presented for necropsy in the abortion program follow-up organized in collaboration with the Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC). It originated from a 400 heads meat producing herd. During necropsy, several anomalies were detected, such as hydrocephalus internus, torticollis, arthrogryposis of the left foreleg, underdeveloped lungs which were partially ventilated and an abdominally located heart. The heart was embedded in the liver (normal hepatic structure), which adapted to the cardiac shape. The heart was cranially delineated by an intact diaphragm (Figures 1 and 2). The muscular portion of the septation between the thoracic and abdominal cavity was rather thin and underdeveloped at the periphery with formation of both crura. There was a central opening in the diaphragm for the esophagus (esophageal hiatus) and the truncus pulmonalis to ensure blood flow to the lungs. Therefore, a 'would-be' pericardium was excluded. There were no evident macroscopic abnormalities at the level of the greater vessels, namely the aorta, the cranial vena cava, the truncus pulmonalis and the vena pulmonalis. Additionally, there was a rather big blood clot located at the level of the umbilical arteries. Based on the position of the heart and the absence of a diaphragmatic hernia, it was diagnosed as an abdominal ectopia cordis as a result of migratory failure and not due to abnormal ventral midline fusion.

### Genetic analysis

DNA from the spleen was isolated using the DNeasy blood and tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. The concentration of the DNA was quantified with the Qubit dsDNA BR Assay kit (ThermoFisher Scientific, Aalst, Belgium). DNA, 312 ng in 50 µL 0.1x TE



**Figure 1.** Gross anatomical picture of the thoracic cavity and abdominal cavity. The lungs are located in the thoracic cavity (asterix). The heart is embedded in the liver (white arrowhead) and located in the abdominal cavity (yellow arrow) cranially to the stomach (white arrow). The diaphragm is intact. Note the hemorrhage at the level of the umbilical arteries (yellow arrowhead).



**Figure 2.** Gross anatomical detailed picture of the heart and liver. A. The heart is located in the abdominal cavity with cranially an intact diaphragm (asterix) and B. Caudally embedded in the liver. The liver has adapted its form (arrow).

buffer, was first sheared to 200 bp using the Covaris Adaptive Focused Acoustics shearing procedure (Covaris, Woburn, Massachusetts) on the M220 Focused-ultrasonicator (Covaris, peak incident power = 50W, duty factor = 20%, cycles per burst = 200, temperature = 20°C, sample volume = 130 µL).

Library construction of tissue DNA was performed using the NEXTflex Rapid DNA-seq-kit (Bioo Scientific, Austin, Texas) according to the manufacturer's instructions. Next, libraries were equimolarly pooled to a pool concentration of 4-6 nM. Shallow depth WGS was performed using a HiSeq 3000 device (Illumina Inc., Essex, UK), single-end 50 cycles as previously described by Van Roy et al.; (2017). Raw reads were mapped by Bowtie 2 (v2.3.2) onto cattle reference genome GRCh38, using the fastlocal flag. Bio-bambam's bamsormadup2 (v2.0.87) was used to mark duplicate reads and to sort the resulting bam files. No additional quality filtering was applied. The files were indexed by SAMtools3 (v1.4.1). The novel Wisecon-

dorX (v1.1.2) was deployed to reliably deduce normalized genome-wide log<sub>2</sub> ratios across 100 kb bins, representing the copy number (Raman et al., 2019).

Shallow whole genome sequencing of the calf spleen revealed a normal copy number profile, without gains or losses of chromosome material (not shown).

## DISCUSSION

Ectopia cordis is a rare and striking congenital defect, which was first observed 5000 years ago (Tausling, 1982). The present case is not a ventral midline defect, but rather a problem in body cavity formation and subdivision. According to the position of the misplaced heart, ectopia cordis can be classified into five types. The present case seems to belong to the abdominal type. The majority of human ectopia cordis cases have been associated with intracardiac defects. Interventricular septal defect, interatrial septal defect, tetralogy of Fallot, and diverticulum of the ventricle are the most commonly encountered heart lesions in humans (Leca et al., 1989; Amato et al., 1995). In cattle, there is frequently simultaneous occurrence of defects and serious valve disorders, resulting in a reduced life span of the affected animals (Hiraga and Abe, 1986). In the present case, no prominent cardiac defects could be noticed. The severity and complexity of the intracardiac defect(s) contribute largely to the poor prognosis associated with this malformation (Amato et al., 1995). Ectopia cordis has also been associated with other congenital anomalies, such as abdominal wall defects, cranial and facial malformations, cleft lip and palate, anencephaly, hydrocephaly, neural tube defects, pulmonary hypoplasia, genitourinary malformation, gastrointestinal defect and chromosomal abnormalities (Diaz, 1992; Hochberg et al., 1995; Hornberger et al., 1996).

With the advances in all aspects of human medicine, the number of infants who undergo successful surgical repair for ectopia cordis and survive, is steadily increasing (Kabbani et al., 2002). In cattle, however, surgery is rarely an option, so the prognosis stays poor and the anomaly is mainly seen after birth/abortion. In a survey of Hiraga and Abe (1986), in 118 calves with ectopia cordis, 82 % accounted for the cervical type, 14 % for the thoracic and only 3 % for the abdominal type. Forty of the forty-two calves that survived over six weeks, had the cervical type. Only one cow with ectopia cordis with normal parturition and another that survived until the age of fourteen years have been described (Bowen and Adrian, 1962; Windberger et al., 1992). In a more recent study, a long-time survival of a calf that grew normally and even became pregnant, has been reported (Onda et al., 2011).

In the present case, the rare type in cattle, namely abdominal type of ectopia cordis, is described as a result of migratory failure, associated with torticollis,

crooked front limb and limited hydrocephalus inter-nus, which resulted in abortion at the end stage of gestation. No cardiac nor unbalanced structural chromosomal variants were identified.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Isabelle Lust and Lies Bouckaert (Team Pathology) for their technical assistance during the necropsy and Team Labo for their help with the preparation of the histology.

## REFERENCES

- Alphonso N., Venugopal P.S., Deshpande R., Anderson D. (2003). Case report: Complete thoracic ectopia cordis. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 23, 426-428.
- Amato J.J., Zelen J., Talwaker N.G. (1995). Single stage repair of thoracic ectopia cordis. *The Annals of Thoracic Surgery* 59, 518-520.
- Arnautoglou C., Meditskou S., Keivanidou A., Manthou M., Anesidis N., Assimakopoulos E., Athanasladi A., Kumar S. (2010). Ectopia cordis in a fetus with mosaic trisomy 16. *Journal of Clinical Ultrasound* 38(7), 186-388.
- Bowen J.M., Adrian R.W. (1962). Ectopia cordis in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 141, 1162-1167.
- Cantrell J.R., Haller J.A., Ravitch M.M. (1958). A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 107, 602-614.
- De Sesso J.M. (1979). Lectin teratogenesis: defects produced by concanavalin A in fetal rabbits. *Teratology* 19(1), 15-25.
- Diaz J.H. (1992). Perioperative management of neonatal ectopia cordis: Report of three cases. *Anesthesia and Analgesia* 75, 833-837.
- Diaz-Serani R., Sepulveda W. (2020). Trisomy 18 in a first-trimester fetus with thoraco-abdominal ectopia cordis. *Fetal Pediatric Pathology* 39(1), 78-84.
- Gabriel A., Donnely J., Kuc A., Good D., Doros D., Matusz P., Loukas M. (2014). Ectopia cordis: A rare congenital anomaly. *Clinical Anatomy* 27(8), 1184-1199.
- Gruys E., Jansingh J., vd linde-Sipman J.S. (1978). Umbilical hernia and ectopia cordis in a piglet. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 103(9), 498-500.
- Hiraga T., Abe M. (1986). Eight calves of cervical ectopia cordis and their sternums. *Nippon Juigaku Zasshi* 48, 1199-1206.
- Hochberg J., Ardenghy M.F., Gustafson R.A., Murray G.F. (1995). Repair of thoracoabdominal ectopia cordis with mucocutaneous flaps and intraoperative tissue expansion. *Plastic and Reconstructive Surgery* 95, 148-151.
- Hornberger L.K., Colan S.D., Lock J.E., Wessel D.L., Mayer J.E. (1996). Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation* 94, 32-37.
- Kabbani M.S., Rashed K., Mallick M.S., Abu-Hassab H., Al-Yousef S (2002). Thoraco-abdominal ectopia cordis: Case report. *Annals of Saudi Medicine* 22(5-6), 366-368.



- King C.R. (1980). Ectopia cordis and chromosome errors. *Pediatrics* 66(2), 328.
- Leca F., Thibert N., Khoury W., Fermont L., Laborde F., Dumez Y. (1989). Extrathoracic heart (ectopia cordis): Report of two cases and review of literature. *International Journal of Cardiology* 22, 221-228.
- Raman L., Dheedene A., De Smet M., Van Dorpe J., Menten B. (2019). WisecondorX: Improved copy number detection for routine shallow whole-genome sequencing. *Nucleic Acids Research* 47(4), 1605-1614.
- Shaw S.W., Cheng P.J., Chuey H.Y., Chang S.D., Soong Y.K. (2006). Ectopia cordis in a fetus with trisomy 18. *Journal of Clinical Ultrasound* 34(2), 95-98.
- Shirian S., Oryan A., Samadian M.R. (2010). Ectopia cordis in a male Holstein Friesian calf. *The Open Anatomy Journal* 2, 34-36.
- Taussing H.B. (1982). World survey of the common cardiac malformation: Developmental error of genetic variant. *American Journal of Cardiology* 50, 544-559.
- Onda K., Sugiyama M., Niho K., Sato R., Arai S., Kaneko K., Ito S., Muto M., Suganuma T., Wakao Y., Wada Y. (2011). Long-term survival of a cow with cervical ectopia cordis. *Canadian Veterinary Journal* 52, 667-669.
- Van Roy N., Van Der Linden M., Menten B., Dheedene A., Vandeputte C., Van Dorpe J., Laureys G., Renard M., Sante T., Lammens T., De Wilde B., Speleman F., De Preter K. (2017). Shallow whole genome sequencing on circulating cell-free DNA allows reliable noninvasive copy-number profiling in neuroblastoma patients. *Clinical Cancer Research* 23(20), 6305-6314.
- Willhite C.C. (1983). Developmental toxicology of acetone in the Syrian golden hamster. *Teratology* 27(3), 313-325.
- Windberger U., Forstenpointner G., Grabenwöger F., Kopp E., Künzel W., Mayr B., Pernthaner A., Simon P. and Losert U. (1992). Cardiac function, morphology and chromosomal aberrations in a calf with ectopia cordis cervicalis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 39, 759-768.



© 2021 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Lungworm infection with *Otostrongylus circumlitus* in a free-ranging harbor seal (*Phoca vitulina*)

*Longworm infectie met Otostrongylus circumlitus bij een wilde gewone zeehond (Phoca vitulina)*

<sup>1</sup>L. Geerinckx, <sup>1</sup>A. Jonker, <sup>1</sup>L. Van Brantegem, <sup>2</sup>P. De Laender, <sup>3</sup>N. De Wilde, <sup>3</sup>E. Claerebout, <sup>1</sup>K. Chiers

<sup>1</sup>Department of Pathology, Bacteriology and Avian Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

<sup>2</sup>Sea Life Blankenberge, Prins Karellaan 39, B-8310 Blankenberge, Belgium

<sup>3</sup>Department of Virology, Parasitology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

lise.geerinckx@UGent.be

### ABSTRACT

A young wild harbor seal (*Phoca vitulina*) was found stranded on the North Sea coast at Koksijde (Belgium) and was admitted to a rehabilitation center where it died one day later. Full necropsy with histopathology was performed. Gross examination revealed severe diffuse hemorrhagic and emphysematous pneumonia with the presence of 6-10 cm-large nematodes. The nematodes were found in the trachea, large bronchi, right heart and pulmonary arteries, and subsequently identified as *Otostrongylus circumlitus*. Histologic examination demonstrated severe eosinophilic to granulomatous bronchointerstitial pneumonia with intralesional nematodes. It was concluded that the seal died of severe verminous pneumonia. In this case report, the importance of lungworm infection, which is a common and critical disease in young seals, is highlighted.

### SAMENVATTING

Een jonge wilde gewone zeehond (*Phoca vitulina*) spoelde aan op het strand ter hoogte van Koksijde en werd opgenomen in een rehabilitatiecentrum waar hij na één dag stierf. Een volledige autopsie met histopathologisch onderzoek werd uitgevoerd. Macroscopische evaluatie toonde ernstige diffuse hemorrhagische en emfysemateuze pneumonie met aanwezigheid van 6-10 cm-grote nematoden aan. De nematoden werden gevonden in de trachea, grote bronchen, pulmonaire arteriën en in het rechterhart. Ze werden geïdentificeerd als *Otostrongylus circumlitus*. Tijdens het histologisch onderzoek werd ernstige eosinofiele tot granulomateuze broncho-interstitiële pneumonie met intralesionale nematoden vastgesteld. Er werd geconcludeerd dat de zeehond stierf ten gevolge van uitgebreide vermineuze pneumonie. In deze casus-beschrijving wordt het belang van longworminfectie, een vaak voorkomende en ernstige aandoening bij jonge zeehonden, benadrukt.

### INTRODUCTION

*Otostrongylus circumlitus* is a large parasitic metastrongyloid nematode of the *Crenosomatidae* family. It is only one of several species of respiratory and cardiovascular nematodes commonly observed in pinnipeds, such as small lungworms from the family *Filaroididae* and heartworms belonging to the fam-

ily *Filariidae*. Free-ranging pinnipeds frequently suffer from mixed infections of these parasites, which is often complicated by secondary bacterial infection (Measures, 2001). In a study by Ulrich et al. (2016), the lungworm seroprevalence in weaned North Sea harbor seals was found to be up to 88.9%.

The distribution of *O. circumlitus* is holarctic and circumpolar, mainly restricted to the Northern hemi-

sphere. It can infect a variety of pinnipeds, with harbor seals (*Phoca vitulina*) and ringed seals (*Phoca hispida*) functioning as main primary hosts (Bergeron et al., 1997; Gulland et al., 1997; Elson-Riggins et al., 2001; Measures, 2001; Leidenberger and Boström, 2009; Colegrove et al., 2018). The course of the disease seems to be highly dependent on several host factors, including species and age. For example, the localization of the adult nematodes in the host body is correlated with the affected species of pinniped (Gulland et al., 1997; Elson-Riggins et al., 2001; Measures, 2001; Leidenberger and Boström, 2009), and Lehnert et al. (2007) found the adult nematode respiratory burden to be highly age-related.

Knowledge about the complete life cycle of *O. circumlitus* is limited, but it is known that the larvae produced by adult females are released into the airways, where they are swallowed and passed with the feces (Lehnert et al., 2010). Fish, such as benthic fish species, then perform the role of intermediate hosts, harboring encapsulated larvae in their intestinal serosa and/or in the body cavity (Bergeron et al., 1997). Crustaceans and mollusks seem to serve as paratenic hosts. However, the exact transmission of the marine lungworm larvae is not yet fully understood (Ulrich et al., 2016). In harbor seals, the adult nematodes mainly reside in the trachea, bronchi and bronchioles, and are only occasionally observed in the right heart and pulmonary arteries (Gulland et al., 1997; Elson-Riggins et al., 2001; Measures, 2001; Leidenberger and Boström, 2009). They are typically reversely oriented relative to their host, with their anterior ends embedded into lung parenchyma and their posterior ends extending towards the upper airways (Gosselin et al., 1998).

As concurrent infections by multiple parasites are commonplace, linking clinical symptoms to specific parasites can be challenging (Onderka, 1989; Munro et al., 1992; Measures, 2001). Nonetheless, a tentative diagnosis of lungworm infection can be based on respiratory clinical signs, such as dyspnea, bronchospasms, expectoration of blood and/or mucus and variably blood-tinged nasal discharge (Measures, 2001). Clinical confirmation of *Otostrongylus* infections is difficult due to the low sensitivity of assays for detection of larvae in feces or respiratory mucus (Ulrich et al., 2016) and a lack of available assays demonstrating infection during the prepatent period (Dailey, 2001). In 2015, an ELISA developed for the bovine lungworm *Dictyocaulus viviparus* was adapted for detection of antibodies against *O. circumlitus* in harbor and grey seals, demonstrating a high sensitivity and specificity (Ulrich et al., 2016). Medical imaging techniques such as radiology (RX), magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and echocardiography can be used to assess anomalies at the level of heart and lungs, but this can be costly and requires adequate equipment and experience (Dennison and Saviano, 2001).

Gross lesions related to lungworm infection in seals are variable and include a range of lung lesions, such as congestion, bronchitis and bronchopneumonia, ranging from severe obstructive suppurative to necrotizing (Gulland et al., 1997; Measures, 2001; Siebert et al., 2007; Leidenberger and Boström, 2009). If a secondary bacterial infection is present, it can result in diffuse suppurative pneumonia and abscess formation (Gulland et al., 1997; Measures, 2001; Siebert et al., 2007). Granuloma formation in lung tissue has been seen accompanying degeneration of the nematodes (Onderka, 1989). Chronic infections can cause interlobular fibrosis. Mild arteritis is sometimes present, likely due to migration of larvae (Gulland et al., 1997). Histologically, alveoli are consistently filled with an exudate containing foamy macrophages, eosinophils and neutrophils. Even in subclinically affected animals, a moderate lymphoplasmacytic and eosinophilic peribronchitis with goblet cell hyperplasia as well as a mild chronic arteritis with intima hyperplasia has been observed (Munro et al., 1992; Colegrove et al., 2018).

Lungworm infections in seals can be treated with broad-spectrum anthelmintics, such as benzimidazoles or macrocyclic lactones, e.g. 0.2 mg/kg ivermectin p.o. or 0.2 mg/kg moxidectin SC (Vercruysse et al., 2003) or a combined therapy of ivermectin and fenbendazole (Stoskopf, 2015). Therapy of captive and rehabilitated pinnipeds has to be undertaken with a certain degree of caution (Munro et al., 1992; Measures, 2001), as the resulting die-off of parasites can trigger secondary allergic reactions and/or thrombosis of pulmonary vessels (Munro et al., 1992). Low initial dosage and a combination strategy using antihistamines and adrenocorticotrophic agents can lower the chances of these complications (Measures, 2001). Per individual case, additional treatment options for excessive mucus, secondary bacterial infection, shock and/or dehydration should be considered (Moesker, 1987; Vercruysse et al., 2003).

## CASE REPORT

A free-ranging male harbor seal (*Phoca vitulina*), found stranded on the North Sea coast at Koksijde, was admitted to a rehabilitation center in Blankenberge (SeaLife) in October, 2019. His age was estimated to be around six to seven months at the facility. The body weight was 18,8 kg. The animal was lightly aggressive and showed a normal activity and appetite. Lungworm infection was suspected based on the presence of nasal sputum and indications of pneumonia during auscultation. Hence, fenbendazole (Panacur, MSD Animal Health, USA, 1 mg/kg) was given orally on the day of referral to the rehabilitation center. The animal unexpectedly died less than 24 hours after this administration and was necropsied the day after.

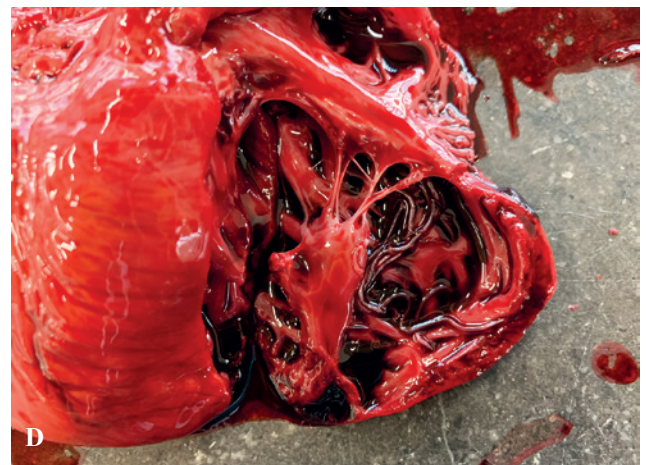
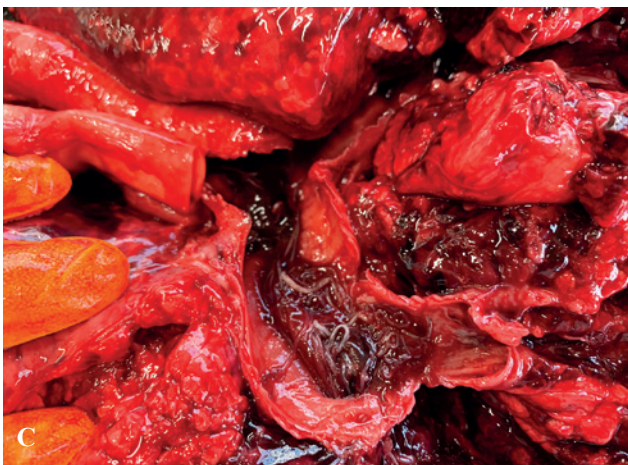
On external evaluation of the carcass, multifocal



discrete old skin lesions were found at the level of the trunk (scars), as well as three more recent superficial skin lesions on the right hind limb. The body condition was judged to be within normal limits, with the presence of a decent blubber thickness, fat reserves in peritoneal cavity and a normal level of musculature. Internally, severe diffuse hemorrhagic pneumonia was observed (Figure 1A). The lungs showed severe interstitial emphysema and multifocal superficial and parenchymatous bleeding (Figure 1B). Multiple white nematodes of approximately 10 cm long and 2 mm thick were present in the lumen of the bronchi and lung arteries (Figure 1C). No macroscopic thrombi were present. The tracheal lumen was filled with twenty non-adhered white nematodes and a moderate amount of hemorrhagic mucus. The tracheal mucosa showed discrete small hemorrhages. Twenty white nematodes with a length of 6 to 7 cm were present in the right cardiac ventricle and atrium (Figure 1D). The liver had a small hematoma in the right medial lobe. The stomach contained a few smaller white nematodes (with a length of 2 to 3 cm). The stomach mucosa was mildly congested. Three large (up to 50

cm), non-adhered, white-to-light yellow tapeworms were present in the small intestine. The other organs showed no macroscopic abnormalities.

Histologically, severe multifocal chronic granulomatous and mild eosinophilic pneumonia with intralésional nematodes was observed (Figures 2A and 2B). Different life cycle stages of nematode species were present. Cross- and longitudinal sections of nematode larvae, recognizable by their lack of a genital tract, were found throughout the lung parenchyma (Figure 2C). A severe diffuse eosinophilic and moderate suppurative inflammation and goblet cell hyperplasia were present at the level of the large bronchi. Their lumen also contained several 500-800  $\mu\text{m}$  cross-sections of adult nematodes (Figures 2D and 2E). These were composed of light eosinophilic cuticula, a coelomyarian musculature, an intestinal tract and a genital tract containing embryonated eggs and larvae. Bronchial epithelial cells were hyperplastic and showed loss of cilia. A severe peribronchial lymphoplasmacytic inflammation extended into the peribronchial glands (Figure 2D, asterisk). Some arteries demonstrated mild endothelial hyperplasia or were moder-

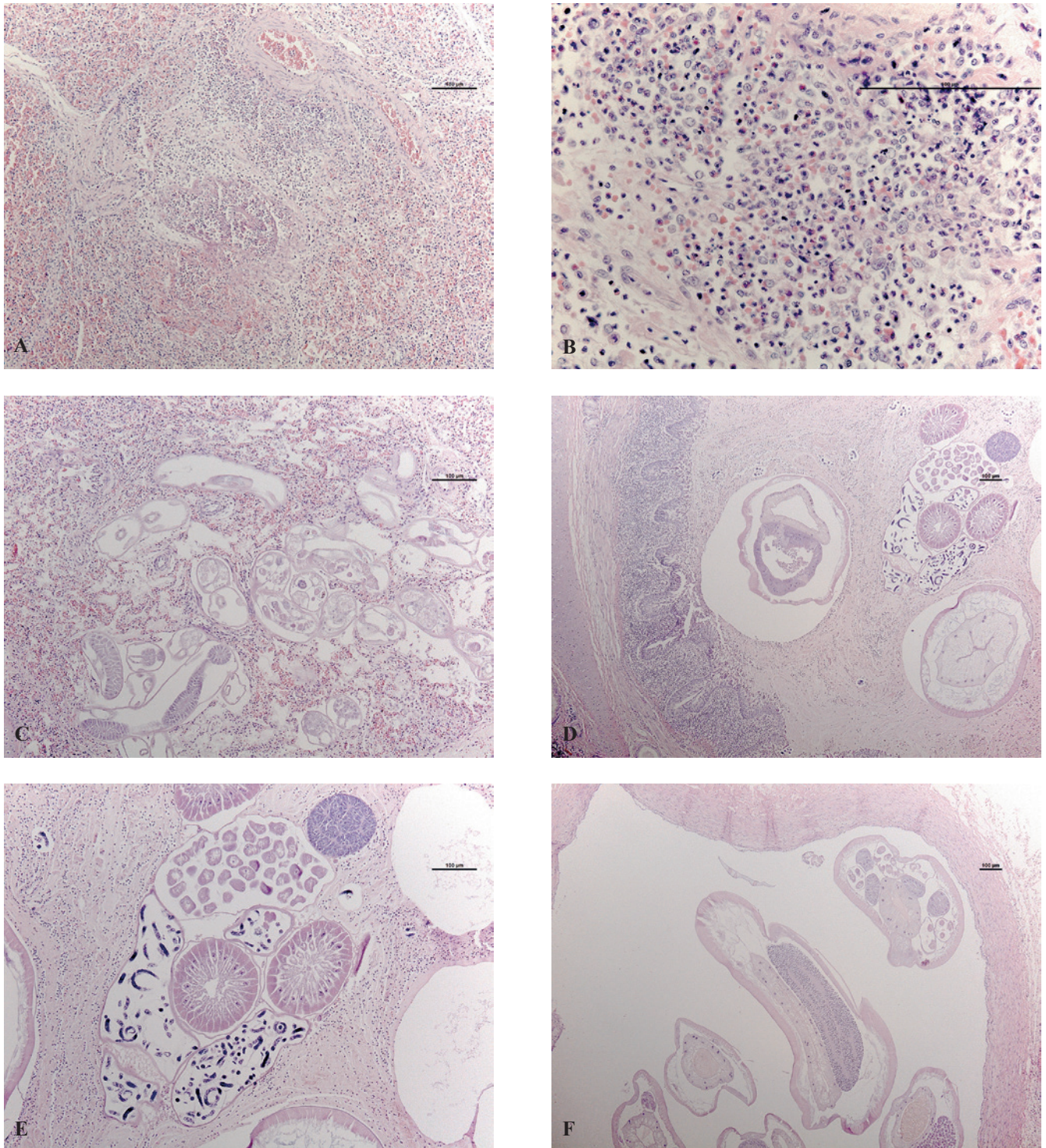


**Figure 1.** A. Severe diffuse bilateral hemorrhagic pneumonia and emphysema. B. Cross section of right lung demonstrating the extent of parenchymal involvement. C. Bronchial bifurcation with *Otostrongylus circumlittus* in the right bronchus. D. Lumen of right cardiac ventricle contains several nematodes.



ately to severely dilated. One artery contained multiple sections of analogous nematodes (Figure 2F). It was concluded that the seal died of diffuse severe eosinophilic-granulomatous hemorrhagic bronchointerstitial pneumonia and diffuse severe lymphoplasmacytic bronchitis, caused by a lungworm infection.

Based on the morphologic examination, the adult nematodes found in the heart, lungs and trachea were identified as *Otostrongylus circumlitus* by the Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University (Figure 3A). They had a transparent cuticle, which was moderately swollen at the anterior



**Figure 2.** A and B. Diffuse severe eosinophilic-purulent-granulomatous bronchointerstitial pneumonia. C. Larvae of *Ootstrongylus circumlitus* in interstitium. D. Adult nematodes in the bronchial lumen. Lymphoplasmacytic peribronchitis (asterisk). E. Close-up of a cross section of an adult *Ootstrongylus circumlitus*. F. Multiple sections of *O. circumlitus* in a large vessel. All histologic slides are HE-stained. A. Magnifications are 100x, B. 400x, C. 100x, D. 50x, E. 100x and F. 50x. Scalebar represents 100µm.





**Figure 3. *Otostrongylus circumlitos*. A. Gross appearance of adults. B. L1-stage. C. Anterior end of adult male and female worms. D. Posterior end of adult male worm.**

end (i.e. esophageal bulb) (Figure 3C). Male adults possess paired short, stout spicules and a bursa copulatrix supported by short rays (Figure 3D). Gravid female adults contain intrauterine eggs and L1 larvae (Figure 3B). The intestinal tapeworms were identified as *Diphyllobothrium* spp..

## DISCUSSION

In this juvenile harbor seal, a classic case of a severe lungworm infection with *Otostrongylus circumlitos* is represented. The estimated age of six to seven months fits into the most susceptible age groups, as reported in free-ranging harbor seals in Germany and stranded seals in the Netherlands (Claussen et al., 1991; Siebert et al., 2007; Ulrich et al., 2016). The animal stranded and died in October 2019, which slightly contrasts to the findings in a study by Van Wijngaarden et al. (2021). In that study, a significantly decreased mortality was observed of juvenile seals infected with lungworm stranded between August and December compared to strandings between January and May. Although mixed parasitic infections are common in

free-ranging pinnipeds, all nematodes found in the trachea and lungs that were examined, were identified as *O. circumlitos* and no small lungworms nor heart worms were found. It warrants mentioning that these other nematodes, such as the frequently concurrent *Parafilaroides gymnurus*, may have been overlooked macroscopically due to their generally smaller size and delicate appearance (Elson-riggins et al., 2020).

The gross findings at necropsy were consistent with the described macroscopic lesions mentioned in the literature (Gulland et al., 1997; Measures, 2001; Leidenberger and Boström, 2009), although no evidence of secondary bacterial lung infection was seen. The histopathologic results of this case report also reflect the lesions described in severe infections (Onderka, 1989; Munro et al., 1992; Gulland et al., 1997; Leidenberger and Boström, 2009; Colegrove et al., 2018).

In the present case, monotherapy with fenbendazole was initiated, which is commonly used by the treating practitioner and which results in a high survival rate in seals. The veterinarian who treated the seal in this case usually reserves combination treatment strategies with antibiotic compounds (predominantly

amoxicillin-clavulanate) for seals with more severe clinical signs, mindful of antibiotic resistance development. If signs of dyspnea and/or suffocation should arise, they would be treated with supplementary antihistamines and corticosteroids. Dailey (2001) suggests starting therapy with dexamethasone and antibiotics, at least three days before administering any anthelmintic. Complications from anthelmintic treatment are mostly seen when there are large numbers of lungworms present in the right ventricle and pulmonary artery (Munro et al., 1992).

This particular incident of sudden death without observed preliminary symptoms of shock and/or severe coughing, was considered rather unusual in the experience of the veterinary practitioner. It could be argued that the high parasite burden of over forty adult worms could have proven fatal (Clausen and Bjarne, 1978). Presumably, a die-off of parasites as a result of anthelmintic treatment contributed to mortality in this case, possibly due to obstruction of the major airways or vessels, or hypersensitivity reactions inducing anaphylactic shock (Vercruysse et al., 2003). It can be concluded that the high prevalence of lungworms in young-of-the-year seals in the North Sea area warrants a cautionary therapeutic approach to these stranded animals.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the Blankenberge SeaLife team for their submission of the carcass for necropsy and for sharing their experience and knowledge with the authors, as well as the technicians of the laboratories of Veterinary Pathology and Parasitology (Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University) for their assistance, effectively making this case report possible.

## LITERATURE

- Bergeron E., Measures L.N., Pettorelli J.H. (1997). Experimental transmission of *Otostrongylus circumlitus* (Railliet, 1899) (*Metastrongyloidea: Crenosomatidae*), a lungworm of seals in eastern arctic Canada. *Canadian Journal of Zoology* 75, 1364-1371.
- Clausen B., Bjarne (1978). Diseases and toxochemicals in the common seal in Denmark. *Riistatieteellisia Julkaisuja* 37, 38-39.
- Colegrove K.M., Burek-Huntington K.A., Roe W., Siebert U. (2018). Pinnipediae. In: Terio K.A., McAloose D., St. Leger J. (editors). *Pathology of Wildlife and Zoo Animals*. First edition, Elsevier, London, 583-585.
- Claussen D., Strauss V., Ising S., Jäger M., Schnieder T., Stoye M. (1991). The helminth fauna of the common seal (*Phoca vitulina vitulina*, Linne, 1758) of the Wadden Sea in lower Saxony. *Journal of Veterinary Medicine* 38, 649-656.
- Dailey M.D. (2001). Parasitic diseases. In: Dierauf L.A., Gulland F.M.D. (editors). *CRC Handbook of Marine Mammal Medicine: Health, Disease, and Rehabilitation*. Second edition, CRC Press LLC, UK, 370-371.
- Dennison S., Saviano P. (2001). Diagnostic imaging. In: Dierauf L.A., Gulland F.M.D. (editors). *CRC Handbook of Marine Mammal Medicine: Health, Disease, and Rehabilitation*. Second edition, CRC Press LLC, UK.
- Elson-Riggins J.G., Al-Banna L., Platzer E.G., Kaloshian I. (2001). Characterization of *Otostrongylus circumlitus* from pacific harbor and northern elephant seals. *Journal of Parasitology* 87(1), 73-78.
- Elson-Riggins J.G., Gibbons L.M., Van Liere D.W., Zinkstok E.W., Blake D.P., Alegre F., Spittle H., Brakefield P.M., Udo de Haes H.A., Osinga N. (2020). Surprisingly long body length of the lungworm *Parafilaroides gymnuirus* from common seals of the Dutch North Sea. *Parasitology Research* 119, 1803-1817.
- Gosselin J.F., Measures L.N., Huot J. (1998). Lungworm (Nematoda: Metastrongyloidea) infection in Canadian phocids. *Canadian Journal of Fish and Aquatic Science* 55, 825-834.
- Gulland F.M.D., Beckmen K., Burek K. (1997). Nematode (*Otostrongylus circumlitus*) infestation of northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) stranded along the central California coast. *Marine Mammal Science* 13(3), 446-459.
- Lehnert K., Raga J.A., Siebert U. (2007). Parasites in harbour seals (*Phoca vitulina*) from the German Wadden Sea between two Phocine Distemper Virus epidemics *Helgoland Marine Research* 61, 239-245.
- Lehnert K., von Samson-Himmelstjerna G., Schaudien D., Bleidorn C., Wohlsein P., Siebert U. (2010). Transmission of lungworms of harbour porpoises and harbour seals: Molecular tools determine potential vertebrate intermediate hosts. *International Journal for Parasitology* 40, 845-853.
- Leidenberger S., Boström S. (2009). Description of the lungworm *Otostrongylus circumlitus* (Railliet, 1899) de Bruyn, 1933 (*Metastrongyloidea: Crenosomatidae*) found in the heart of harbor seals from Sweden. *Journal of Nematode Morphology and Systematics* 12(2), 169-175.
- Measures L.N. (2001). Lungworms in marine mammals. In: Samuel W.M., Pybus M.J., Kocan A.A. (editors). *Parasitic Diseases of Wild Mammals*. Second edition, Iowa State University Press, USA, 279-283.
- Moesker A. (1987). Treatment of infectious diseases in stranded harbor seals. *Aquatic Mammals* 13(2), 57-60.
- Munro R., Ross H., Cornwell C., Gilour J. (1992). Disease conditions affecting commons seals (*Phoca vitulina*) around the Scottish mainland, September-November 1988. *Science of the Total Environment* 115, 67-82.
- Onderka D.K. (1989). Prevalence and pathology of nematode infections in the lungs of ringed seals (*Phoca hispida*) of the Western Arctic of Canada. *Journal of Wildlife Diseases* 25(2), 218-244.
- Siebert U., Wohlsein P., Lehnert K., Baumgärtner W. (2007). Pathological findings in harbour seals (*Phoca vitulina*): 1996-2005. *Journal of Comparative Pathology* 137, 47-58.
- Stoskopf M.K. (2015). Parasitic diseases of marine mammals. *MSD Veterinary Manual*.
- Ulrich S.A., Lehnert K., Rubio-Garcia A., Sanchez-Contreras G.J., Strube C., Siebert U. (2016). Lungworm seroprevalence in free-ranging harbour seals and molecular characterisation of marine mammal MSP. *International*



*Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife* 5, 48-55.

Van Wijngaarden M.F.A., Geut M.I.M., Vernooij J.C.M., Ijsseldijk L.L., Tobias T.J. (2021). Determinants of mortality of juvenile harbor seals (*Phoca vitulina*) infected with lungworm submitted to a Dutch seal rehabilitation center. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife* 14, 1-6.

Vercruyse J., Salomez A., Ulloa A., Alvinerie M., Osterhaus A., Kuiken T. (2003). Efficacy of ivermectin and

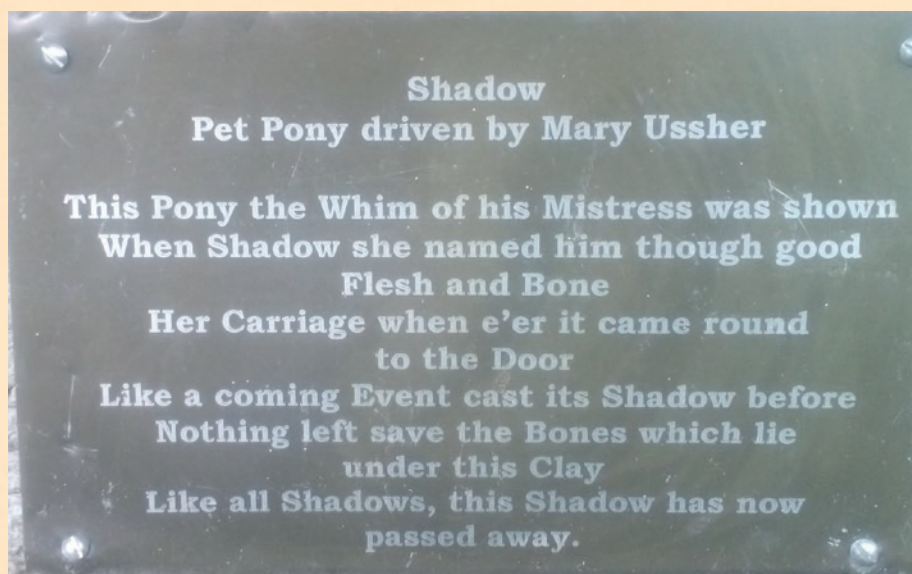
moxidectin against *Otostrongylus circumlitus* and *Parafilaroides gymnurus* in harbour seals (*Phoca vitulina*). *Veterinary Record* 152(5), 130-134.



© 2021 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Uit het verleden

## Grafstenen voor paarden in het Arley Arboretum (Severn vallei, Worcestershire, foto's 2018)



## Successful treatment of type III atresia ani and rectovaginal fistula in a kitten

### *Succesvolle behandeling van type III atresia ani en rectovaginale fistel bij een kitten*

<sup>1</sup>B. Kibar Kurt, <sup>2</sup>G. Turan

<sup>1</sup> University of Aydin Adnan Menderes, Faculty of Veterinary Medicine, Surgery Department, Aydin, Turkey

<https://orcid.org/0000-0002-1490-8832>

<sup>2</sup>Gazi Veteriner, Veterinary Clinic, Izmir, Turkey

<https://orcid.org/0000-0002-1808-6573>

[busrakibar@yandex.com](mailto:busrakibar@yandex.com) / [busra.kibar@adu.edu.tr](mailto:busra.kibar@adu.edu.tr)

## ABSTRACT

A six-weeks-old, female kitten presented with dehydration, depression, atresia ani and a discharge of watery feces from the vulvar opening. On radiographic examination, the blind-end of the rectum was determined to be >1 cm cranial from the anal dimple, classifying it as type III atresia ani. Atresia ani combined with a rectovaginal fistula is an uncommon congenital defect of the terminal rectum and anus that can occur in kittens. After supportive medical treatment for three days, the patient was strong enough for surgical correction. The distal rectal pouch was connected to the unperforated anus and the rectovaginal fistula was closed. The kitten recovered uneventfully and was able to defecate normally at 38 weeks follow-up. In this case report, the importance of early surgical correction to avoid potential life-threatening complications from this congenital abnormality is demonstrated.

## SAMENVATTING

Een zes weken oud, vrouwelijk kitten werd aangeboden met uitdrogingsverschijnselen, depressie, atresia ani en een waterige ontlasting uit de vulva. Bij radiografisch onderzoek werd vastgesteld dat het blinde uiteinde van het rectum zich >1 cm craniaal van de anatomische aanleg van de anus bevond, wat als type III atresia ani geassocieerd kon worden. Atresia ani in combinatie met een rectovaginale fistel is een zeldzame, aangeboren afwijking van het terminale rectum en de anus bij kittens. Na drie dagen ondersteunende medische behandeling was de patiënt sterk genoeg voor chirurgische correctie. Het blind-eindigende rectum werd aangesloten op de niet-geperforeerde anus en de rectovaginale fistel werd gesloten. Het kitten herstelde zonder problemen en was in staat normaal te defeceren (laatste controle op 38 weken). In deze casuïstiek wordt het belang aangetoond van vroege chirurgische correctie om mogelijke levensbedreigende complicaties door deze aangeboren afwijking te voorkomen.

## INTRODUCTION

Congenital abnormalities of the rectum and anus are uncommonly encountered in cats. The true incidence is unknown due to neonatal and postpartum deaths occurring before diagnosis and the possibility of treatment, and thus the lack of reporting (Wykes and Olson, 2003). The cloaca is a common duct for the urinary, gastrointestinal and reproductive tracts in

the embryo. As a result of abnormal development of the cloaca in the embryonic period, congenital anomalies may be formed in the anus and rectum of kittens. Four types of atresia ani have been classified in small animals (Wykes and Olson, 2003; Vianna and Tobias, 2005; Ellison and Papazoglou, 2012). Type I atresia ani is a congenital stenosis of the anus. In type II atresia ani, the anal membrane persists and the rectum terminates immediately cranial of the unperforated anus



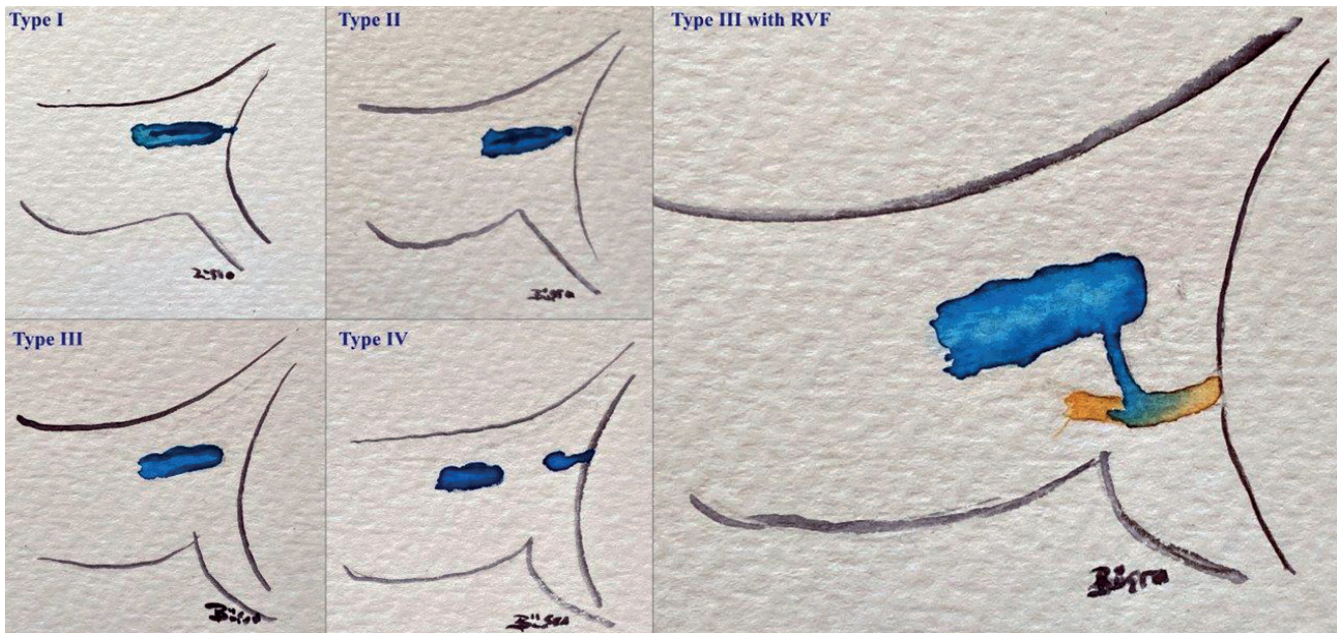


Figure 1. Schematic representation of the atresia ani types and type III atresia ani with rectovaginal fistula (RVF).

in the form of a blind pouch. In type III, the anus is closed and the blind end of the rectum is more cranial. In type IV atresia ani, the anus and terminal rectum are normally developed, but the cranial rectum terminates as a blind pouch within the pelvic canal is present (Figure 1). The presence of a rectovaginal fistula in female cats occurs occasionally in type II atresia ani and rarely in type III atresia ani (Suess et al., 1992; Peña and Hong, 2000; Wykes and Olson, 2003; Chandler and MacPhail, 2001; Ellison and Papazoglou, 2012). Rectovaginal fistulas are associated with failure in the embryonic cloaca section of the urorectal fold. The fistula joins the dorsal wall of the vagina with the ventral terminal rectum, which generally terminates as a blind pouch (Suess et al., 1992). The fistula allows evacuation of feces and hence the animal survives the postpartum period.

In this case report, a kitten is described with the uncommon combination of type III atresia ani and

rectovaginal fistula, which was successfully treated with surgery.

**CASE PRESENTATION**

A six-weeks-old, intact, female mixed breed cat of 800 g was presented to the Surgery Department of the Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Turkey. The anamnesis consisted of painful urination and previous treatment for cystitis by the referring veterinarian. Urinary or fecal incontinence was not observed by the owner in the first weeks. The kitten presented in lateral recumbency, had anorexia, impaired development, abdominal swelling, and was apathic (Figures 2A and 2B). On clinical examination, no anal opening was detected; feces were released from the vulva with accompanying ulceration of the labia due to feces. Radiography

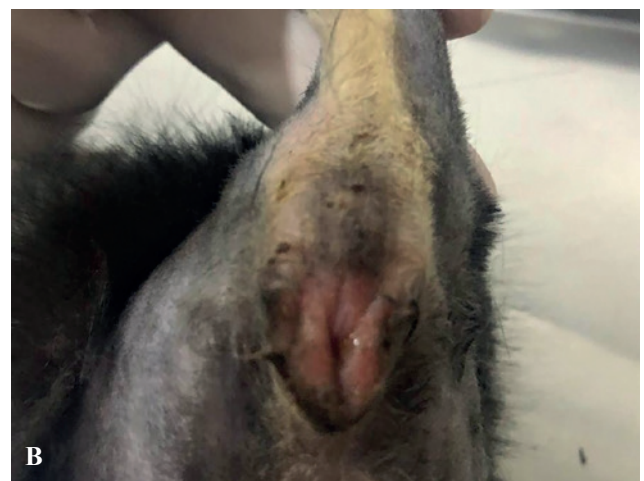


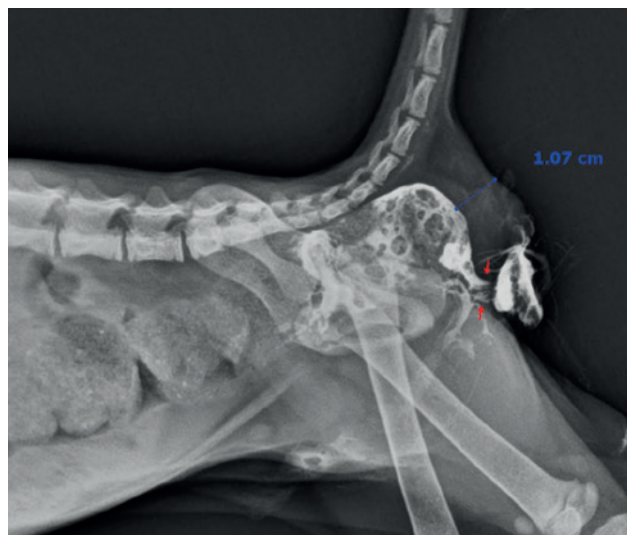
Figure 2. A. Six-weeks-old kitten in lateral recumbency. B. Detail of the perineal area illustrating the ulceration of the labia due to fecal evacuation from the vulva and the absence of an anal opening.



and retrograde contrast fistulography identified type III atresia ani with rectovaginal fistula (Figure 3). Medical treatment was applied for three days to improve the cat's general condition. Fluid therapy with Ringer's lactate was instituted to correct dehydration, and some of the impacted feces were evacuated out of the vulva by giving an enema from the fistula to the rectum with a catheter (Libalaks 53,1%+37% rectal gel, Turkey) and broad spectrum antibiotic therapy. Sulfadiazine Sodium/Trimethoprim (16mg/kg, once a day, Ba-Sülfa TMP, BaVET, Turkey) for seven days and Metronidazole for five days (20 mg/kg, twice daily, Flagyl 500 mg/100 ml intravenous infusion, Aventis, France) were used in the antibiotic therapy.

Induction consisted of the combination of 1 mg/kg ketamine (Ketasol 10%, Richter Pharma Ag, Austria), 0.1 mg/kg butorphanol (Butomidor 10 mg/ml, Richter Pharma Ag, Austria) and 0.01 mg/kg medetomidine (Domitor 1 mg/ml, Zoetis, USA) administered intravenously. Following endotracheal intubation, general anesthesia was applied with 2% isoflurane (Isoflurane USP, Piramal Critical Care, USA) in an oxygen mixture.

The kitten was positioned in sternal recumbency with the pelvis elevated, the pelvic limbs hanging over the end of the table, and the tail fixed over the back. The perineal area was disinfected and draped according to current standards. An incision (approximately 1.5 cm) was made over the anal dimple, where the anus should have been located anatomically. The perineal soft tissues were retracted to access the distal rectal pouch. This was brought out through the incision, then opened and sutured to the surrounding skin using interrupted sutures of a 3-0 multifilament, absorbable suture material (Vicryl, Ethicon, USA). The location of the rectovaginal fistula was determined by inserting a curved-tip hemostatic forceps in the vagina. An episiotomy incision (no more than 1 cm) was made to connect the vulvar opening to the anal dimple for access to the fistula. The fistula was cut in the middle and both rectal and vaginal borders were closed with interrupted sutures of a 4-0 monofilament



**Figure 3. Lateral plain positive contrast radiograph, The blind rectal pouch is 1.07 cm away from the anal dimple (Blue interrupted line). Red arrows: Rectovaginal fistula.**

absorbable suture material (Monosorb, Sutured Ltd., United Kingdom) (Figures 4A and 4B).

Recovery was unremarkable and the cat started eating as soon as she was fully awake. Tinned cat food (Hill's A/D) was given on the first day, and Hill's biome cat food the next three days. To improve evacuation of feces, 2 ml/kg Duphalac (Abbott 670 mg/ml, Illinois, USA) was given. The perineal area was cleaned three to four times daily. The sutures were removed on postoperative day 15. The cat presented for a follow-up control on day 122. A normal bodyweight of 2.5 kg was noted. There were no defecation problems. Feces were evacuated without straining, there was no fecal incontinence and no discharge from the vulva or symptoms suggesting cystitis were observed. It was determined that there were no general condition disorder and no painful urination. The owner was contacted by phone when the cat was 38 weeks old and he informed that she was healthy.



**Figure 4. A and B. Preoperative and postoperative images of anoplasty and episiotomy.**

## DISCUSSION

Most animals with atresia ani are euthanized or die in the immediate postpartum period. Combined with a rectovaginal fistula however, fecal evacuation occurs from the vagina. In the care of the mother cat, who regularly cleans the perineum, this condition might even remain undiagnosed till a later age. This may be the reason why the owner in this case did not notice fecal incontinence in the first weeks. As the kitten grows up, clinical symptoms become evident due to ascending cystitis or fecal obstruction. The described patient had been treated for cystitis and was presented at an older age with severe abdominal distension and the resulting lateral recumbency, anorexia, impaired development and apathy. Whilst small amounts of watery feces can pass through the fistula and exit the vulva, leading to secondary ulceration of the labia, firmer feces cannot pass the fistula and remain in the colon, resulting in abdominal distention (Vianna and Tobias, 2005; Rahal et al., 2007). On radiographic examination, this was easily identified. Colonic obstruction results in metabolic abnormalities that become evident as anorexia and lethargy, and ultimately death of the patient.

The differentiation between type II and type III atresia ani is made on the presence of the rectal blind pouch immediately adjacent to the unopened anus or a radiographic distance of >1 cm away from it, respectively (Vianna and Tobias, 2005). This distance is thought to represent either an unopened anus with the distal rectum next to the skin (<1 cm), or the absence of the terminal part of the rectum (>1 cm). Contrast radiographic examination in the present case identified the distal rectal pouch to be more than 1 cm away from the anal dimple. Surgical reconstruction therefore requires more than a simple anoplasty. The distal rectum needs to be dissected and brought in tensionless contact with the skin. Afterwards, it is essential to close the fistula by transecting it and suturing both ends (Louw and van Schouwenburg, 1982; Prassinis et al., 2003; Wykes and Olson, 2003; Mahler and Williams, 2005; Vianna and Tobias, 2005; Rahal et al., 2007; Ellison and Papazoglou, 2012). An alternative technique, described by Jardel et al. (2013) consists of using the fistula to bridge the distance from the distal rectal pouch to the anus. In this case, the authors first performed an anoplasty from a vertical incision over the anal dimple as described by Wykes and Olson (2003). Afterwards, they succeeded in mobilizing the distal rectum, not requiring additional tissue from the fistula. The rectovaginal fistula was then transected as described by Mahler and Williams (2005). Immediately after the procedure, the presence of a patent rectum was evident from a ravenous appetite, easy passage of feces and continued weight gain. In follow-up control, an anal sphincter and an active fecal continence mechanism were noted.

Atresia ani in kittens may be accompanied by other congenital anomalies, such as sacrocaudal dys-

genesia and even hydrocephalus (Suess et al., 1992; Ellison and Papazoglou, 2012). These should not be overlooked in a thorough physical or other diagnostic examination. Rectocutaneous fistulas associated with type II atresia ani have been reported in a cat (Tsioli et al., 2009).

Positive contrast vaginography was applied in the patient of the present case and the passage of contrast material to the intestine was observed on radiography. Vaginography and fistulography are indispensable in the localization of the fistula and the terminal rectum (Prassinis et al., 2003; Vianna and Tobias, 2005; Rahal et al., 2007; Ellison and Papazoglou, 2012). In a previous retrospective study, two out of three puppies with type III atresia ani had complications or clinical signs after surgery and were euthanized at three and forty days postoperatively (Ellison and Papazoglou, 2012). In the light of these reports and despite the small number of cases, it was concluded that the prognosis is more unfavorable in case of type III atresia ani. The presented case had a long-term successful outcome with preoperative medical treatment and appropriate surgical correction.

## CONCLUSION

In the literature, information on the prognosis after treatment of atresia ani is sparse since the condition is underreported due to postpartum death when the condition goes unnoticed. In this case, adequate medical stabilization and surgical correction in case of type III atresia ani with a rectovaginal fistula were successful and resulted in a long-term normal function of the rectum.

## REFERENCES

- Chandler JC, MacPhail CM. (2001). Congenital urethrorectal fistulas. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 23, 995-1002.
- Ellison GW, Papazoglou LG. (2012). Long-term results of surgery for atresia ani with or without anogenital malformations in puppies and a kitten: 12 cases (1983–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 186-192.
- Jardel N, Vallefuco R, Viateau V. (2013). A fistula flap technique for correction of type II atresia ani and rectovaginal fistula 6 kittens. *Veterinary Surgery* 42, 180-185.
- Louw GJ, van Schouwenburg SJ. (1982). The surgical repair of atresia ani in a Dobermann bitch. *Journal of the South African Veterinary Association* 53, 119-120.
- Mahler S, Williams G. (2005). Preservation of the fistula for reconstruction of the anal canal and the anus in atresia ani and rectovestibular fistula in 2 dogs. *Veterinary Surgery*, 34, 148-152.
- Peña A, Hong A. (2000). Advances in the management of anorectal malformations. *The American Journal of Surgery*, 180, 370-376.
- Prassinis NN, Papazoglou LG, Adamama-Moraitou KK,

- Galatos AD, Gouletsou P, Rallis TS. (2003). Congenital anorectal abnormalities in six dogs. *Veterinary Record* 153, 81-85.
- Rahal SC, Vicente CS, Mortari AC, Mamprim MJ, Caporalli EHG. (2007). Rectovaginal fistula with anal atresia in 5 dogs. *Canadian Veterinary Journal* 48, 827-830.
- Wykes PM, Olson PN. (2003). Vagina, vestibule, and vulva. In: Slatter DH. (editor). *Textbook of Small Animal Surgery*. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, p. 1502-1510.
- Suess RP, Martin RA, Moon ML, Dallman MJ. (1992). Rectovaginal fistula with atresia ani in three kittens. *The Cornell veterinarian* 82, 141-153.
- Tsioli V, Papazoglou LG, Anagnostou T, Kouti V, Papadopoulou P. (2009). Use of a temporary incontinent end-on colostomy in a cat for the management of rectocutaneous fistulas associated with atresia ani. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 1011-1014.
- Vianna ML, Tobias KM. (2005). Atresia ani in the dog: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41, 317-322.



© 2021 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Oproep

## Casussen uit de praktijk in het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift

Beste collega,

Omdat het *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* in de eerste plaats een tijdschrift van en voor dierenartsen is, wil de redactieraad een oproep doen om bijzondere gevallen die u in uw praktijk ziet, kenbaar te maken in de vorm van een artikel dat in het tijdschrift na beoordeling gepubliceerd kan worden.

Geïnteresseerden worden voor de opmaak van hun case report aangeraden de richtlijnen voor auteurs te volgen: <https://ojs.ugent.be/vdt/guidelines> of kunnen terecht bij [nadia.eeckhout@ugent.be](mailto:nadia.eeckhout@ugent.be)

Als voorbeeld kunnen de vier casuïstieken dienen die in dit nummer werden opgenomen.

Luc Peelman,  
Hoofdredacteur



## Equine astma: huidige kennis van zaken

### *Equine asthma: current understanding*

L.M. Verhaeghe, L. Lefère, A. Dufourni, E. Paulussen, G. van Loon

Department of Large Animal Internal Medicine,  
Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University  
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

Lizemaria.Verhaeghe@UGent.be

## SAMENVATTING

Equine astma is de overkoepelende term voor een inflammatoir proces ter hoogte van de diepere luchtwegen. Deze aandoening wordt verder onderverdeeld in lichte tot matige astma, beter bekend als “inflammatory airway disease” (IAD), en ernstige astma, beter bekend als “recurrent airway obstruction” (RAO). RAO veroorzaakt inflammatie en obstructie van de diepe luchtwegen, wat leidt tot chronische hoest, verhoogde ademhalingsinspanning in rust en inspanningsintolerantie, meestal bij paarden ouder dan zeven jaar. IAD daarentegen kan op elke leeftijd voorkomen en de klinische tekenen zijn vaak veel subtieler, namelijk verminderd presteren en occasioneel hoesten. Equine astma wordt voornamelijk getriggerd door een hoge concentratie aan stof en schimmelsporen in de stalomgeving of pollen tijdens de zomermaanden in het geval van “summer pasture associated” RAO (SPARAO). De gouden standaard om equine astma te diagnosticeren is het uitvoeren van een endoscopie, gevolgd door een broncho-alveolaire lavage (BAL). Het aanpassen van de omgeving is en blijft de belangrijkste behandelingsmethode, vaak in combinatie met het tijdelijk toedienen van corticosteroiden en bronchodilatoren.

## ABSTRACT

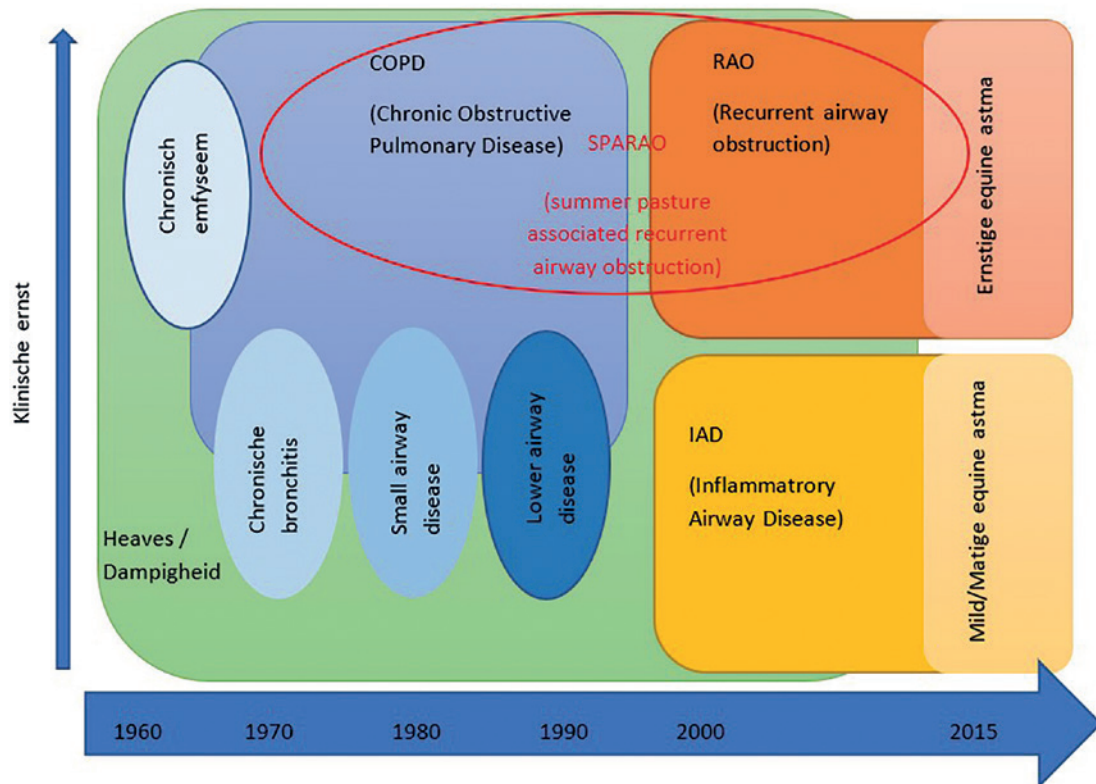
Equine asthma is the new term for lower airway inflammation in horses. This disease is further subdivided into mild to moderate asthma, better known as inflammatory airway disease (IAD), and severe asthma, better known as recurrent airway obstruction (RAO). RAO causes lower airway inflammation and obstruction resulting in chronic coughing, increased respiratory effort at rest and exercise intolerance, usually in horses over seven years of age. IAD, on the other hand, can occur at any age and the clinical signs are often much more subtle, namely reduced performance and occasional coughing. Equine asthma is mainly triggered by a high concentration of dust and mould spores in the stable environment or pollen during the summer months in the case of summer pasture associated RAO (SPARAO). To diagnose equine asthma, it is recommended to perform an endoscopy, followed by a bronchoalveolar lavage (BAL). Environmental control remains the principal treatment method, often in combination with the temporary administration of corticosteroids and bronchodilators.

## INLEIDING

In het verleden werden tal van verschillende termen gebruikt om chronische inflammatie ter hoogte van de diepe luchtwegen bij paarden te beschrijven. In de spreektaal werd vaak gesproken over dampigheid, chronische bronchitis of emfyseem. In de Engelstalige literatuur had men het over “heaves”, “chronic obstructive pulmonary disease” (COPD), “recurrent

airway obstruction” (RAO), “summer pasture associated” RAO (SPARAO) en “inflammatory airway disease” (IAD) (Figuur 1). Deze overvloed aan termen werd onhoudbaar en zorgde voor verwarring bij de praktiserende dierenarts. Daarom werd besloten om, naar analogie met de humane geneeskunde, de overkoepelende term “equine astma” (EA) in het leven te roepen (Bond et al., 2018).

Astma bij de mens is een niet-infectieuze chro-



**Figuur 1.** In het verleden werden tal van verschillende termen gebruikt om chronische inflammatie ter hoogte van de diepe luchtwegen bij paarden te beschrijven (naar: Bullone, 2018).

nische luchtwegontsteking met een recidiverende en reversibele obstructie van de luchtwegen. Patiënten vertonen ademhalingsproblemen, zoals hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid en benauwdheid. Deze symptomen ontstaan door een overgevoeligheid van de luchtwegen en een verminderde expiratoire luchtstroom ten gevolge van erge bronchoconstrictie, een verdikking van de luchtwegwand en verhoogde mucussecretie van de luchtwegen. Deze pathofysiologische kenmerken worden eveneens gezien bij paarden met EA.

Hoewel er veel gemeenschappelijke factoren tussen humane astma en EA zijn, zijn er binnen EA toch ook verschillende ziektebeelden mogelijk. Daarom werd gepleit voor een verdere differentiatie in milde, matige en ernstige EA (Bond et al., 2018), waarbij milde tot matige EA overeenkomt met wat verstaan wordt onder IAD en erge EA overeenkomt met RAO. De term ‘milde EA’ wordt dus gebruikt voor paarden die in rust geen klinische tekenen van luchtwegaandoeningen vertonen. ‘Matige EA’ wordt gebruikt wanneer er klinische tekenen van luchtwegaandoeningen, zoals hoesten aanwezig zijn, maar zonder perioden van moeizame ademhaling in rust zoals die gezien worden bij ‘ernstige EA’. Paarden met SPARAO kennen episoden van ernstige luchtwegobstructies wanneer zij in de lente of de zomer op de weide grazen (Couëtil et al., 2016; Couëtil et al., 2020). Momenteel is het nog onduidelijk of deze onderverdeling ook een verschil in pathogenese weerspiegelt.

In een studie van Bond et al. (2018) was het mogelijk om de verschillende humane fenotypes toe te passen op EA. In dat onderzoek werd geconcludeerd dat RAO en IAD biologisch geschikte modellen zijn die te vergelijken zijn met respectievelijk allergische en niet-allergische astma bij de mens. Astma van allergische aard wordt getriggerd door antigenen en reageert over het algemeen goed op inhalatietherapie met corticosteroiden. Een niet-allergische reactie bij paarden kan een veralgemeende of een specifieke (enkel neutrofielen, mastocyten of eosinofielen) stijging van ontstekingscellen geven en reageert meestal minder goed op inhalatietherapie met corticosteroiden. RAO lijkt bovendien ook gelijkenissen te vertonen met humane “late-onset” astma, die voor het eerst gezien wordt op latere leeftijd. Een leeftijd-gerelateerde toename van pro-inflammatoire cytokinen (IL-6, IL-8 en IFN- $\gamma$ ) wordt zowel bij mensen als paarden gezien. Verder onderzoek is echter nodig om het klinisch nut van deze fenotypische classificatie te bepalen.

#### MILDE TOT MATIGE EQUINE ASTMA (“INFLAMMATOIRY AIRWAY DISEASE”)

“Inflammatory airway disease” (IAD) veroorzaakt een milde tot matige inflammatie van de onderste luchtwegen en daaropvolgend een verminderd zuurstoftransport. Dit kan leiden tot minder goed presteren (Mazan, 2018).

## ETIOLOGIE

IAD is een multifactoriële aandoening, waarbij veel verschillende triggers kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van de ziekte. De meest bekende oorzaken zijn een hoog gehalte aan stofdeeltjes, luchtverontreiniging, genetische aanleg en bacteriële of virale infecties.

Hoogstwaarschijnlijk leidt een combinatie van bepaalde endotoxinen en stofdeeltjes tot het ontwikkelen van een ontstekingsreactie (Mazan, 2018). Het toedienen van hooi in een hooinet verhoogt de concentratie aan geïnhalerde stofdeeltjes en endotoxinen significant, aangezien deze deeltjes zich dan in de directe ademstroom van het paard bevinden (Ivester et al., 2014). Ook kunnen ammoniakconcentraties, zelfs in goed geventileerde stallen, extreem hoog zijn en bijdragen tot een inflammatoire reactie. Anorganische stofdeeltjes, zoals rookgas van dieselmotoren blijken van minder belang (Mazan, 2018).

Een virale infectie van de luchtwegen bij de mens is de meest voorkomende oorzaak voor het verergeren van de symptomen bij astmapatiënten. Het vermoeden speelt dat ook bij paarden virale aandoeningen van de luchtwegen kunnen bijdragen tot de gevoeligheid voor IAD (Fortier et al., 2013; Houtsma et al., 2015; Mazan, 2018).

De rol van een bacteriële infectie bij IAD is echter nog onduidelijk. In sommige studies wordt een verband aangetoond tussen een ontsteking van de onderste luchtwegen en de aanwezigheid van bepaalde *Streptokokken*-species (Cardwell et al., 2014). Toch dient de vraag gesteld te worden of er een oorzakelijk verband is of dat bepaalde bacteriële groei secundair is aan de luchtwegontsteking.

Andere oorzaken zoals koude lucht en longbloeden kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een luchtwegontsteking, maar ook hier zijn er gegevens die voor en tegen pleiten (Mazan, 2018).

## SYMPTOMEN

Paarden met IAD vertonen meestal vrij milde klachten, zoals occasioneel hoesten en slechter presteren. Meestal betreft het jonge paarden, maar IAD kan voorkomen op elke leeftijd. Soms wordt een chronische (>3 weken), intermitterende hoest gezien in rust, maar meer typisch bij het begin van de arbeid. De afwezigheid van hoesten sluit IAD echter niet uit. Bij auscultatie van de longen worden meestal geen veranderingen waargenomen. Andere klinische verschijnselen, zoals het vertraagd normaliseren van de ademhaling na inspanning, ademhalingsproblemen tijdens de

**Tabel 1. Klinische symptomen van equine astma.**

Equine astma			
		IAD (Milde tot matige equine astma)	RAO of SPA-RAO (ernstige equine astma)
<b>Klinische presentatie</b>	<b>Leeftijd</b>	Jonge tot middelbare leeftijd, maar kan voorkomen op elke leeftijd	Meestal ouder dan 7 jaar
	<b>Klinische tekenen</b>	Occasioneel hoesten, verminderde prestatie, geen verhoogde ademhalingsinspanning in rust, chronisch hoesten (>3 weken)	Regelmatig tot frequent hoesten, inspanningsintolerantie, verhoogde ademhalingsinspanning in rust
	<b>Tijdsverloop</b>	Spontane verbetering of verbetering na behandeling Weinig kans op herhal	Reversibel, maar niet te genezen. Verbetering na strikte omgevingscontrole en behandeling
	<b>Etiologie</b>	Blootstelling aan stalomgeving	Blootstelling aan stof of allergenen in de stal of op de weide. Mogelijk van genetische oorsprong Seizoensgebonden
<b>Diagnostiek</b>	<b>Endoscopie</b>	Aanwezigheid van mucus in de trachea: graad 2/5 bij racepaarden of een graad 3/5 bij sport- en recreatiepaarden	Aanwezigheid van mucus in de trachea: graad 4 en 5
	<b>Cytologie</b>	Milde toename van neutrofielen, eosinofielen en/of mastcellen in de BAL-vloeistof	Een matige tot erge toename van neutrofielen in de BAL-vloeistof



inspanning en het verergeren van de genoemde symptomen bij warm en vochtig weer, kunnen waargenomen worden. In tegenstelling tot paarden met RAO is er bij paarden met IAD geen verhoogde ademhalingsinspanning in rust, wel is er sprake van inspanningsgerelateerde hypoxemie. Door een verminderde zuurstofuitwisseling ter hoogte van de alveolen daalt de arteriële zuurstofspanning geleidelijk tijdens arbeid, wordt er sneller op anaerobe energievoorziening omgeschakeld ter hoogte van de spieren en worden dus sneller hoge lactaatspiegels bereikt in het bloed. De mate waarin IAD de prestaties beïnvloedt, hangt af van het gebruik en de verwachtingen van de ruiter. Bij jonge paarden die dichtbij of op hun maximaal vermogen om zuurstof op te nemen ( $VO_2$  max) werken, zoals renpaarden, wordt inspanningsintolerantie vaker opgemerkt. Recreatie-, spring- en dressuurpaarden moeten op jonge leeftijd zelden inspanningen leveren tot hun  $VO_2$  max, waardoor bij die paarden een lage incidentie van verminderde prestatie door IAD op jonge leeftijd wordt gerapporteerd. Deze paarden blijven vaak langer subklinisch (Couëtil et al., 2016; Mazan, 2018; Couëtil et al., 2020) (Tabel 1).

## DIAGNOSE

### Klinisch onderzoek

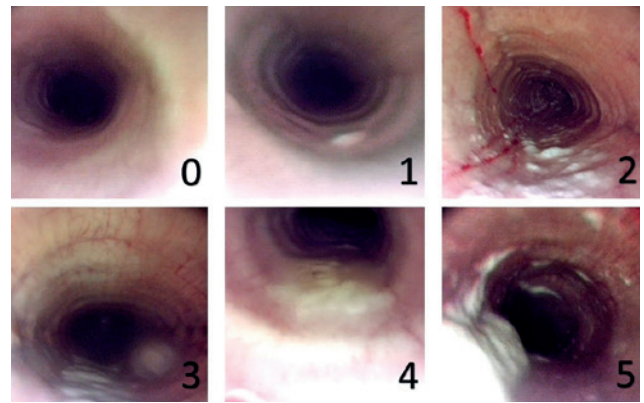
De klinische tekenen bij paarden met IAD zijn vaak subtiel. Er worden geen afwijkingen op auscultatie waargenomen. Paarden met IAD maken geen koorts en vertonen geen verhoogde ademhalingsinspanning in rust. IAD geeft meestal klachten van occasioneel hoesten en verminderde prestatie bij paarden van jonge tot middelbare leeftijd (Couëtil et al., 2016).

### Endoscopie

Bij paarden met IAD is er in de meeste gevallen een toename van de hoeveelheid mucus zichtbaar in de trachea. De hoeveelheid mucus kan variëren van een kleine hoeveelheid mucus ter hoogte van de borstingang tot een continue stroom van mucus over een variabele lengte van de trachea. De hoeveelheid mucus is positief gecorreleerd met de mate van inflammatie van de onderste luchtwegen (Couëtil et al., 2016) (Figuur 2).

### Staalname

Slijm bevindt zich enerzijds in de diepe luchtwegen, maar accumuleert anderzijds ook in de luchtpijp ter hoogte van de borstingang omdat de luchtpijp daar een ombuiging vertoont. Stalen kunnen genomen worden uit de trachea door middel van een tracheale spoeling ("tracheal wash" (TW)) of een tracheaal aspiraats (TA), of uit de diepe luchtwegen door middel van een broncho-alveolaire spoeling of lavage (BAL).



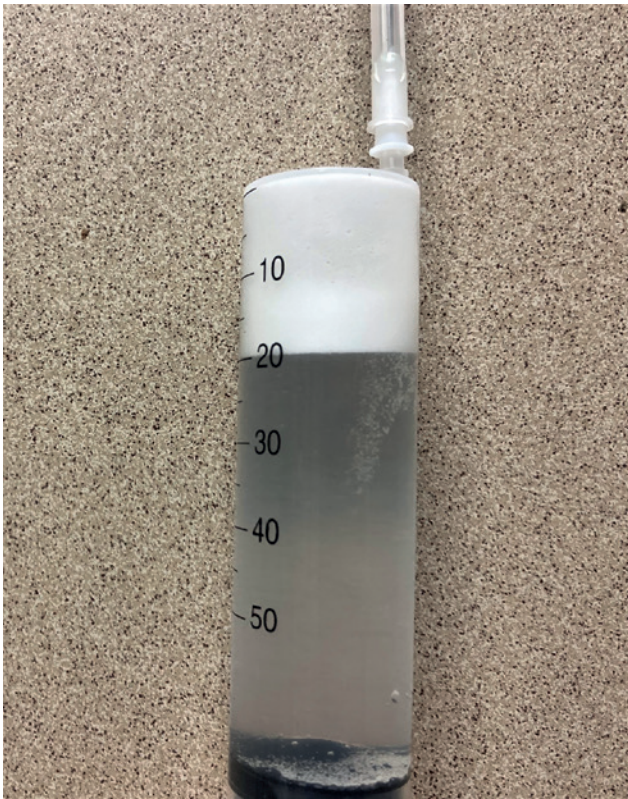
**Figuur 2. Gradatie van de hoeveelheid mucus in de trachea. Graad 0: geen mucus. Graad 1: verschillende kleine spots. Graad 2: grote spots. Graad 3: samenvloeiend of stroomvormend. Graad 4: ophoping van grote hoeveelheid mucus. Graad 5: overvloedige hoeveelheid mucus (Gerber et al., 2004).**

Een TW of een TA wordt geprefereerd in gevallen waarin een infectieziekte wordt vermoed en er bacteriologisch onderzoek van het staal gedaan wordt. BAL-vloeistof is minder geschikt voor bacteriologisch onderzoek maar geeft een betere weergave van een inflammatoire reactie in de longen.

### Tracheale wash (TW) en tracheaal aspiraats (TA)

Zowel een TW als een TA kan bekomen worden via een transendoscopische of een transtracheale benadering, waarbij enkel de laatste volledig steriel kan uitgevoerd worden. Bij een transendoscopische staalname wordt de endoscoop via de ventrale nasale meatus naar de keelholte gebracht en vervolgens opgeschoven in de luchtpijp tot men het slijm in de luchtpijp kan zien. Een steriel slangetje, waarvan de tip afgesloten wordt met steriele agar, wordt via het werkkanaal van de endoscoop opgeschoven tot in de trachea. Door injectie van een kleine hoeveelheid lucht in het slangetje wordt de agar verwijderd. Nu kan er gekozen worden om het slijm onder endoscopische begeleiding te aspireren en een TA te bekomen. Anderzijds kan een transendoscopische TW uitgevoerd worden door eerst 20 ml steriele 0,9%-zoutoplossing te injecteren en vervolgens onder endoscopische begeleiding terug te aspireren. De transendoscopische techniek laat toe om de hoeveelheid slijm in de luchtpijp te zien en tegelijkertijd een staal te nemen. Het nadeel is echter dat het niet perfect steriel is omdat tijdens het inbrengen van de endoscoop kiemen vanuit de neus en keel meegenomen kunnen worden in de trachea en zo het staal kunnen contamineren. Door het gebruik van het steriele slangetje en de agar wordt deze contaminatie geminimaliseerd.

Een transtracheale TW of transtracheaal TA gebeurt door middel van een percutane punctie van de trachea zonder endoscoop, waardoor een staal steriel genomen kan worden. Hiertoe wordt ter hoogte van de ventrale midcervicale regio een gebied van 15 cm



**Figuur 3.** De verkregen BAL-vloeistof heeft een schuimend karakter door de aanwezigheid van surfactant.

chirurgisch voorbereid. Er wordt 2-3 ml lidocaïne subcutaan geïnjecteerd en een steekincisie gemaakt in de huid. Een trocar met canule wordt in het ligament tussen twee kraakbeenringen aangebracht. Daarna wordt de trocar verwijderd. Een 8-french propyleen katheter wordt 35-40 cm in de luchtpijp aangebracht om daar, zonder visuele controle, een slijmstaal te aspireren. Indien er slechts een kleine hoeveelheid slijm in de trachea aanwezig is, is het niet eenvoudig om een transtracheaal TA uit te voeren. Daarom wordt bij een transtracheale TW eerst 20 ml steriele zoutoplossing ingespoten en vervolgens een staal terug opgezogen, meestal van 3 à 4 ml (Krupan, 1984).

Buiten het feit dat een TW of een TA goed is om bacteriologisch onderzoek op te verrichten, kan het staal ook cytologisch onderzocht worden. Bij paarden met IAD wordt een toename gezien van het aantal neutrofielen en/of eosinofielen. Mastcellen zijn zeldzaam in de luchtpijp en kunnen dus niet goed met een TW worden beoordeeld. Een normale TW bevat <10% neutrofielen, <10% lymfocyten, tot 80% macrofagen, <1% eosinofielen en meestal geen mastcellen. De maximale grenswaarde voor het neutrofielenpercentage van een TW bij een gezond paard is 20% (Cain et al., 2015; Rossi et al., 2018) (Tabel 2).

#### *Broncho-alveolaire lavage (BAL)*

De aanwezigheid van een diepe luchtwegontsteking op cellulair niveau wordt het beste gediagnosti-

ceerd op BAL-vloeistof. Het is nuttig de eigenaar te waarschuwen dat het paard hevig kan hoesten tijdens het uitvoeren van de procedure, vooral wanneer de katheter voorbij de carina van de trachea geschoven wordt. De lavage wordt uitgevoerd op het gesedeerde paard. Een flexibele endoscoop of BAL-katheter wordt via de neus in de trachea aangebracht en opgeschoven voorbij de carina tot in de bronchen. Als de BAL-katheter blind wordt opgeschoven zonder begeleiding van endoscoop, dient het hoofd van het paard bij het opschuiven gestrekt te worden om foutieve passage door de slokdarm te voorkomen. Tijdens het opschuiven kan 30 ml 0,66%-lidocaïne (zonder epinefrine) in de trachea ingespoten worden om de hoestprikkel te onderdrukken. Wanneer de BAL-katheter niet verder kan worden opgeschoven, wordt de ballon van de katheter voorzichtig opgeblazen met 5 ml lucht. Een volume van 250 tot 500 ml 0,9%-zoutoplossing wordt via de flexibele endoscoop of de BAL-katheter ingespoten (Hoffman, 2008) en daarna onmiddellijk voorzichtig, zonder een te grote onderdruk te creëren, terug opgezogen. Het is normaal dat slechts een beperkte hoeveelheid vloeistof terug opgezogen kan worden. Een goed gelukte longspoeling is schuimend door de aanwezigheid van surfactant (Figuur 3).

Normaalwaarden voor een BAL zijn 50% tot 70% macrofagen, 30% tot 50% lymfocyten, < 5% neutrofielen, < 2% mastcellen en <1% eosinofielen (Tabel 2). Volgende waarden in de BAL-vloeistof zijn indicatief voor IAD: >10% neutrofielen, >5% eosinofielen en/of >5% mastcellen (Couëttil et al., 2016; Couëttil et al., 2020).

In een vergelijkende studie tussen TW en BAL bij 145 paarden werd aangetoond dat slechts bij 17,5% van de paarden de diagnose op basis van TW en endoscopie anders was dan wanneer die gebaseerd was op de resultaten van een BAL (Rossi et al., 2018).

#### **Bloedonderzoek**

Meestal vertonen paarden met astma geen hematologische afwijkingen. Acutefaseproteïnen, zoals serum amyloïd A (SAA) en fibrinogeen, kunnen wel gebruikt worden om infectieuze processen uit te sluiten (Jacobsen, 2007).

#### **Beeldvorming**

Radiografie en echografie van de thorax kunnen toegepast worden om andere aandoeningen uit te sluiten. Röntgenfoto's en echografie blijken niet sensitief en specifiek genoeg te zijn om IAD te identificeren (Mazan et al., 2005; Mazan et al., 2018).

#### **Longfunctietesten**

In de humane geneeskunde zijn longfunctietesten de gouden standaard voor het aantonen van een abnormale longfunctie. Het is aanneembaar dat mucusopstapeling, bronchoconstrictie en epitheliale hyperplasie



afwijkingen in de ademhalingsweerstand veroorzaken. Deze fysieke veranderingen zijn vaak zo subtiel bij paarden met IAD dat ze niet meetbaar zijn. De huidige methode van longfunctietesten bij paarden met IAD is het uitlokken van hyperresponsiviteit van de luchtwegen bij blootstelling aan histamine-aerosol (Mazan, 2018). Deze techniek wordt echter enkel gebruikt voor onderzoeksdoeleinden.

## ERNSTIGE EQUINE ASTMA (“RECURRENT AIRWAY OBSTRUCTION”)

“Recurrent airway obstruction” (RAO) is een ernstige inflammatie van de onderste luchtwegen en de meest voorkomende oorzaak voor chronisch hoesten in landen waar paarden lange perioden van het jaar binnen gehuisvest zijn.

## ETIOLOGIE

De oorzaak van RAO is vermoedelijk eveneens een multifactorieel proces. Niet-infectieuze agentia in de omgeving tijdens training en huisvesting staan centraal bij het ontwikkelen van ernstige EA, maar ook seizoensgebondenheid, infectie van de bovenste en onderste luchtwegen en genetische invloeden worden in verband gebracht (Couëtil et al., 2020).

Stof aanwezig in paardenstallen bevat meer dan vijftig soorten schimmels, een groot aantal mijten, bacteriële endotoxinen, peptidoglycaan, protease, microbiële toxinen, plantenresten en anorganische componenten. Bovendien kunnen hoge niveaus van potentieel giftige gassen, zoals ammoniak, aanwezig zijn in slecht geventileerde stallen. Het relatief belang van elke organische stofcomponent blijft grotendeels onbekend en vermoedelijk draagt elke component in verschillende mate bij tot de uiteindelijke ernst van de ziekte (Pirie, 2014).

## PATHOGENESE

Paarden met RAO krijgen door het inademen van bovengenoemde allergenen een snelle migratie van de neutrofielen naar de luchtwegen. Bijkomend treedt er een bronchoconstrictie op (Léguillette, 2003). Bij RAO-patiënten is bovendien niet alleen de mucusproductie verhoogd, maar ook de mucusklaring vertraagd door een abnormale glycosylatie van het slijm (Jefcoat et al., 2001). Inflammatie, bronchoconstrictie en mucusaccumulatie samen leiden tot een diffuse obstructie van de luchtwegen en daardoor tot milde of zelfs erge hypoxemie. Aangezien zuurstof een lagere oplosbaarheid heeft dan koolstofdioxide, leidt de inefficiënte gasuitwisseling tot hypoxemie, maar blijft het gehalte aan CO<sub>2</sub> langdurig normaal bij RAO-patiënten (Léguillette, 2003).

Net zoals bij de mens wordt bij chronische gevallen remodelering van de luchtwegen waargenomen. Hierbij worden hypertrofie van de gladde spieren rond de bronchen, metaplasie van de slijmcellen in het bronchiolair epitheel en fibrose ter hoogte van de alveoli gezien. Deze morfologische veranderingen hebben effect op de fysieke eigenschappen van de long. In sommige gevallen kunnen de bronchioli zich niet meer volledig openen door veranderingen in de elastische eigenschappen van het parenchym. Deze veranderingen kunnen verklaren waarom de ademhalingsfunctie bij sommige chronisch getroffen paarden niet meer volledig normaal wordt na behandeling (Raulo et al., 2000).

## SYMPTOMEN

RAO wordt voornamelijk gezien bij volwassen (>7 jaar) dieren en wordt gekenmerkt door een verhoogde ademhalingsinspanning in rust. Ademhalingsmoeilijkheden uit zich in wijd opengesperde neusgaten en een toegenomen contractie van de buikspieren bij het uitademen. Het ademhalingspatroon verandert daardoor in een snelle inspiratie en een geforceerde, verlengde expiratie. De expiratie is bifasisch met een snelle collaps van de thorax en een abdominale lift op het einde. Bij chronisch aangetaste paarden ontstaat er daardoor hypertrofie van de m. obliquus externus abdominis, de zogenaamde “heave line” (Figuur 4). Minder vaak wordt een verhoogde ademhalingsfrequentie waargenomen. Niet-specifieke tekenen, zoals hoesten en neusvloeit, worden eveneens vaak gemeld. In ernstige gevallen kan gewichtsverlies waargenomen worden. Bij auscultatie van de longen kunnen soms bilateraal versterkte ademhalingsgeluiden (reutels (“crackles”) en/of piepen (“wheezes”)) gehoord worden (Léguillette, 2003; Couëtil et al., 2020). De dikte van de thoraxwand zorgt er echter voor dat auscultatie een ongevoelige indicator is en dat er slechts bij <50% van de paarden met RAO abnormale long-



**Figuur 4.** “Heave line” bij paarden met chronische RAO door hypertrofie van de m. obliquus externus abdominis.



**Tabel 2. Cytologisch onderzoek voor tracheale spoeling (“tracheal wash” (TW)) en broncho-alveolaire lavage (BAL).**

Cytologisch onderzoek			
TW			
	normaalwaarden	IAD	RAO
Neutrofielen (%)	<10	>20	>20
Lymfocyten (%)	<10		
Macrofagen (%)	80		
Eosinofielen (%)	<1		
Mastcellen (%)	0		
BAL			
	normaalwaarden	IAD	RAO
Neutrofielen (%)	<5	>10	>25
Lymfocyten (%)	30-50		
Macrofagen (%)	50-70		
Eosinofielen (%)	<1	>5	
Mastcellen (%)	<2	>5	

geluiden worden waargenomen (Bosshard en Gerber, 2014). RAO is zelden fataal tenzij er zich complicaties ontwikkelen zoals een cor pulmonale (Dixon et al., 1995). Een strikte verandering van het management, al dan niet gepaard met een medische behandeling, geeft een snelle verbetering van de klinische symptomen. Gewoonlijk wordt na minder dan een week verbetering gezien. Het opnieuw blootstellen aan de uitlokkende factoren geeft opnieuw een toename van de klinische symptomen (Thomson en Pherson, 1984; Couëtil et al., 2020) (Tabel 1).

## DIAGNOSE

Bij paarden met een vergevorderd stadium van RAO wordt de diagnose vaak gesteld op basis van de klinische symptomen. Een primaire of secundaire infectieuze longontsteking mag echter niet uit het oog verloren worden.

## Endoscopie

De toename van mucus in de trachea is gecorrigeerd met de aanwezigheid van een lagereluchtwegontsteking, maar is geen sensitieve indicator voor RAO, want ook bij IAD kan een toename van mucus in de trachea worden waargenomen (Pirie, 2014). De dikte van het tracheaal septum (carina) wordt vaak geëvalueerd bij astmapatiënten. Koch et al. (2007) kon echter geen correlatie aantonen tussen de dikte van het septum en de klinische, endoscopische of cytologische kenmerken van RAO. In die studie werd geconcludeerd dat de leeftijd vermoedelijk de dikte van het septum bepaalt.

## Staalname

Staalname kan gebeuren door middel van een TW of TA. Bij gezonde paarden worden voornamelijk macrofagen en kleine hoeveelheden lymfocyten en neutrofielen waargenomen. De stalen bevatten meestal ook grote aantallen gecilieerde en niet-gecilieerde respiratoire epitheelcellen (Cain et al., 2015). Bij paarden met RAO wordt een sterke stijging van het aantal neutrofielen gezien. Indien er >20% neutrofielen aanwezig zijn in een TW, is dit diagnostisch voor RAO (Rossi et al., 2018) (Tabel 2).

Een BAL wordt aanbevolen bij verdenking van diffuse, niet-bacteriële longaandoeningen en wordt beschouwd als de meest gevoelige techniek voor het opsporen van ontsteking van de lagere luchtwegen. Een typische BAL-cytologie bij RAO-patiënten heeft een toename van het percentage neutrofielen en een geassocieerde reductie in het percentage macrofagen en lymfocyten. Ondanks de individuele variatie wordt bij paarden met RAO meestal een neutrofielenpercentage van >25% waargenomen (Hoffman, 2008; Jean et al., 2011; Pirie, 2014; Couëtil et al., 2016) (Tabel 2).

## Beeldvorming

Radiografische afwijkingen zijn enkel waar te nemen in gevorderde stadia van RAO. Hoewel de longen er goed belucht uitzien, kunnen ze een licht interstitieel patroon vertonen. Dit wordt een honingraatpatroon genoemd en is het gevolg van overmatig uitgezette terminale luchtwegen en consolidatie van weefsel of interstitiële fibrose. Bovendien werd aangetoond dat ook de herverdeling van de bloedvaten bijdraagt tot dit patroon. In een later stadium van de

aandoening kan bronchiëctasie worden waargenomen (Butler et al., 2011).

Bij echografisch onderzoek van de longen van paarden met RAO kunnen soms komeetstaartartefacten of B-lijnen gezien worden. Deze bevinding is niet specifiek en moet in acht genomen worden met de klinische bevindingen (Reef, 2004).

Echocardiografie kan uitgevoerd worden indien er vermoeden is van de ontwikkeling van een cor pulmonale omdat chronische drukoverload veroorzaakt door de onderliggende longaandoening, zorgt voor pulmonaire hypertensie. De compensatoire veranderingen van het rechterventrikel kunnen uiteindelijk tot ventriculaire aritmieën leiden (Declodt et al., 2017).

### Arteriële bloedgasanalyse

Arteriële bloedgasanalyse is een eenvoudige en efficiënte methode om de mate van ademhalingsstoornissen bij RAO-patiënten te beoordelen. Indien het monster op kamertemperatuur wordt bewaard, moet het echter binnen de tien minuten worden geanalyseerd, waardoor deze techniek enkel in kliniekomstandigheden kan gebruikt worden (Magdesian, 2004). De PaO<sub>2</sub> bij gezonde volwassen paarden is 94 ± 3 mmHg (Aguilera-Tejero et al., 1998). Paarden met matige klinische symptomen kunnen een PaO<sub>2</sub> hebben van minder dan 80 mmHg in rust, terwijl paarden met een moeizame ademhaling een PaO<sub>2</sub> van 50 mmHg kunnen hebben (Davis en Rush, 2002).

### Longfunctietesten

In de humane geneeskunde zijn longfunctietesten de gouden standaard voor het aantonen van een abnormale longfunctie. De meest traditioneel gebruikte methode bij paarden om de mate van obstructie van de onderste luchtwegen te beoordelen omvat de meting van veranderingen in de transpleurale druk, alleen of in combinatie met de pneumotachografische meting van de luchtstroom. Op die manier kunnen longweerstand, dynamische compliantie en ademerbeid gemeten worden. Deze methoden zijn relatief duur, invasief en hebben een geringe gevoeligheid. Meer recent wordt gebruik gemaakt van impuls-oscillometrie en provocatietesten met histamine. Longfunctietesten voor paarden zijn momenteel enkel beschikbaar in gespecialiseerde centra (Pirie, 2014; Couëtil et al., 2020).

### SUMMER PASTURE ASSOCIATED RECURRENT AIRWAY OBSTRUCTION

“Summer pasture-associated recurrent airway obstruction” (SPARAO) is een natuurlijk voorkomende reversibele luchtwegobstructie met dezelfde klinische symptomen als die bij RAO-patiënten. In tegenstelling tot RAO treft SPARAO paarden in de zomer wanneer ze op de weide staan. Hoewel de etiologie

van SPARAO nog niet volledig begrepen is, blijken seizoensgebonden veranderingen de klinische symptomen te beïnvloeden. Temperatuur en vochtigheid beïnvloeden de concentratie aan schimmelsporen, de seizoensgebonden vegetatieve groei en de concentratie aan pollen. SPARAO komt vooral voor bij volwassen paarden en start gewoonlijk in de zomer (juli). De symptomen houden vaak aan tot de temperatuur en de luchtvochtigheid terug dalen (oktober/november). Getroffen paarden vertonen, net zoals RAO-patiënten, een luchtwegontsteking, hyperresponsiviteit van de luchtwegen en luchtwegremodellering. Verbetering wordt gezien na enkele uren of dagen wanneer de paarden niet meer op de weide komen en in een stalomgeving gehuisvest worden. Verandering van omgeving is dan ook het belangrijkste diagnostisch kenmerk van SPARAO (Costa et al., 2006; Couëtil et al., 2020).

### BEHANDELING

De behandeling van paarden met IAD en SPARAO is voornamelijk gebaseerd op die van paarden met RAO. De behandeling van deze aandoeningen wordt dan ook samen besproken.

### MANAGEMENT EN PREVENTIE

De beperking van blootstelling aan stof en schimmels is essentieel bij het nastreven van een succesvolle behandeling. Een behandeling met medicijnen zal immers onvoldoende effectief zijn als de omgeving niet wordt aangepast.

Bij paarden die binnen gehuisvest moeten worden, dient de concentratie aan stofdeeltjes en schimmels in de voeding en de bedding zo laag mogelijk te zijn. Droog hooi kan vervangen worden door voordroog, gestoomd hooi, nat hooi of een complete korrelvoeding. Een stro-bedding kan vervangen worden door een bodembedekking van houtkrullen, papier, versnipperd karton of turf (Pirie, 2014; Mönki et al., 2021). Overschakelen van hooi naar voordroog kan de gemiddelde respiratoire stofconcentratie doen afnemen met 60 tot 70%. Als daarbij ook nog eens houtkrullen als bodembedekking worden gebruikt kan de maximale respiratoire stofconcentratie afnemen met 76 tot 93%. Wanneer echter alleen stro wordt vervangen door houtkrullen en er geen aanpassing gebeurt van de voeding, neemt de gemiddelde respiratoire stofconcentratie slechts af met 23 tot 32% (Clements en Pirie, 2007a). Het stomen van hooi vermindert bovendien het schimmelgehalte aanzienlijk en zorgt voor een verminderde hoeveelheid tracheale mucus. Het onderdompelen of weken van hooi gedurende dertig minuten is optimaal om de inhaleerbare stofdeeltjes te verminderen met 60% en tegelijk het uitspoelen van nutriënten tot een minimum te beperken (Clements en Pirie, 2007a; Clements en Pirie, 2007b).

Het is belangrijk dat deze omgevingsveranderingen ook bij de naburige stallen worden toegepast. Stof ter hoogte van de ademhalingszone moet tot een minimum beperkt worden. Daarom is het aan te raden de paarden op de grond te voeren in plaats van in een hooinet of -ruif. De blootstelling aan stof is vier maal groter wanneer hooi in een hooinet wordt aangeboden (Couëtil et al., 2016).

Een reductie van stofpartikels en andere irriterende stoffen kan bekomen worden door de ventilatie in de stal te optimaliseren. Volgens Walinder et al. (2011) resulteert het installeren van mechanische ventilatie in verhoogde luchtverversing en in gedaalde niveaus van CO<sub>2</sub>, ammoniak, ultrafijne deeltjes en allergenen. Het zorgvuldige management van een stal kan volledig teniet gedaan worden door de opslag van hooi of stro in de onmiddellijke nabijheid of boven de boxen. Tijdens het voeren en reinigen van de stallen is het aan te raden de paarden buiten te plaatsen of de deuren te openen en maximaal te ventileren indien buiten plaatsen niet mogelijk is. De grootste concentraties aan stof worden gemeten tot 35 minuten na het uitmesten. Gangpaden dienen met water besprenkeld te worden voor het vegen. Blaasmachines worden stellig afgeraden om de gangpaden schoon te maken en spinnenwebben en andere stofvangers dienen routinematig verwijderd te worden (Clements en Pirie, 2007b; Mazan, 2018).

De ideale omgeving voor paarden met IAD of RAO is weidegang. De paarden worden zo minimaal blootgesteld aan aero-allergenen en endotoxinen. (Davis en Rush, 2002; Clement en Pirie, 2007a; Pirie, 2014; Couëtil et al., 2016).

## ANTI-INFLAMMATOIR

Aangezien een overgevoeligheidsreactie aan de basis ligt van het ontstaan van EA zijn corticosteroiden noodzakelijk in de behandeling van deze aandoening. Natuurlijk dienen infectieuze processen uitgesloten te worden alvorens een behandeling met corticosteroiden op te starten. Gezien de bekende bijwerkingen van het gebruik van systemische corticosteroiden (verminderde wondgenezing, immunosuppressie, maag-darmulceratie, hoefbevangenheid, etc.) zijn inhalatiecorticosteroiden een goed alternatief voor de behandeling van zowel RAO als IAD. Een nadeel van het gebruik van inhalatiecorticosteroiden is dat ze duurder zijn dan de formuleringen die beschikbaar zijn voor systemisch gebruik (Cha en Costa, 2017).

### Systemisch

Prednisolone en dexamethasone zijn de meest gebruikte corticosteroiden bij het behandelen van IAD en RAO. Een systemische toediening heeft als voordeel dat ze een snelle klinische verbetering geeft. Het risico op het ontwikkelen van neveneffecten is echter wel groter dan bij aerosoltherapie (Couëtil et al.,

2016). Van triamcinolone is ook aangetoond dat het de luchtwegobstructie bij astma vermindert. Triamcinolone wordt echter anekdotisch meer in verband gebracht met de ontwikkeling van hoefbevangenheid bij paarden dan andere corticosteroiden. Daarom wordt het systemisch gebruik ervan niet aangeraden bij de behandeling van astma (Mazan, 2018). In recent onderzoek werd aangetoond dat een intra-articulaire injectie met zowel triamcinolone als methylprednisolone de longfunctie bij RAO-patiënten significant verbetert (Millares-Ramirez et al., 2021) (Tabel 3).

### Aerosol

Inhalatietherapie wordt beschouwd als de beste route om luchtwegaandoeningen te behandelen aangezien er door de directe toediening diep in de longen lagere dosissen nodig zijn en de kans op nadelige systemische effecten hierdoor sterk vermindert. Bovendien kan inhalatietherapie door de eigenaar thuis uitgevoerd worden. Geneesmiddelen die via inhalatie worden toegediend, hebben echter een kortere werkingsduur dan geneesmiddelen die systemisch worden toegediend. Frequentere toediening kan dus noodzakelijk zijn om een vergelijkbare werking te bereiken (Cha en Costa, 2017). Omdat de druppelgrootte van het product bepaalt of de medicatie al dan niet in de diepe luchtwegen terechtkomt, dient aerosoltherapie toegediend te worden met gespecialiseerd materiaal. Medicatie kan verneveld worden met bijvoorbeeld Flexineb® (Nortev Limited, Ierland), of medicatie in de vorm van een puffer kan toegediend worden met de Equine Haler® (Equine Health Care Aps Jorgensen Labs, VS), Aservo EquiHaler® (Boehringer-Ingelheim, Duitsland) of AeroHippus® (Trudell Medical International, Canada) (Figuur 5).

Beclomethasone, budesonide, ciclesonide en fluticasone kunnen gebruikt worden in aerosoltherapie (Pirie, 2014; Couëtil et al., 2016). Tijdens het vernevelen of puffen is het belangrijk om het paard rustig te houden, zodat de ademhalingsfrequentie laag is en er meer deeltjes in de diepere luchtwegen afgezet kunnen worden (Mazan, 2018) (Tabel 3).

Fluticasone zou de krachtigste van de geïnhaleerde steroïden zijn, de langste pulmonale verblijftijd hebben en de minste bijniersuppressie veroorzaken (Pirie, 2014; Mazan, 2018) (Tabel 3).

## BRONCHODILATATOREN

Bronchodilatoren zijn enkel effectief wanneer ze gecombineerd worden met corticosteroiden en met aanpassing van de omgeving. Hoewel IAD een hyperresponsiviteit is van de luchtwegen en de mate van bronchoconstrictie laag is, kunnen bronchodilatoren bij die patiënten toch het hoesten verminderen (Couëtil et al., 2016). Het verhelpen van bronchoconstrictie is slechts een symptomatische therapie en behandelt niet de onderliggende ziekte, maar het draagt zeker bij





**Figuur 5. A. Equine Haler®, B. Aservo EquiHaler® en C. Flexineb Equine Nebulizer®. De Equine Haler en Aservo EquiHaler worden beide aangebracht over of in één neusgat van het paard. Bij het puffen wordt door de operator één dosis in de kamer van het toestel gebracht. Tijdens het inademen wordt de medicatie opgenomen en afgezet in de kleine luchtwegen en alveoli. De Flexineb is een masker dat over beide neusgaten dient te worden aangebracht. De medicatie wordt verneveld en wordt bij inspiratie als aerosol in de longen afgezet (Cha en Costa, 2017).**

tot een betere gasuitwisseling en verhoogt het comfort van de patiënt (Cha en Costa, 2017).

### Systemisch

Clenbuterol is een bèta-2-adrenerge agonist die vaak gebruikt wordt bij patiënten met RAO. Deze bronchodilatator kan zowel oraal als intraveneus worden toegediend. Voornamelijk na intraveneuze toediening kan clenbuterol ernstige bijwerkingen geven, zoals beven, zweten, angst, tachycardie en hartritme-stoornissen. Deze bijwerkingen zijn echter zeldzaam wanneer het product via inhalatie wordt toegediend (Cha en Costa, 2017). Bovendien zou de toediening van clenbuterol ook de mucociliaire transportsnelheid in de luchtpijp verbeteren (Norton et al., 2013). Atropine werkt in op de gladde spieren van de bronchen wat resulteert in een snelle bronchodilatatie. Door de mogelijke bijwerkingen op het gastro-intestinale stelsel en het zenuwstelsel wordt echter aangeraden atropine enkel te gebruiken in geval van een acute en ernstige astma aanval en niet als routinematige bronchodilatator (Couëtil et al., 2012) (Tabel 3).

N-butylscopolammonium bromide wordt vaak gebruikt als spasmolyticum bij paarden met koliek, maar heeft eveneens een snel en potent bronchodilatatorisch effect en kan daarom gebruikt worden als een snel en veilig alternatief bij een acute astma-aanval (Couëtil et al., 2012) (Tabel 3).

### Aerosol

De twee voornaamste klassen van geïnhaleerde bronchodilatatoren zijn bèta-2-adrenerge agonisten en

muscarineantagonisten. Bèta-2-adrenerge agonisten (albuterol/ salbutamol, levalbuterol, salmeterol, fenoterol en clenbuterol) zijn sympathomimetische geneesmiddelen die ontspanning van de gladde spiercellen veroorzaken, wat leidt tot bronchodilatatie (Cha en Costa, 2017) (Tabel 3).

Muscarine cholinerge antagonist (ipratropium, oxitropium en tiotropium) zijn parasymphaticolytische geneesmiddelen. Zij blokkeren muscarinereceptoren op soortgelijke wijze als atropine, hetgeen resulteert in remming van de calciumafgifte door myocyten, waardoor de contractie van de gladde spieren in de luchtwegen verhinderd wordt. Deze middelen werken slechts gedurende dertig tot zestig minuten na toediening. Muscarine cholinerge antagonist kunnen worden toegediend in combinatie met bèta-2-adrenerge agonisten (Cha en Costa, 2017) (Tabel 3).

### MUCOLYTISCHE EN MUCOKINETISCHE MIDDELEN

De hoeveelheid en de viscositeit van de mucus, samen met de activiteit van de trilharen, bepalen de mucusklaring. De hoeveelheid en de viscositeit van het slijm zijn verhoogd bij paarden met EA.

### Systemisch

Slijmoplossende middelen, zoals acetylcysteïne en bromhexine, worden in de praktijk vaak per oraal gebruikt, maar de efficaciteit voor het behandelen van IAD en RAO is twijfelachtig (Couëtil et al., 2016). In een studie van Keller et al. (2001) werd aangetoond

**Tabel 3. Voorbeelden van frequent gebruikte producten voor de medicamenteuze behandeling van equine astma (niet-limitatieve lijst).**

Noot: De gerapporteerde dosissen kunnen verschillen tussen de bijsluiter van het product en de gerapporteerde dosissen in de wetenschappelijke literatuur. Dit is bijgevolg off-label-gebruik van het product en hiermee dient per patiënt individueel rekening gehouden te worden. Voor gedetailleerde informatie wordt naar de respectievelijke wetenschappelijke bron verwezen.

Actief bestanddeel	Dosis	Toedieningsweg	Frequentie van toediening	Productnaam
<b>Anti-inflammatoir</b>				
(Couëttil et al., 2007; Couroucé-Malblanc et al., 2008; Grady et al., 2010; Pirie, 2014; Couëttil et al., 2016; Lavoie et al., 2019; Pirie et al., 2021)				
Prednisolone	1,1–2,2 mg/kg	PO	2-4 weken 1x/dag	-Equisolon 300 mg® Le Vet -Equipred 50 mg® CP-Pharma
Dexamethasone	0,04-0,1 mg/kg	IV/IM	1x/dag	-Rapidexon 2 mg/ml® Dechra -Dexashot 2 mg/ml® Vet-Agro -Dexa-ject 2 mg/ml® Dopharma -Cortexonavet 2 mg/ml® Laboratorios Syva -Fordexin 2 mg/ml® Livisto
Beclometason-dipropionaat	1-8 µg/kg	aerosol	Om de 12 uur	-QVAR (PIP) <sup>11</sup> 50 / 100µg® Teva
Fluticason-propionaat	1-6 µg/kg	aerosol	Om de 12 uur	-Flixotide 50µg/ 100 µg / 250 µg / 500 µg® GlaxoSmith Kline Pharmaceuticals
Budenoside	1,4-1,8 mg	aerosol	Om de 12 uur	-Budenoside 200 µg® Orion -Milflonide 200 µg® Novartis -Novolizer Budenoside 200 µg® Meda Pharma -Pulmicort 200 µg®Astra Zeneca
Ciclesonide	8 puffs (2744 µg) 12 puffs (4116 µg)	aerosol	5 dagen 2x/dag 5 dagen 1x/dag	-Aservo EquiHaler 343 µg®Boehringer
<b>Bronchodilatatoren</b>				
(Duvivier et al., 1999 ; Robinson, 2000 ; Van Erck en Lekeux, 2005 ; Laan et al., 2006; Couëttil et al., 2012 ; de Lagarde et al., 2014 Couëttil et al., 2016 ; Cha en Costa, 2017)				
Clenbuterol	β2-adrenerge agonist	PO	Om de 12 uur	-Dilatorol® Dechra -Ventipulmin siroop® Boehringer -Ventipulmin granulaat® Boehringer

Clenbuterol	β2-adrenerge agonist	0,8 mg/kg	IV	Om de 12 uur	-Planipart® Boehringer
Clenbuterol	β2-adrenerge agonist	0,4 mg/kg h	aerosol	Om de 12 uur	-Planipart® Boehringer
Salbutamolsulfaat	β2-adrenerge agonist	1-2 µg/kg	aerosol	Om de 1-4 uur	-Ventolin® HFA GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
Salmeterol	β2-adrenerge agonist	0,25-1,0 mg/kg	aerosol	Om de 6-8 uur	-Serevent® GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
Ipratropium bromide	Muscarine cholinerge antagonist	0,2-0,4 µg/kg om te puffen			
		2-3 µg/kg in een 0,02% oplossing voor verneveling	aerosol	Om de 8-12 uur	-Atrovent® HFA Boehringer
N-butylscopolammonium bromide	Muscarine cholinerge antagonist	0,3 mg/kg	IV	Eénmalig toediening bij acute aanval	- Spasmipur 20mg/ml® Richter Pharma
Atropine sulfaat	Muscarine cholinerge antagonist	0,01-0,02 mg/kg	IV	Eénmalig toediening bij acute aanval	- Atropine Sulfate® Sterop
<b>Mucolitische en mucokinetische middelen</b>					
(Pearce et al., 1978; Keller et al., 2001; Van Erck en Lekeux, 2005)					
Acetylcysteine		20 mg/kg	PO	20 dagen 1x/dag	-Lysomucil® Zambon -Acetylcysteine EG® Eurogenerics -Lysox® Menarini Benelux
Broomhexine-		15-20g	PO	Min 10 dagen 1x/dag	-Bisolvon® Sanofi -Bromhexine EG® Eurogenerics
Dembrexine		0,33 mg/kg	PO	Om de 12 uur	-Sputolysin® Boehringer
<b>Andere</b>					
(Nogradi et al., 2015 ; Couëtil et al., 2016)					
Omega-3 vetzuren		1,5-3 g	PO	60 dagen 1x/dag	PO: per oraal, IV: intraveneus, IM: intramusculair.



dat de mucusviscositeit na twintig dagen orale behandeling met 20mg/kg acetylcysteïne verminderd was. Gerandomiseerde controlestudies met bewijs voor klinische werkzaamheid ontbreken echter nog steeds (Tabel 3).

### Aerosol

Inhalatietherapie met fysiologische zoutoplossing vermindert de viscositeit van het slijm, waardoor het slijm makkelijker door het mucociliaire transportsysteem verwijderd kan worden. Hoewel isotone oplossingen gunstig zijn, is het gebruik van verneveld steriel water of hypertone zoutoplossing controversieel vanwege mogelijke bronchoconstrictie als reactie op de verandering in osmolariteit. Andere mucolytische middelen die bij inhalatie kunnen toegediend worden zijn propyleenglycol en acetylcysteïne (Cha en Costa, 2017). Echter ook bij inhalatie van acetylcysteïne blijkt het therapeutisch effect klein. In een recent humaan onderzoek werd aangetoond dat acetylcysteïne, zowel in in-vitro- als in-vivostudies, een lage mucolytische werking heeft met bovendien een korte halfwaardetijd op het luchtwegoppervlak (Ehre et al., 2019) (Tabel 3).

## ANDERE

### Systemisch

Orale toediening van lage dosissen interferon-alfa vermindert het aantal neutrofielen, immunoglobulinen en ontstekingsmediatoren in de BAL-vloeistof (Moore et al., 2004).

Het toevoegen van poly-onverzadigde omega-3-vetzuren aan de voeding, samen met omgevingsveranderingen, zou een snellere verbetering geven van de klinische symptomen (Nogradi et al., 2015) (Tabel 3).

### Aerosol

Cromonen zijn mastcelstabilisatoren die de degranulatie van mastcellen remt en zo het vrijkomen van ontstekingsmediatoren verhindert. Het algemene effect is het remmen van bronchoconstrictie. Deze geneesmiddelen worden beschouwd als profylactisch of preventief. Voor een optimaal resultaat moeten ze één tot twee weken worden gebruikt. Daarom zijn ze vooral geïndiceerd bij paarden met seizoensgebonden terugkerende astma, vooral wanneer een verhoogd percentage mastcellen aanwezig is op de BAL-cytologie (Cha en Costa, 2017) (Tabel 3).

## BESLUIT

De laatste jaren ging er bijzonder veel aandacht naar een alomvattende term om de verschillende fenotypes van ondersteluchtweginflammatie in onder te

brengen. EA is een veelzijdige aandoening waarvan de pathofysiologie nog niet volledig bekend is. Meer toegankelijke en gestandaardiseerde diagnostiek moet het in de toekomst mogelijk maken om specifieke fenotypes en endotypes te identificeren en een meer gerichte behandeling te ontwikkelen. EA wordt momenteel nog onderverdeeld in twee grote groepen, i.e. IAD en RAO.

Het behandelen van paarden met EA omvat preventie, het verminderen van de diepeluchtwegontsteking en het onmiddellijk verlichten van bronchospasmen dat het hoesten veroorzaakt. Voor paarden met IAD blijven corticosteroiden de belangrijkste medicamenteuze component, omdat het belangrijk is om de ontsteking die deze ziekte kenmerkt tegen te gaan. Bronchodilatoren helpen om het hoesten te verminderen, maar alleen in samenwerking met een anti-inflammatoire therapie en een aanpassing van de omgeving. Op deze manier kan de vicieuze cirkel van ontsteking, hyperreactiviteit en bronchoconstrictie doorbroken worden. Jonge paarden met IAD kunnen na een korte en gerichte behandelingsperiode vaak weer presteren op topniveau (Mazan, 2018). Paarden met RAO daarentegen dienen levenslang in een strikt aangepaste omgeving gehouden te worden. Op momenten van een astma-aanval kunnen corticosteroiden al dan niet samen met bronchodilatoren opgestart worden.

## REFERENTIES

- Aguilera-Tejero, E., Estepa, J.C., López, I., Mayer-Valor, R., Rodriguez, M. (1998). Arterial blood gases and acid-base balance in healthy young and old horses. *Equine Veterinary Journal* 30, 352-354.
- Bond, S., Léguillette, R., Richard, E.A., Couëtil, L., Lavoie, J-P., Martin, J.G., Pirie, R.S. (2018). Equine asthma: Integrative biologic relevance of a recently proposed nomenclature. *Journal Veterinary Internal Medicine* 32, 2088-2098.
- Bosshard, S., Gerber, V. (2014). Evaluation of coughing and nasal discharge as early indicators for an increased risk to develop equine recurrent airway obstruction (RAO). *Journal Veterinary Internal Medicine* 28, 618-623.
- Bullone, M. (2018). Severe equine asthma: a naturally-occurring model of neutrophilic asthma. *Official Journal Italian Association of Hospital Pneumologists* 1, 8-14.
- Butler, J. (2008). The thorax. In: Butler, J., Colles, C., Dyson, S., Kold, S., Poulos, P. (editors). *Clinical Radiology of the Horse*. Third edition, Wiley-Blackwell, Oxford, p. 603-646.
- Cain, F., Monti, P., Durham, A. (2015). Cytology of the lower respiratory tract in horses: An updated review. *Equine Veterinary Education* 27, 544-553.
- Cardwell, J.M., Smith, K.C., Wood, J.L.N., Newton, J.R. (2014). Infectious risk factors and clinical indicators for tracheal mucus in British National Hunt racehorses. *Equine Veterinary Journal* 46, 150-155.
- Cha, M.L., Costa, L.R.R. (2017). Inhalation therapy in horses. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* 33, 29-46.

- Clements, J.M., Pirie, R.S. (2007a). Respirable dust concentrations in equine stables. Part 1: validation of equipment and effect of various management systems. *Research in Veterinary Science* 83, 256-262.
- Clements, J.M., Pirie, R.S. (2007b). Respirable dust concentrations in equine stables. Part 2: The benefits of soaking hay and optimising the environment in a neighbouring stable. *Research in Veterinary Science* 83, 263-268.
- Costa, L.R.R., Johnson, J.R., Baur, M.E., Beadle, R.E. (2006). Temporal clinical exacerbation of summer pasture-associated recurrent airway obstruction and relationship with climate and aeroallergens in horses. *American Journal of Veterinary Research* 67, 1635-1642.
- Couëtil, L.L., Hoffman, A.M., Hodgson, J., Buechner-Maxwell, V., Viel, L., Wood, J.L.N., Lavoie, J-P. (2007). Inflammatory airway disease of horses – revised consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 356-361.
- Couëtil, L.L., Hammer, J., Feutz, M.M., Nogradi, N., Perez-Moreno, C., Ivester, K. (2012). Effects of N-butylscopolammonium bromide on lung function in horses with recurrent airway obstruction. *Journal Veterinary Internal Medicine* 26, 1433-1438.
- Couëtil, L.L., Cardwell, J.M., Gerber, V., Lavoie, J-P., Léguillette, R., Richard, E.A. (2016). Inflammatory airway disease of horses – revised consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 503-515.
- Couëtil, L., Cardwell, J.M., Léguillette, R., Mazan, M., Richard, E., Bienzle, D., Bullone, M., Gerber, V., Ivester, K., Lavoie, J-P., Martin, J., Moran, G., Niedzwiedz, A., Pusterla, N., Swiderski, C. (2020). Equine asthma: current understanding and future directions. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 450.
- Couroucé-Malblanc, A., Fortier, G., Pronost, S., Siliart, B., Brachet, G. (2008). Comparison of prednisolone and dexamethasone effects in the presence of environmental control in heaves-affected horses. *The Veterinary Journal* 175, 227-233.
- Davis, E., Rush, B.R. (2002). Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis, and patient management. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 18, 453-467.
- Decloedt, A., Borowicz, H., Slowikowska, M., Chiers, K., van Loon, G., Niedzwiedz, A. (2017). Right ventricular function during acute exacerbation of severe equine asthma. *Equine Veterinary Journal* 49, 603-608.
- de Lagarde, N., Rodrigues, N., Chevigny, M., Beauchamp, G., Albrecht, B., Lavoie, J-P. (2014). N-butylscopolammonium bromide causes fewer side effects than atropine when assessing bronchoconstriction reversibility in horses with heaves. *Equine Veterinary Journal* 46, 474-478.
- Dixon, P.M., Railton, D.J., McGorum, B.C. (1995). Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 2: Details of animals and of historical and clinical findings. *Equine Veterinary Journal* 27, 422-427.
- Duvivier, D.H., Votion, D., Roberts, C.A., Art, T., Lekeux, P. (1999). Inhalation therapy of equine respiratory disorders. *Equine Veterinary Education* 11, 124-130.
- Ehre, C., Rushton, Z.L., Wang, B., Hothem, L.N., Morrison, C.B., Fontana, N.C., Markovetz, M.R., Delion, M.F., Kato, T., Villalon, D., Thelin, W.R., Esther, C.R., Hill, D.B., Grubb, B.R., Livraghi-Butrico, A., Donaldson, S.H., Boucher, R.C. (2019). An Improved inhaled mucolytic to treat airway muco-obstructive diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 199(2), 171-180.
- Fortier, G., Richard, E., Hue, E., Fortier, C., Pronost, S., Pottier, D., Lemaitre, L., Lekeux, P., Borchers, K., Thiry, E. (2013). Long-lasting airway inflammation associated with equid herpesvirus-2 in experimentally challenged horses. *The Veterinary Journal* 197, 492-495.
- Gerber, V., Straub, R., Marti, E., Hauptman, J., Herholz, C., King, M., Imhof, A., Tahon, L., Robinson, N.E. (2004). Endoscopic scoring of mucus quantity and quality: observer and horse variance and relationship to inflammation, mucus viscoelasticity and volume. *Equine Veterinary Journal* 36, 576-582.
- Grady, J.A., Davis, E.G., Kukanich, B., Sherck, A.B. (2010). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone after oral administration in apparently healthy horses. *American Journal of Veterinary Research* 71, 831-839.
- Houtsma, A., Bedenice, D., Pusterla, N., Pugliese, B., Mapes, S., Hoffman, A.M., Paxson, J., Rozanski, E., Mukherjee, J., Wigley, M., Mazan, M.R. (2015). Association between inflammatory airway disease of horses and exposure to respiratory viruses: a case control study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 10, 33.
- Hoffman, A.M. (2008). Bronchoalveolar lavage: sampling technique and guidelines for cytologic preparation and interpretation. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 24, 423-435.
- Ivester, K.M., Couëtil, L.L., Moore, G.E., Zimmerman, N.J., Raskin, R.E. (2014). Environmental exposures and airway inflammation in young thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 918-924.
- Jacobsen, S. (2007) Review of equine acute-phase proteins. *American Association of Equine Practitioners Proceedings* 53, 230-235.
- Jean, D., Vrins, A., Beauchamp, G., Lavoie, J-P. (2011). Evaluation of variations in bronchoalveolar lavage fluid in horses with recurrent airway obstruction. *American Journal of Veterinary Research* 72, 838-842.
- Jefcoat, A.M., Hotchkiss, J.A., Gerber, V., Harkema, J.R., Basbaum, C.B., Robinson, N.E. (2001). Persistent mucin glycoprotein alterations in equine recurrent airway obstruction. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* 281, 704-712.
- Keller, H., Faulstich, A., Elker, M., Grell, S., Wuschko, S., Rehders, J.H. (2001). Efficacy and tolerance study of acetylcysteine in the COB/COPD therapy in horses. *Der Praktische Tierarzt* 82, 108-117.
- Koch, C., Straub, R., Ramseyer, A., Widmer, A., Robinson, N.E., Gerber, V. (2007). Endoscopic scoring of the tracheal septum in horses and its clinical relevance for the evaluation of lower airway health in horses. *Equine Veterinary Journal* 39, 107-112.
- Krpan, M.K. (1984). Transtracheal aspiration in the horse: a photo essay. *Modern Veterinary Practice* 65, 19-22.
- Laan, T.T.J.M., Bull, S., Pirie, R.S., Fink-Gremmels, J. (2006). The anti-inflammatory effects of IV administered clenbuterol in horses with recurrent airway obstruction. *The Veterinary Journal* 171, 429-437.
- Lavoie, J-P., Bullone, M., Rodrigues, N., Germin, P., Albrecht, B., von Salis-Soglio, M. (2019). Effect of different doses of inhaled ciclesonide on lung function, clinical signs related to airflow limitation and serum cortisol levels in horses with experimentally induced mild to severe airway obstruction. *Equine Veterinary Journal* 51, 779-786.

- Léguillette, R. (2003). Recurrent airway obstruction – heaves. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 19, 63-86.
- Magdesian, K.G. (2004). Monitoring the critical ill equine patient. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* 20, 11-39.
- Mazan, M.R., Vin, R., Hoffman, A.M. (2005). Radiographic scoring lacks predictive value in inflammatory airway disease. *Equine Veterinary Journal* 37, 541-545.
- Mazan, M.R. (2018). Lower airway disease in the athletic horse. *Veterinary Clinics Equine* 34, 443-460.
- Millares-Ramirez, E.M., Picotte, K., Lavoie, J-P. (2021). Pulmonary response of severely asthmatic horses after intra-articular administration of methylprednisolone. *Equine Veterinary Journal* 53, 78-84.
- Mönki, J., Saastamoinen, M., Karikoski, N., Rajamäki, M., Raekallio, M., Junnila, J., Särkijärvi, S., Norring M., Valros, A., Fatma, S.O.B., Mykkänen, A. (2021). Effects of bedding material on equine lower airway inflammation: a crossover study comparing peat and wood shavings. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 656814.
- Moore, I., Horney, B., Day, K., Lofstedt, J., Cribb, A.E. (2004). Treatment of inflammatory airway disease in young standardbreds with interferon alpha. *Canadian Veterinary Journal* 45, 594-601.
- Nogradi, N., Couëtil, L.L., Messick, J., Stochelski, M.A., Burgess J.R. (2015). Omega-3 fatty acid supplementation provides an additional benefit to a low-dust diet in the management of horses with chronic lower airway inflammatory disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 299-306.
- Norton, J.L., Jackson, K., Chen, J.W., Boston, R., Nolen-Walston, R.D. (2013). Effect of clenbuterol on tracheal mucociliary transport in horses undergoing simulated long-distance transportation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1523-1527.
- Pearce, H.G., Wybrun, R.S., Goulden, B.E. (1978). A clinical evaluation of Bisolvon® for the treatment of some equine respiratory diseases. *New Zealand Veterinary Journal* 26, 28-30.
- Pirie, R.S. (2014). Recurrent airway obstruction: A review. *Equine Veterinary Journal* 46, 276-288.
- Pirie, R.S., Mueller, H-W., Engel, O., Albrecht, B., von Sallis-Soglio, M. (2021). Inhaled ciclesonide is efficacious and well tolerated in the treatment of severe equine asthma in a large prospective European clinical trial. *Equine Veterinary Journal* 00, 1-11.
- Raulo, S.M., Sorsa, T.A., Maisi, P.S. (2000). Concentrations of elastolytic metalloproteinases in respiratory tract secretions of healthy horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1067-1073.
- Reef, V.B., Whittier, M., Allam, L.G. (2004). Thoracic ultrasonography. *Clinical Techniques in Equine Practice* 3, 284-293.
- Robinson, N.E. (2000). Clenbuterol and the horse. *American Association of Equine Practitioners Proceedings* 46, 229-233.
- Rossi, H., Virtala, A-M., Raekallio, M., Rahkonen, E., Rajamäki, M.M., Mykkänen, A. (2018). Comparison of tracheal wash and bronchoalveolar lavage cytology in 154 horses with and without respiratory signs in a referral hospital over 2009-2015. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 61.
- Thomson, J.R., McPherson, E.A. (1984). Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. *Equine Veterinary Journal* 16, 35-38.
- Van Erck, E., Lekeux, P., (2005). Doses of common drugs. In: Lekeux, P. (editor). *Equine Respiratory Diseases*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)).
- Walinder, R., Riihimäki, M., Bohlin, S., Hogstedt, C., Nordquist, T., Raine, A., Pringle, J., Elfman, L. (2011). Installation of mechanical ventilation in a horse stable: effects on air quality and human and equine airways. *Environmental Health and Preventive Medicine* 16, 264-272.





## Is there a rationale to supplement hepatotropic factors to dogs with multiple acquired portosystemic shunts secondary to congenital portosystemic shunt attenuation?

*Is er wetenschappelijke basis om hepatotrope factoren te supplementeren aan honden met multiële verworven portosystemische shunts secundair aan attenuatie van een congenitale portosystemische shunt?*

<sup>1</sup>L. Van Acker, <sup>1</sup>H. de Rooster, <sup>1</sup>G. Serrano, <sup>1</sup>D. Paepe, <sup>2</sup>W. De Spiegelare, <sup>1</sup>N. Devriendt

<sup>1</sup>Department of Small Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

<sup>2</sup>Department of Morphology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

hilde.derooster@ugent.be

### ABSTRACT

Experimental rat models and clinical trials in human patients with liver cirrhosis show evidence that supplementation with hepatotropic factors provides therapeutic benefits. This form of support has not yet been described in dogs with multiple acquired portosystemic shunts (MAPSS) despite similarities between both pathological conditions. Especially hepatocyte growth factor (HGF) and branched chain amino acids (BCAA) deserve closer attention. High-quality vegetable rather than animal proteins have been suggested to form an excellent dietary source of BCAA, and leucine seems the best candidate for supplementation given its stimulating effects on liver function in general and on HGF secretion specifically. Research on optimal ways of administration of HGF in dogs with MAPSS secondary to congenital portosystemic shunt attenuation is necessary before clinical trials can be initiated.

### SAMENVATTING

Experimentele proeven met ratten en klinische proeven met humane patiënten met levercirrose tonen aan dat supplementatie met hepatotrope factoren therapeutische voordelen biedt. Bij honden met multiële verworven portosystemische shunts werd een dergelijke supplementatie nog niet beschreven, ondanks gelijkenissen tussen beide aandoeningen. Vooral de effecten van “hepatocyte growth factor” (HGF) en vertakte keten aminozuren (BCAA) verdienen bijzondere aandacht. Hoogkwalitatieve plantaardige eiwitten, eerder dan dierlijke, worden naar voor geschoven als uitstekende bron van BCAA in de voeding. Leucine blijkt de beste kandidaat voor supplementatie gezien haar stimulatie van leverfunctie in het algemeen, en meer specifiek haar stimulatie van HGF-secretie. Verder onderzoek naar optimale toedieningswegen van HGF bij honden met multiële verworven portosystemische shunts secundair aan attenuatie van een congenitale portosystemische shunt, is nodig vooraleer klinische proeven kunnen aangevat worden.

### INTRODUCTION

Multiple acquired portosystemic shunts (MAPSS) have been described in various species including humans and dogs. Traditionally, they are considered to be a collection of embryonic vessels between the

portal and systemic circulation, opening as a consequence of portal hypertension (Johnson, 1987; Berent and Tobias, 2009; Buob et al., 2011; Lipinski et al., 2018; Ramirez et al., 2019). More recently, de novo formation of collateral vessels through active neoangiogenesis has been recognized as a different but

complementary mechanism in portal hypertension (Garcia-Pras et al., 2017; Ramirez et al., 2019). Portal hypertension, or increased blood pressure in the portal vein, can be caused by an increased resistance within the portal circulation, in case of cirrhosis of the liver or portal vein thrombosis, and/or an increased portal blood volume (Berent and Tobias, 2009; Bosch et al., 2010; Buob et al., 2011; Ramirez et al., 2019). An idiopathic noncirrhotic form of portal hypertension has also been described in dogs (Bunch et al., 2001). In an experimental canine model of portal hypertension, MAPSS developed as early as four weeks after the administration of a hepatotoxin that induced hepatic fibrosis and cirrhosis (Howe et al., 2000). The emergence of MAPSS might initially normalize the portal vein pressure; however, if the underlying hepatopathy persists or progresses, portal hypertension might redevelop since progressive vasodilation of the gastrointestinal vasculature will result in a progressive increase in portal blood flow (Buob et al., 2011; Ramirez et al., 2019). Additionally, pathological vascular endothelial growth factor (VEGF)-driven angiogenesis in hypoxic splanchnic organs contributes to increased portal blood flow (Bosch et al., 2010; Ramirez et al., 2019).

Although the correlation of cirrhosis and MAPSS has been described in dogs (Boothe et al., 1996), in the majority of publications dealing with MAPSS, dogs have been described with a history of a congenital portosystemic shunt (CPSS) that has been surgically treated (Berent and Tobias, 2009; Serrano et al., 2019). The infrequent use of sensitive imaging modalities during the postoperative follow-up (Serrano et al., 2019) leaves us with an imprecise estimation of the actual incidence of MAPSS following surgical attenuation of CPSS. This might explain the lack of guidelines concerning the management of postoperative MAPSS other than the suggestion that most dogs with MAPSS most likely benefit from life-long medical management including adjusted diet, and/or lactulose and/or (temporary) antimicrobial treatment (Boothe et al., 1996). The persistent aberrant hepatic perfusion will preclude that the liver efficaciously detoxifies the blood from substances such as ammonia whereas the hepatocytes will lose their proliferative state and fail to produce adequate amounts of substances normally provided by the liver, such as albumin and clotting factors (Suter, 1975; Johnson, 1987; Kruitwagen et al., 2011; Zwingenberger et al., 2014). Hypoalbuminemia has various consequences for patients with cirrhosis and/or MAPSS. Ascites, present as a consequence of portal hypertension, can be further aggravated by hypoalbuminemia as the drop in vascular colloid osmotic pressure drives fluid into the interstitial space (Hou and Sanyal, 2009). Hypoalbuminemia also increases the severity of hepatic encephalopathy (HE), because otherwise protein-bound encephalogenic substances such as aromatic amino acids (AAA) might have easier access to the brain (Greco et al., 2000). Low albumin levels also

negatively affect the antioxidant activity as well as the capacity to bind fatty acids, bilirubin, hormones, toxic substances and other ligands (Nicholson et al., 2000).

Both MAPSS and cirrhosis can be linked to impairment of liver function and other signs of chronic liver diseases (Rothuizen, 1993; Taboada and Dimski, 1995; Buob et al., 2011; Cullen and Stalker, 2015). Therefore, treatment strategies based on hepatotropic factors might, to some extent, be beneficial to dogs with MAPSS for whom, up to date, only supportive management has been considered. A canine *in vivo* model to screen for various putative hepatotropic growth factors identified hepatocyte growth factor (HGF), insulin-like growth factor II (IGF-II), transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), and hepatic stimulatory substance (HSS) as growth hormones with striking hepatotropic qualities (Francavilla et al., 1991). Whereas a lot of information is available on HGF, the paucity of studies dealing with the remainder of the factors unfortunately precludes a thorough review of their potential in dogs with MAPSS.

In this viewpoint article, HGF and BCAA will be described with respect to their activity, expected benefits and potential side effects in dogs. Hepatocyte growth factor is a protein that has mitogenic (Nakamura et al., 1984; Nakamura et al., 1989) and anti-apoptotic effects (Kim et al., 2005) on hepatocytes and exogenous HGF is under research as a liver regenerative drug in humans (Mizuno and Nakamura, 2007; Nakamura and Mizuno, 2010). Likewise, the benefits of oral supplementation of BCAA in liver regeneration seem manifold and include providing an efficient energy source (Kato et al., 1998), triggering mobilization and transformation of stem cells into hepatocytes (Okabayashi et al., 2014), and increasing the secretion of HGF (Tomiya et al., 2002; Tomiya et al., 2004) and albumin levels (Yoshida et al., 1989; Kato et al., 1991).

In dogs with MAPSS, the majority of components entering the portal vein caudal to the shunts directly reaches the systemic circulation, leaving only a small fraction of the desired substance to be delivered to first-pass effect in the liver. Therefore, apart from identifying appropriate hepatotropic factors, defining the most appropriate route of supplementation to reach the liver or reside in the liver at adequate concentration is the major challenge in dogs with MAPSS.

Before addressing available research data in dogs, a synthesis concerning data gained in rats and human patients with liver disease will be made as most research on hepatotropic factors is performed in cell lines, experimental *in vivo* models and in human clinical trials rather than in dogs.

## HEPATOCTYTE GROWTH FACTOR

Hepatocyte growth factor is produced in mesenchymal stromal cells and has mitogenic capacity; it has been identified as a protein that encourages initia-

tion of cell division via de c-Met/HGF-receptor in a variety of cell types, including hepatocytes (Nakamura et al., 1984; Nakamura et al., 1989). Furthermore, HGF can stimulate albumin synthesis in hepatocytes as indicated by in vitro experiments of hepatocytes stimulated with recombinant human (rh)-HGF (Takehara et al., 1992) and in vivo after intravenous administration of rh-HGF to healthy rats (Yamaoka et al., 1998; Ishii et al., 1995). While HGF additionally exerts anti-apoptotic effects on hepatocytes, its proapoptotic effects on portal myofibroblasts, which are phenotypically changed hepatic stellate cells that synthesize proteins that induce fibrosis (Wu and Zern, 2000), have been proven in in vivo rat models (Kim et al., 2005). Furthermore, HGF suppresses the proliferation of those portal myofibroblasts by inhibiting DNA synthesis (Kim et al., 2005). While liver cirrhosis is generally thought to be an irreversible condition, an in vivo dimethylnitrosamine rat model of lethal liver cirrhosis has shown that resolution from liver cirrhosis is possible with remodeling of excess extracellular matrix after intraperitoneal rh-HGF administration (Kim et al., 2005). One week after daily intraperitoneal HGF injections, fibrous tissue areas were reduced by 60% compared to the fibrous tissue areas of rats given saline injections as sham controls (Kim et al., 2005).

The most common supplementation route of exogenous HGF with the aim of liver regeneration in rodents is intravenous injection of rh-HGF (Ishiki et al., 1992; Fujiwara et al., 1993). Alternatively, intraperitoneal administration of HGF (Kim et al., 2005) and transfections of the human HGF gene into skeletal muscles of rats have also been shown to effectively treat induced liver cirrhosis (Ueki et al., 1999).

Despite interest in HGF as a liver regenerative drug (Mizuno and Nakamura, 2007; Nakamura and Mizuno, 2010), clinical trials have not yet been initiated in humans.

### **Hepatocyte growth factor in dogs: challenges to achieve long-term effects**

The effect of exogenous rh-HGF on liver regeneration has been studied in experimental beagle dogs subjected to left-sided portal branch ligation (Ueno et al., 1996). Two days after this procedure, rh-HGF was administered directly into the portal vein through an intraportal catheter via a small ileocolic vein, to avoid any influence on organs other than the liver (Ueno et al., 1996). Two weeks later, the weight of both ligated and nonligated liver lobes was significantly increased compared to nontreated controls. Hepatocyte hypertrophy was observed in the non-ligated lobes; however, there was no noticeable increase in hepatocyte size in the lobes lacking portal blood flow (Ueno et al., 1996).

In dogs with CPSS – studied as a spontaneous model for hypoplastic liver disease – treated twice daily with recombinant feline HGF administered in

the jugular vein through a central venous catheter, considerable liver growth was observed during three weeks of intravenous treatment (Kruitwagen et al., 2011). Although liver volume did increase significantly during the period of HGF administration, the treatment result was only temporary, suggesting that life-long HGF supplementation would be needed to result in sustained liver growth (Kruitwagen et al., 2011). Importantly, the increase in liver size did not result in normalization of the serum albumin levels, neither did liver function tests improve, probably because portal perfusion did not change in the presence of the CPSS (Kruitwagen et al., 2011).

Since patients with MAPSS due to prehepatic or hepatic pathology are often characterized by an underdeveloped liver, the idea of HGF supplementation to those patients triggers further research. Similar to the situation in dogs with a CPSS (Kruitwagen et al., 2011), it is unlikely that intravenous HGF supplementation would have a positive effect on the albumin concentrations in dogs with MAPSS. Nevertheless, it is certainly interesting to explore alternative ways of administration and/or potentially alternative forms of HGF such as prolonged release formulations of HGF analogues. Administration of rh-HGF is well tolerated by dogs (Ueno et al., 1996), whereas recombinant feline HGF induces an immunological reaction in dogs (Kruitwagen et al., 2011). Producing large amounts of rh-HGF for therapeutic purposes would not be a limiting factor since it can be provided by ex vivo formation in a plasmid vector by selection and cloning processes (Strain et al., 1991), which is presumed to be similar for recombinant canine HGF. A possible alternative to rh-HGF would be the administration of drugs which stimulate endogenous HGF release (Borawski et al., 2007) and can be administered orally, eliminating the necessity of a venous catheter. An additional challenge in dogs with MAPSS would be whether the hypoperfused hepatocytes can be sufficiently triggered. Likewise, it would be interesting to explore the role of pro-inflammatory cytokines and humoral mediators in the production of HGF as disease-modulating agents (Nakamura and Mizuno, 2010). In this way, alternative pathways to ensure higher endogenous HGF levels may be ascertained.

### **BRANCHED CHAIN AMINO ACIDS**

Branched chain amino acids, such as leucine, isoleucine and valine, are essential amino acids in mammals, meaning – in the strict sense – that they form a dietary necessity and cannot be synthesized de novo (Reeds, 2000). However, they can be synthesized by transamination of their branched chain keto acid analogues; yet, these keto acid analogues were originally derived from the BCAA themselves (Reeds, 2000). It is therefore mandatory to provide sufficient dietary intake of BCAA.

In humans with liver cirrhosis, BCAA offer a high-



er energy efficacy than glucose or fatty acids (Kato et al., 1998). In several studies in human patients and rats undergoing partial hepatectomy, an effect of BCAA supplementation has also been reported on liver regeneration (Kim et al., 2011; Beppu et al., 2015). Supplementation of BCAA is also known to increase albumin concentrations in humans with liver cirrhosis (Yoshida et al., 1989; Kato et al., 1991).

In humans with liver disease resulting in hyperammonemia, plasma concentrations of BCAA are severely decreased (Soeters and Fischer, 1976) because these amino acids are intensely consumed by an alternate route of ammonia detoxification, forming glutamine in muscle and brain tissue (Bachmann et al., 2004; Holecek et al., 2011). In case of malnutrition, muscle tissue catabolism is increased, disturbing this alternate route. The brain then becomes the main source of glutamine synthesis, leading to astrocyte swelling and more severe HE (Brusilow and Traystman, 1986; Bachmann et al., 2004; Cohn and Roth, 2004). Additionally, the lack of ammonia detoxification in muscle tissue leads to more accumulation of ammonia in the blood, which will further increase utilization of BCAA, causing even lower BCAA levels (Bachmann et al., 2004). In order to maintain lean body mass and thus preserve sufficient glutamine synthesis in muscle tissue to avoid this vicious circle, patients with liver cirrhosis must be provided with a diet containing high quality proteins (Plauth et al., 1997a; Plauth et al., 1997b; Merli and Riggio, 2009). In dogs with PSS, daily ingestion of 2.11 g crude protein/kg body weight with an 80% or greater availability is recommended to adequately maintain body protein reserves without inciting HE (Laflamme et al., 1993). Vegetable proteins are suggested to result in less severe HE compared to animal proteins, since they ameliorate the nitrogen balance and contain higher levels of BCAA (Keshavarzian et al., 1984; Bianchi et al., 1993).

In many studies in human patients with liver cirrhosis and HE, clinical improvement after administration of BCAA-enriched diets has been reported (Marchesini et al., 1990; Bianchi et al., 1992; Plauth et al., 1993). It must be noted that the supplementation route can strongly influence the effects of BCAA. Although there is no complete certainty on preferable supplementation routes, oral administration of BCAA (whether or not in combination with lactulose) has been shown to significantly improve the manifestation of HE in humans with liver cirrhosis, whereas intravenous administration seems to have lesser effects on HE (Gluud et al., 2013a; Gluud et al., 2013b). There are indications that the amelioration of HE signs is explained by an increased ratio of BCAA to AAA, such as phenylalanine, tryptophan and tyrosine, rather than by the reduction of blood ammonia levels (Tajiri and Shimizu, 2013). Next to the route, the timing of BCAA supplementation influences the effect size; administration of a double dose of BCAA before

bedtime versus one dose at lunch and one at dinner improves the serum albumin levels, even in refractory cirrhotic patients (Fukushima et al., 2003).

Leucine seems to be the most suitable candidate for supplementation in case of liver disease, as has been put forward in studies on hepatic stellate cell culture and in rats *in vivo*, because it also stimulates the secretion of HGF, in contrast to isoleucine or valine (Tomiyama et al., 2002; Tomiyama et al., 2004). In young growing rats, intraperitoneal injections of leucine increase HGF secretion and, after repeated treatments, an increase in liver weight has been observed (Tomiyama et al., 2004). Additionally, adult healthy rats have shown increased serum albumin concentrations, indicating a clear improvement in liver function (Tomiyama et al., 2004). Leucine is particularly interesting since it does not form a complex with albumin mRNA, leaving albumin mRNA free for translation (Kuwahata et al., 2008). The effects of leucine supplementation in rats with liver cirrhosis remain to be studied.

### **Do branched chain amino acids have hepatotropic properties in dogs with liver disease?**

In several studies, a reduced ratio of BCAA to AAA has been confirmed in dogs with liver disease (Aguirre et al., 1974; Joyeux et al., 1994; Awad et al., 2000). Nevertheless, there is no literature available on the effects of BCAA supplementation in dogs with severe hepatopathy, with the exception of one experimental cross-over study, in which a portocaval shunt was created followed by partial hepatectomy (Meyer et al., 1999). In that study, the dogs showed a significant decrease in BCAA, a concomitant rise in AAA, hyperammonemia, and obvious signs of HE after these interventions (Meyer et al., 1999). After this model had been created, the dogs received either a diet with high BCAA/AAA ratio or a diet with low BCAA/AAA ratio; both diets contained the same protein amount and were fed *ad libitum* (Meyer et al., 1999). Unexpectedly, the dogs had a lower plasma ammonia concentration when eating the low BCAA/AAA ratio diet, of which they consumed significantly more than of the high ratio diet. In that study, it was concluded that not the proportion of amino acids in a diet but rather the total protein intake, and therefore, the overall improved nutritional state, could possibly be responsible for decreasing HE symptoms (Meyer et al., 1999). Remarkably, there was no normalization of the BCAA/AAA ratio in the dogs given the high ratio diet, suggesting a higher peripheral utilization of BCAA (Meyer et al., 1999). Interestingly, Proot et al. (1999) compared the use of a soy protein diet versus a poultry protein diet in dogs with PSS and concluded that the significantly lower blood ammonia concentrations after the soy protein diet were more likely to be related to the higher digestibility of that protein source than to its better BCAA/AAA ratio. In a study in rats with experimentally induced PSS, it has been

documented that a soy protein diet prevents hypermethionemia, lowering the risk of ammonia toxic effects (Shimooka et al., 2006). Further research remains necessary to evaluate whether or not BCAA alleviate clinical signs of HE and have hepatotropic properties in dogs with severe liver disease and/or MAPSS. In particular, the effects of leucine on HGF secretion and albumin concentrations deserve attention.

## CONCLUSION

Dogs with MAPSS should continue to receive a diet based on high-quality proteins as a source of BCAA, and a good nutritional status should be pursued to minimize clinical signs related to HE. In studies in humans with severe liver disease, various positive effects of BCAA supplementation have been confirmed; not only are HE signs abated and albumin synthesis stimulated, there are also indications for liver regeneration. Oral leucine seems to be particularly promising because it might stimulate HGF secretion. Up till now, there are no similar studies in dogs with liver disease, let alone in dogs with MAPSS. However, the positive results in human medicine certainly appeal for further investigation in those dogs.

A life-long treatment with systemic HGF supplementation may potentially ensure sustained liver growth, despite the abnormal portal circulation in dogs with MAPSS. However, repeated intravenous supplementation of HGF is not an appropriate clinical approach in veterinary medicine. Administration of drugs that stimulate endogenous HGF secretion may form an interesting alternative. In a second step, it should still be demonstrated whether long term administration of HGF will also ameliorate liver function in addition to liver growth.

## CONFLICT OF INTEREST

No conflicts of interest have been declared. No financial or other support was used in this study.

## REFERENCES

Aguirre, A., Yoshimura, N., Westman T., Fischer, J.E. (1974). Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage. *Journal of Surgical Research* 16, 339-345.

Awad, S.S., Hemmila, M.R., Soldes, O.S., Sawada, S., Rich, P.B., Mahler, S., Gargulinski, M., Hirschl, L.B., Bartlett, L.H. (2000). A novel stable reproducible model of hepatic failure in canines. *Journal of Surgical Research* 94, 167-171.

Bachmann, C., Braissant, O., Villard, A.M., Boulat, O., Henry, H. (2004). Ammonia toxicity to the brain and creatine. *Molecular Genetics and Metabolism* 81, 52-57.

Beppu, T., Nitta, H., Hayashi, H., Imai, K., Okabe, H., Na-

kagawa, S., Hashimoto, D., Chikamoto, A., Ishiko, T., Yoshida, M., Yamashita, Y., Baba, H. (2015). Effect of branched-chain amino acid supplementation on functional liver regeneration in patients undergoing portal vein embolization and sequential hepatectomy: a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology* 50, 1197-1205.

Berent, A.C., Tobias, K.M. (2009). Portosystemic vascular anomalies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 39, 513-541.

Bianchi, G.P., Marchesini, G., Fabbri, A., Rondelli, A., Bugianesi, E., Zoli, M., Pisi, E. (1993). Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *Journal of Internal Medicine* 233, 385-392.

Bianchi, G.P., Marchesini, G., Zoli, M., Abbiati, R., Ferrario, E., Fabbri, A., Pisi, E. (1992). Oral BCAA supplementation in cirrhosis with chronic encephalopathy: Effects on prolactin and estradiol levels. *Hepatology* 39, 443-446.

Boothe, H.W., Howe, L.M., Edwards, J.F., Slater, M.R. (1996). Multiple extrahepatic shunts in dogs: 30 cases (1981-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208, 1849-1854.

Borawski, J., Dubowski, M., Pawlak, K., Mysliwiec, M. (2007). Sulodexide induces hepatocyte growth factor release in humans. *European Journal of Pharmacology* 558, 167-171.

Bosch, J., Abraldes, J.G., Fernández, M., Garcia-Pagán, J.C. (2010). Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology* 53, 558-567.

Brusilow, S.W., Traystman, R. (1986). Hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 314, 786-787.

Bunch, S.E., Johnson, S.E., Cullen, J.M. (2001). Idiopathic noncirrhotic portal hypertension in dogs: 33 cases (1982-1998). *Journal of the American Veterinary Medicine Association* 218, 392-399.

Buob, S., Johnston, A.N., Webster, C.R.L. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 169-186.

Cohn, R.M., Roth, K. S. (2004). Hyperammonemia, bane of the brain. *Clinical Pediatrics* 43, 683-689.

Cullen, J.M., Stalker, M.J. (2015). Liver and Biliary System. In: Maxie M.G. (editor). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Sixth edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 258-352.

Francavilla, A., Starzi, T.E., Porter, K., Foglieni, C.S., Michalopoulos, G.K., Carrieri, G., Trejo, J., Azzarone, A., Barone, M., Zeng, Q.H. (1991). Screening for candidate hepatic growth factors by selective portal infusion after canine Eck's fistula. *Hepatology* 14, 665-670.

Fujiwara, K., Nagoshi, S., Ohno, A., Hirata, K., Ohta, Y., Mochida, S., Tomiya, T., Higashio, K., Kurokawa, K. (1993). Stimulation of liver growth by exogenous human hepatocyte growth factor in normal and partially hepatectomized rats. *Hepatology* 18, 1443-1449.

Fukushima, H., Miwa, Y., Ida, E., Kuriyama, S., Toda, K., Shimomura, Y., Sugiyama, A., Sugihara, J., Tomita, E., Moriwaki, H. (2003). Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 27, 315-322.

Garcia-Pras, E., Gallego, J., Coch, L., Mejias, M., Fernan-

- dez-Miranda, G., Pardal, R., Bosch, J., Mendez, R., Fernandez, M. (2017). Role and therapeutic potential of vascular stem/progenitor cells in pathological neovascularization during chronic portal hypertension. *Gut* 66, 1306-1320.
- Glud, L.L., Dam, G., Borre, M., Les, I., Cordoba, J., Marchesini, G., Aagaard, N.K., Vilstrup, H. (2013a). Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metabolic Brain Disease* 28, 221-225.
- Glud, L.L., Dam, G., Borre, M., Les, I., Cordoba, J., Marchesini, G., Aagaard, N.K., Risum, N., Vilstrup, H. (2013b). Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *The Journal of Nutrition* 143, 1263-1268.
- Greco, A.V., Mingrone, G., Favuzzi, A., Bertuzzi, A., Gandolfi, A., Desmet, R., Vanholder, R., Gasbarrini, G. (2000). Subclinical hepatic encephalopathy: role of tryptophan binding to albumin and the competition with indole-3-acetic acid. *Journal of Investigative Medicine* 48, 274-280.
- Holecsek, M., Kandar, R., Sispera, L., Kovarik, M. (2011). Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids* 40, 575-584.
- Hou, W., Sanyal, A.J. (2009). Ascites: Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America* 93, 801-817.
- Howe, L.M., Boothe, H.W. Jr., Miller, M.W., Boothe, D.M. (2000). A canine model of multiple portosystemic shunting. *Journal of Investigative Surgery* 13, 45-57.
- Ishii, T., Sato, M., Sudo, K., Suzuki, M., Nakai, H., Hishida, T., Niwa, T., Umezu, K., Yuasa, S. (1995). Hepatocyte growth factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats. *Journal of Biochemistry* 117, 1105-1112.
- Ishiki, Y., Ohnishi, H., Muto, Y., Matsumoto, K., Nakamura, T. (1992). Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent antihepatic effect in vivo. *Hepatology* 16, 1227-1235.
- Johnson, S.E. (1987). Portal hypertension. Part I. Pathophysiology and clinical consequences. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 9, 741-748.
- Joyeux, H., Matias, J., Saint-Aubert, B., Astre, C., Gouttebel, M.C., Vedrenne, J.B., Deneux, L. (1994). Serum marker of the functional hepatic mass after extensive hepatectomy. The branched/aromatic amino acid ratio. Experimental and clinical studies. *Chirurgie* 120, 283-288.
- Kato, M., Miwa, Y., Tajika, M., Hiraoka, T., Muto, Y., Moriwaki, H. (1998). Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Internal Medicine* 37, 429-434.
- Kato, M., Yoshida, T., Moriwaki, H., Mut, Y. (1991). Effect of branched-chain amino acid (BCAA) enriched-nutrient mixture on albumin metabolism in cirrhotic patients. *Acta Hepatologica Japonica* 32, 692-699.
- Keshavarzian, A., Meek, J., Sutton, C., Emery, V.M., Hughes, E.A., Hodgson, H.J. (1984). Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology* 79, 945-949.
- Kim, S.J., Kim, D.G., Lee, M.D. (2011). Effects of branched-chain amino acid infusions on liver regeneration and plasma amino acid patterns in partially hepatectomized rats. *Hepatogastroenterology* 58, 1280-1285.
- Kim, W.H., Matsumoto, K., Bessho, K., Nakamura, T. (2005). Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *American Journal of Pathology* 166, 1017-1028.
- Kruitwagen, H.S., Arends, B., Spee, B., Brinkhof, B., van den Ingh, T.S.G.A.M., Rutten, V.P.M.G., Penning, L.C., Roskams, T., Rothuizen, J. (2011). Recombinant hepatocyte growth factor treatment in a canine model of congenital liver hypoplasia. *Liver International* 31, 940-949.
- Kuwahata, M., Yoshimura, T., Sawai, Y., Amano, S., Tomoe, Y., Segawa, H., Tutsumi, S., Ito, M., Ishizaki, S., Ijichi, C., Sonaka, I., Oka, T., Miyamoto, K. (2008). Localization of polypyrimidine-tract-binding protein is involved in the regulation of albumin synthesis by branched-chain amino acids in HepG2 cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 19, 438-447.
- Laflamme, D.P., Allen, S.W., Huber, T.L. (1993). Apparent dietary protein requirements of dogs with portosystemic shunt. *American Journal of Veterinary Research* 54, 719-723.
- Lipinski, M., Saborowski, M., Heidrich, B., Attia, D., Kasten, P., Manns, M.P., Gebel, M., Potthoff, A. (2018). Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 53, 1107-1113.
- Marchesini, G., Dioguardi, F.S., Bianchi, G.P., Zoli, M., Bellati, G., Roffi, L., Martines, D., Abbiati, R. (1990). Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind, casein-controlled study. *Journal of Hepatology* 11, 92-101.
- Merli, M., Riggio, O. (2009). Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 24, 211-221.
- Meyer, H.P., Chamuleau, R.A., Legemate, D.A., Mol, J.A., Rothuizen, J. (1999). Effects of a branched-chain amino acid-enriched diet on chronic hepatic encephalopathy in dogs. *Metabolic Brain Disease* 14, 103-115.
- Mizuno, S., Nakamura, T. (2007). Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis. *Regenerative Medicine* 2, 161-170.
- Nakamura, T., Mizuno, S. (2010). The discovery of Hepatocyte Growth Factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. In: *Proceedings of the Japan Academy, Series B Physical and Biological Sciences* 86, 588-610.
- Nakamura, T., Nawa, K., Ichihara, A. (1984). Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 122, 1450-1459.
- Nakamura, T., Nishizawa, T., Hagiya, M., Seki, T., Shimonishi, M., Sugimura, A., Tashiro, K., Shimizu, S. (1989). Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 342, 440-443.
- Nicholson, J.P., Wolmarans, M.R., Park, G.R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 85, 599-610.
- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A.,



- Iiyama, T., Tokumaru, T., Namikawa, T., Sugimoto, T., Takezaki, Y., Maeda, H., Kobayashi, M., Hanazaki, K. (2014). Extrahepatic stem cells mobilized from the bone marrow by the supplementation of branched-chain amino acids ameliorate liver regeneration in an animal model. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29, 870-877.
- Plauth, M., Egberts, E.H., Hamster, W., Török, M., Müller, P.H., Brand, O., Fürst, P., Dölle, W. (1993). Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Journal of Hepatology* 17, 308-314.
- Plauth, M., Merli, M., Kondrup, J. (1997a). Management of hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 337, 1921-1922.
- Plauth, M., Merli, M., Kondrup, J., Weimann, A., Ferenci, P., Müller, M.J. (1997b). ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition* 16, 43-55.
- Proot, S., Biourge, V., Teske, E., Rothuizen, J. (2009). Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 794-800.
- Ramirez, M., Pell, N., Mejias, M., Fernandez, M. (2019). Pericytes in the gut. In: Birbrair A. (editor). *Pericyte Biology in Different Organs*. Springer Nature Switzerland, Cham, p. 73-100.
- Reeds, P.J. (2000). Dispensable and indispensable amino acids for humans. *The Journal of Nutrition* 130, 1835-1840.
- Rothuizen, J. (1993). Portosystemic hepatic encephalopathy related with congenital and acquired hepatopathies in the dog. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 37, 403-416.
- Serrano, G., Charalambous, M., Devriendt, N., de Rooster, H., Mortier, F., Paepe, D. (2019). Treatment of congenital extrahepatic portosystemic shunts in dogs: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, 1865-1879.
- Shimooka, R., Yasuhiro, K., Chiba, N., Tanaka, J., Rokutan, K., Furochi, H., Hirassaka, K., Nikawa, T., Kisshi, K. (2006). Soy protein diet prevents hypermethioninemia caused by portacaval shunt in rats. *Journal of Medical Investigation* 53, 255-263.
- Soeters, P.B., Fischer, J. E. (1976). Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet* 2, 880-882.
- Strain, A.J., Ismail, T., Tsubouchi, H., Arakaki, N., Hishida, T., Kitamura, M., Daikuhara, Y., McMaster, P. (1991). Native and recombinant human hepatocyte growth factors are highly potent promoters of DNA synthesis in both human and rat hepatocytes. *The Journal of Clinical Investigation* 87, 1853-1857.
- Suter, P.F. (1975). Porta vein anomalies in the dog: their angiographic diagnosis. *Veterinary Radiology* 16, 84-97.
- Taboada, J., Dimski, D.S. (1995). Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 25, 337-355.
- Tajiri, K., Shimizu, Y. (2013). Branched-chain amino acids in liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 19, 7620-7629.
- Takehara, T., Matsumoto, K., Nakamura, T. (1992). Cell density-dependent regulation of albumin synthesis and DNA synthesis in rat hepatocytes by hepatocyte growth factor. *The Journal of Biochemistry* 112, 330-334.
- Tomiya, T., Inoue, Y., Yanase, M., Arai, M., Ikeda, H., Tejima, K., Nagashima, K., Nishikawa, T., Fujiwara, K. (2002). Leucine stimulates the secretion of hepatocyte growth factor by hepatic stellate cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 297, 1108-1111.
- Tomiya, T., Inoue, Y., Yanase, M., Arai, M., Ikeda, H., Tejima, K., Nagashima, K., Nishikawa, T., Watanabe, N., Omata, M., Fujiwara, K. (2004). Treatment with leucine stimulates the production of hepatocyte growth factor in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 322, 772-777.
- Ueki, T., Kaneda, Y., Tsutsui, H., Nakanishi, K., Sawa, Y., Morishita, R., Matsumoto, K., Nakamura, T., Takahashi, H., Okamoto, E., Fujimoto, J. (1999). Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nature Medicine* 5, 226-230.
- Ueno, S., Aikou, T., Tanabe, G., Kobayashi, Y., Hamanoue, M., Mitsue, S., Kawaida, K., Nakamura, T. (1996). Exogenous hepatocyte growth factor markedly stimulates liver regeneration following portal branch ligation in dogs. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 38, 233-237.
- Wu, J., Zern, M.A. (2000). Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology* 35, 665-672.
- Yamaoka, M., Hirata, K., Ogata, I., Tomiya, T., Nagoshi, S., Mochida, S., Fujiwara, K. (1998). Enhancement of albumin production by hepatocyte growth factor in rat hepatocytes: distinction in mode of action from stimulation of DNA synthesis. *Liver* 18, 52-59.
- Yoshida, T., Muto, Y., Moriwaki, H., Yamato, M. (1989). Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterologica Japonica* 24, 692-698.
- Zwingenberger, A.L., Daniel, L., Steffey, M.A., Hayhew, P.D., Mayhew, K.N., Culp, W.T.N., Hunt, G.B. (2014). Correlation between liver volume, portal vascular anatomy, and hepatic perfusion in dogs with congenital portosystemic shunt before and after placement of ameroid constrictors. *Veterinary Surgery* 43, 926-934.



© 2021 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of

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



Sint Truidersteenweg 193  
3700 Tongeren  
info@savab.be

## **OPROEP: ENQUÊTE OVER DE VERDELING VAN DE TARIEVEN**

Op vraag van onze leden lanceert SAVAB-Flanders een enquête om de verdeling van de tarieven binnen dierenartsenpraktijken in kaart te brengen.

We hebben 500 respondenten nodig om een significant resultaat te hebben. Zoveel mogelijk delen is de boodschap.

## **BIJKOMENDE VERPLICHTINGEN OMTRENT HET UBO-REGISTER**

### **Deadline extra UBO-verplichtingen verlengd tot 31 augustus 2021**

Sinds eind 2018 moet elke Belgische vennootschap, vzw en stichting verplicht haar uiteindelijke begunstigen, ook wel ultimate beneficial owners (of UBO) genaamd, identificeren en registreren in het UBO-register. Deze verplichting kwam er omwille van de antiwitwaswetgeving. Oorspronkelijk moest de registratie hiervan, na een gedoogperiode, tegen uiterlijk 31 december 2019 worden doorgevoerd. Recent werden echter een aantal bijkomende verplichtingen omtrent het UBO-register geïntroduceerd. Deze verplichtingen moeten uiterlijk tegen 31 augustus 2021 in orde worden gebracht.

---

## VACCINATIE VAN ZEUGEN

---

### VRAAG

**Hoeveel vaccins zou een zeug maximum tegelijkertijd mogen ontvangen? Hoeveel tijd moet er tussen twee vaccinaties zijn? Kan je levende en dode vaccins op hetzelfde moment toedienen? Wat is de impact op de immuniteitsopbouw?**

### ANTWOORD

#### Hoeveel vaccins zou een zeug maximum tegelijkertijd mogen ontvangen?

Op zich bestaat er geen beperking in het aantal vaccins die tegelijk mogen toegediend worden, tenminste als onderzoek van de vaccinproducent heeft aangetoond dat de combinatie geen nadelig effect heeft op de immunrespons die ontstaat tegen de verschillende vaccins in vergelijking met de respons die ontstaat bij het toedienen van de individuele vaccins. De vaccinproducent onderzoekt en registreert dit echter niet voor alle vaccins. Er bestaan twee soorten combinaties. De eerste combinatie is de combinatie waarbij antigenen van verschillende ziekteverwekkers in hetzelfde vaccin aanwezig zijn, de echte combinatievaccins. De lijst van deze combinatievaccins wordt steeds langer. Voorbeelden zijn de vaccins voor zeugen tegen neonatale diarree of diarree tijdens de zoogperiode eventueel gecombineerd met vlekziekte, voor zeugen tegen atrofische rinitis, voor varkens tegen vlekziekte en *Haemophilus parasuis*, tegen *Mycoplasma hyopneumonia* en het porcine circovirus en tegen vlekziekte, parvovirus en *Leptospira spp.* Bij de tweede soort combinatie worden twee verschillende vaccins gelijktijdig toegediend. Hierbij kan de toediening in één spuit gebeuren, waarbij meerdere vaccins gemengd worden, of kan deze gebeuren door ze gelijktijdig op verschillende plaatsen te injecteren. Deze vorm van combineren mag enkel indien de vaccinproducent de effectiviteit van de combinatie onderzocht heeft. Bij sommige vaccins staat dit duidelijk vermeld in de bijsluiters. Dit is belangrijk omdat men als dierenarts anders geen weerwoord heeft wanneer de vaccinatie slechte resultaten zou geven.

Als men zich niet aan de bijsluiters houdt, zou de varkenshouder ook een schadevergoeding kunnen aanvragen wanneer zich een erge uitbraak voordoet bij gevaccineerde dieren. Enkel daar waar de combinatie uitgetest is, kan ervan uitgegaan worden dat er een gebalanceerde immunrespons optreedt tegen de verschillende toegediende vaccins. Wanneer men echter zelf verschillende vaccins tegelijk toedient (gemengd of apart) kan het zijn dat de respons tegenover

één vaccin dominantier is dan tegenover het andere vaccin, waardoor de respons tegenover het andere vaccin aan efficiëntie verliest. Een dominant vaccin (antigeen al dan niet met adjuvans) induceert meestal een meer uitgesproken inflammatoire respons, waardoor soms lokale zwelling en roodheid en systemische koorts optreden. Als de inflammatie en recruitering van cellen door een vaccin zeer uitgesproken zijn, dan kan dit niet alleen de activatie van de immunocellen beïnvloeden maar ook hun migratie. Daardoor kan de respons tegen een ander gelijktijdig toegediend vaccin beïnvloed worden. In dat geval wordt er het beste voldoende tijd gelaten tussen de toediening van de twee vaccins, zodat de initiële inflammatoire respons verminderd is bij toediening van het tweede vaccin. Om dat te begrijpen is het nuttig enkele principes van de immunrespons door vaccinatie op te frissen. De immunrespons tegen de vaccinantigenen wordt geïnitieerd door een ontstekingsreactie of pro-inflammatoire respons. Hierbij worden cytokines en chemokines vrijgesteld die antigeen-presenterende cellen aantrekken naar de ontstekingsplaats en die deze cellen activeren. De geactiveerde antigeen-presenterende cellen nemen het antigeen op, matureren en migreren naar georganiseerd lymfoïd weefsel, zoals de lymfeknopen, waar T- en B-lymfocyten geactiveerd worden. Deze staan in voor de antigeen-specifieke immunrespons. Tijdens hun migratie naar de lymfeknopen beginnen de antigeen-presenterende cellen het opgenomen antigeen te verwerken en gaan ze bepaalde kleine stukjes van dit antigeen, peptiden van 12 tot 25 aminozuren groot, aan hun oppervlak presenteren. T-helper (Th)-lymfocyten herkennen de gepresenteerde peptiden en gaan cytokines produceren die “helpen” bij de activatie en differentiatie van andere immunocellen. Er werden tot hiertoe al zeker zeven verschillende Th-celpopulaties geïdentificeerd (namelijk Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, T-regulatorische cellen en T-follicular helpercellen). Deze subpopulaties produceren verschillende cytokines/signalen en het is de balans van de geproduceerde cytokines/signalen die de immunrespons in een bepaalde richting stuurt. Zo zullen sterke antistofresponsen ontstaan als Th2 cytokines overwegen. Deze cytokines wekken de differentiatie van antigeen-specifieke B-cellen in antistofsecreterende cellen op. Geactiveerde B- en T-cellen verlaten vervolgens de lymfeknopen. Deze cellen werden in de lymfeknopen geprogrammeerd om bij voorkeur naar bepaalde weefsels te migreren: bij een parenterale vaccinatie naar systemische weefsels en bij een mucosale vaccinatie naar de mucosa waar de vaccinatie heeft plaatsgegrepen. Deze migratie wordt homing genoemd. Homing zal daarenboven ook meer



uitgesproken zijn naar de plaats waar het vaccin een ontsteking heeft veroorzaakt, omdat de ontstekingsreactie de expressie van homingsreceptoren verhoogt.

### Hoeveel tijd moet er tussen twee vaccinaties zijn?

De tijd tussen de toediening van twee vaccins moet voldoende lang zijn, zodat de inflammatoire respons geïnitieerd door de eerste vaccinatie voorbij is. Bij de mens werd interferentie van vaccins vastgesteld bij het toedienen van levende vaccins. De respons tegen een tweede vaccin is verzwakt wanneer het binnen de vier weken wordt toegediend. Ook bij mucosale toediening wordt een interval van vier weken geadviseerd. Dit is ook zo wanneer een levend vaccin mucoosaal wordt toegediend en het tweede vaccin ook levend is maar parenteraal wordt toegediend. Interessant om hierbij te vermelden is dat in de humane geneeskunde als minimale interval tussen primaire en boostervaccinatie ook vier weken geno-

men wordt, maar dat dit interval, afhankelijk van het vaccin, meestal wel langer is.

### Kan je levende en dode vaccins op hetzelfde moment toedienen? Wat is de impact op immuniteitsopbouw?

Ook hier kan gezegd worden dat de combinaties moeten uitgetest zijn. Als ze uitgetest werden, moeten ze of gepubliceerd zijn of in de bijsluiter vermeld staan. Indien dit niet het geval is, moet ervan uitgegaan worden dat inferentie mogelijk is. Dan is het vier-weken interval aangewezen.

Prof. dr. E. Cox, Prof. dr. B. Devriendt  
Laboratorium voor Immunologie,  
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

---

## ECONOMISCH BELANG VAN PNEUMONIE EN PLEURITISLETSELS BIJ SLACHTVARKENS

---

### VRAAG

*Wat is het economisch belang van pneumonie en pleuritisletsels bij slachtvarkens?*

### ANTWOORD

Pneumonie en pleuritis zijn de twee meest voorkomende en economisch ook belangrijkste letsels van het ademhalingsstelsel bij slachtvarkens (Eze et al., 2015; Calderón Díaz et al., 2020). De prevalentie varieert naargelang de studie, gaande van 10% tot 70% voor pneumonie en van 5% tot 40% voor pleuritis. De prevalentie is min of meer gelijk gebleven tijdens de laatste decennia (Meyns et al., 2011; Eze et al., 2015). Pneumonieletsels worden macroscopisch gekenmerkt door een rode verdichting van het longweefsel, vooral ter hoogte van de voorste longdelen. Pleuritisletsels bestaan uit fibreuze of fibrineuze adhesies op de long of tussen de long en de borstkas. Pneumonieletsels worden vooral veroorzaakt door infecties met *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyopneumoniae*), pleuritisletsels vooral door infecties met *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*A. pleuropneumoniae*) (Maes et al., 2021). De letsels zijn typisch voor die pathogenen, maar niet pathognomonisch. Infecties met andere pathogenen kunnen ook leiden tot gelijkaardige letsels. Daarenboven kunnen de pneumonie- en pleuritisletsels verder gespecificeerd worden en kunnen ook andere longletsels zoals abcessen aanwezig zijn.

Om de economische impact van de letsels te kun-

nen inschatten, werden de prestaties van dieren met en zonder letsels in verschillende studies vergeleken. Algemeen valt op dat er aangaande de effecten van pneumonie en pleuritis een grote variatie is tussen studies en ook tussen bedrijven (Morrison et al., 1986). Dit kan door verschillende factoren verklaard worden, zoals selectie van de bedrijven, evaluatie van de letsels, slachtleeftijd, infectiedruk, tijdstip van infectie en de aanwezige pathogenen en verschillende andere factoren (Garcia-Morante et al., 2016; Wallgren et al., 2016).

### *Mycoplasma pneumoniae*

Morrison et al. (1986) onderzochten 23 publicaties aangaande de effecten van pneumonie op de prestaties van vleesvarkens. In tien studies werd geen negatief effect aangetoond, in de dertien andere studies was er wel een negatief effect. Ook in recentere studies is het effect wisselend: Pagot et al. (2007) vonden dat de dagelijkse groei ongeveer 3% lager was bij aanwezigheid van pneumonie, terwijl Martínez et al. (2009) geen effect vonden op de groei en voederconversie. In andere studies werd de ergheid van de letsels beschreven. Straw et al. (1989) berekenden op basis van vijf studies dat de dagelijkse groei verminderd was met 37,4 g per 10% aangetast longoppervlak. Zij vonden dat bij pneumonie de dagelijkse groei en voederconversie tijdens de mestperiode respectievelijk 17% en 14% slechter waren. Regula et al. (2000) en Ferraz

et al. (2020) vonden een vermindering in dagelijkse groei van respectievelijk 6,8 en 1,8 gram per percent aangetast longoppervlak. In andere studies (Christensen, 1995; Donko et al., 2005) werd het percentage aangetast longvolume onderzocht en werden er gelijkaardige resultaten gevonden.

De aanwezigheid van letsels op slachtleeftijd geeft geen volledig beeld van de respiratoire gezondheid van de dieren tijdens de mestperiode, gezien letsels kunnen genezen (Noyes et al., 1990; Wallgren et al., 1994). Daarom werd in sommige studies bij het bepalen van de impact rekening gehouden met de dynamiek van de letsels. Noyes et al. (1990) berekenden dat wanneer er tijdens de mestperiode gemiddeld 20% longweefsel aangetast was door pneumonie, de dieren 25 kg minder wogen bij het slachten, of de mestperiode 25 dagen langer duurde in vergelijking met dieren zonder pneumonie. Paisley et al. (1993) toonden aan dat interlobulaire fissuren (of oude mycoplasmaletsels), geassocieerd zijn met verminderde groei in de eerste helft van de mestperiode, en pneumonie (of recente mycoplasmaletsels) met verminderde groei tijdens de tweede helft van de mestperiode. In andere studies werd aangetoond dat de negatieve effecten op de prestaties van vleesvarkens meer uitgesproken zijn in geval van gecompliceerde letsels, waarbij naast *M. hyopneumoniae* ook andere bacteriële en/of virale pathogenen betrokken zijn (Kobisch en Sibelle, 1982). Volgens sommige studies leiden enkelvoudige infecties met *M. hyopneumoniae* niet tot verminderde prestaties (Escobar et al., 2002), volgens andere studies wel (Kobisch en Sibelle, 1982; Rautiainen et al., 2000).

Pneumonieletsels hebben ook een negatief effect op de karkaskwaliteit, gemeten op basis van het vleespercentage (Ostanello et al., 2007; Čobanović et al., 2016; Karabasil et al., 2017). Verder werden er ook negatieve effecten aangetoond op vleeskwiteit, zoals veranderingen in pH, waterbindend vermogen, kleur en smaak van het vlees (Dailidavičiene et al., 2009). De aanwezigheid van pneumonie verhoogt ook het risico op PSE ("pale, soft, exudative") vlees van de karkassen (Permentier et al. 2015; Čobanović et al., 2019).

## Pleuritis

Net zoals voor pneumonie is er ook veel variatie tussen studies aangaande de effecten van pleuritis op de prestaties van de dieren. Paisley et al. (1993) en Martínez et al. (2009) vonden geen negatieve effecten van pleuritis op de prestaties van de dieren. In andere studies daarentegen werden wel negatieve effecten op de prestaties vastgesteld. Pagot et al. (2007) vonden dat pleuritisletsels geassocieerd zijn met 6% verminderde groei, of een verlenging van de mestperiode met zes dagen. Ze toonden ook aan dat pneumonie en pleuritis een synergistisch effect hebben. Dieren met beide letsels hebben een 15% lagere groei dan dieren zonder letsels. Hartley et al. (1988) vonden dat de

aanwezigheid van pleuritis tot een acht dagen langere afmestduur leidt.

Jäger et al. (2009) berekenden dat de kost van pleuritis in Britse bedrijven ongeveer £5 (ongeveer €5.8) per geproduceerd slachtvarken bedraagt. Ze gingen daarbij uit van standaardkosten, 6% toename van de sterfte tijdens de afmestperiode, 20% pleuritis, een daling van 50 gram van de dagelijkse groei en 0,1 verslechtering van de voederconversie. Ferraz et al. (2020) beschreven een kost van US\$6.55 (ongeveer €5.5) per geproduceerd slachtvarken, gebaseerd op een vermindering van de dagelijkse groei met 27 gram voor dieren met letsels (pneumonie en pleuritis) in minstens 15% van de longen in vergelijking met dieren zonder letsels.

Naast de effecten op de prestaties van de varkens hebben pleuritisletsels ook een negatief effect op het slachtproces. De vergroeiingen moeten immers van de borstkas verwijderd worden, wat leidt tot extra arbeid en/of een vertraging van het slachtritme.

## REFERENTIES

- Calderón Díaz J.A., Rodrigues da Costa M., Shalloo L., Niemi J., Leonard F.C., Crespo-Piazuelo D., Gasa J., García Manzanilla E. (2020). A bio-economic simulation study on the association between key performance indicators and pluck lesions in Irish farrow-to-finish pig farms. *Porcine Health Management* 6, 40. <https://doi.org/10.1186/s40813-020-00176-w>.
- Christensen N. (1995). Evaluation of the effects of enzootic pneumonia in pigs on weight gain and days to slaughter under New Zealand conditions. *New Zealand Veterinary Journal* 43, 146-148.
- Čobanović N.D., Karabasil N.R., Cojkić A.R., Vasilev D.D., Stajković S.S. (2016). Carcass quality and hematological alterations associated with lung lesions in slaughter pigs. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies* 49, 236-240.
- Dailidavičiene J., Januškevičiene G., Milius J., Mieželiene A., Alenčikiene G. (2009). Influence of lung pathology on pig carcasses' microbiological quality and sensory parameters. *Bulletin of the veterinary institute in Pulawy* 53, 433-438.
- Donkó T., Kovács M., Magyar T. (2005). Association of growth performance with atrophic rhinitis and pneumonia detected at slaughter in a conventional pig herd in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica* 53, 287-298.
- Escobar J., Van Alstine W.G., Baker D.H., Johnson R.W. (2002). Growth performance and whole-body composition of pigs experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Journal of Animal Science* 80, 384-391. <https://doi.org/10.2527/2002.802384x>.
- Eze J.I., Correia-Gomes C., Borobia-Belsué J., Tucker A.W., Sparrow D., Strachan D.W., Gunn G. (2015). Comparison of respiratory disease prevalence among voluntary monitoring systems for pig health and welfare in the UK. *PLoS ONE* 10(5), e0128137. doi:10.1371/journal.pone.0128137
- Ferraz M., Almeida H., Storino G., Sonálio K., Souza M., Moura C., Costa W., Lunardi L., Linhares D., de Oliveira L. (2020). Lung consolidation caused by *Mycoplasma*

- hyopneumoniae* has a negative effect on productive performance and economic revenue in finishing pigs. *Preventive Veterinary Medicine* 182, 105091. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105091>.
- Garcia-Morante B., Segalés J., Fraile L., Pérez de Rozas A., Maiti H., Coll T., Sibila, M. (2016a). Assessment of *Mycoplasma hyopneumoniae*-induced Pneumonia using different lung lesion scoring systems: A comparative review. *Journal of Comparative Pathology* 154, 125-1344.
- Hartley P.E., Wilesmith J.W., Bradley R. (1988). Prevalence of pleurisy in pigs at slaughter. *The Veterinary Record* 123(7), 173-175. doi: 10.1136/vr.123.7.173
- Jäger H.J., McKinley T.J., Pearce G.P., Tucker A.W., Wood J.L.N. (2009). Pleurisy in pigs: Associated risk factors and impact on health, welfare. *British Pig Executive (BPEX) Report*, 1-94.
- Karabasil N., Čobanović N., Vučićević I., Stajković S., Becskei Z., Forgách P., Aleksić-Kovačević S. (2017). Association of the severity of lung lesions with carcass and meat quality in slaughter pigs. *Acta Veterinaria Hungarica* 65 (3), 354-365. doi: 10.1556/004.2017.034
- Kobisch M., Sibelle C. (1982). Evaluation de l'efficacité de la tiamuline chez des porcelets infectés expérimentalement par *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 158, 375-381.
- Maes D., Piñeiro C., Haesebrouck F., Boyen F., Rubio P., Garcia Manzanilla E., (2021). Control and prevention of bacterial diseases in swine. In: Foster N., Kyriazakis I., Burrow P. (editors). *Advancements and Technologies in Pig and Poultry Bacterial Disease Control*. Elsevier, in press.
- Martínez J., Peris B., Gómez E., Corpa J.M. (2009). The relationship between infectious and non-infectious herd factors with pneumonia at slaughter and productive parameters in fattening pigs. *The Veterinary Journal* 179, 240-246.
- Meys T., Vansteelant J., Rolly E., Dewulf J., Haesebrouck F., Maes D. (2011). A cross-sectional study of risk factors associated with pulmonary lesions in pigs at slaughter. *The Veterinary Journal* 187, 388-392.
- Morrison R., Pijoan C., Leman A. (1986). Association between enzootic pneumonia and performance. *Pig News and Information* 7, 23-30.
- Noyes E.P., Feeney D.A., Pijoan C. (1990). Comparison of the effect of pneumonia detected during lifetime with pneumonia detected at slaughter on growth in swine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 1025-1029.
- Ostanello F., Dottori M., Gusmara C., Leotti G., Sala V. (2007). Pneumonia disease assessment using a slaughterhouse lung-scoring method. *Journal of Veterinary Medicine series A* 54, 70-75.
- Pagot E., Pommier P., Keïta A. (2007). Relationship between growth during the fattening period and lung lesions at slaughter in swine. *Revue Médecine Vétérinaire* 158, 253-259.
- Paisley L., Vraa-Andersen L., Dybkjaer L., Moller K., Christensen G., Mousing J., Agger, J., (1993b). An epidemiologic and economic study of respiratory diseases in two conventional Danish swine herds. II. Associations between lesions present at slaughter and mean daily gains during specific intervals of the growth period. *Acta Veterinaria Scandinavica* 34, 331-344.
- Permentier L., Maenhout D., Deley W., Broekman K., Vermeulen L., Agten S., Verbeke G., Aviron J., Geers R. (2015). Lung lesions increase the risk of reduced meat quality of slaughter pigs. *Meat Science* 108, 106-108. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.06.005>.
- Rautiainen E., Virtala A.M., Wallgren P., Saloniemi H. (2000). Varying effects of infections with *Mycoplasma hyopneumoniae* on the weight gain recorded in three different multisource fattening pig herds. *Journal of Veterinary Medicine B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 47(6), 461-469.
- Regula G., Lichtensteiger C.A., Mateus-Pinilla N.E., Scherba G., Miller, G.Y., Weigel R.M. (2000). Comparison of serologic testing and slaughter evaluation for assessing the effects of subclinical infection on growth in pigs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 217(6), 888-895.
- Straw B., Tuovinen V., Bigras-Poulin M. (1989). Estimation of the cost of pneumonia in swine herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195, 1702-1706.
- Wallgren P., Beskow P., Fellström C., Renström, L. (1994). Porcine lung lesions at slaughter and their correlation to the incidence of infections by *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* during the rearing period. *Journal of Veterinary Medicine B* 41, 441-452.
- Wallgren P., Nörregård E., Molander B., Persson M., Ehlorsson C.-J. (2016). Serological patterns of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Streptococcus suis* in pig herds affected by pleurisy. *Acta Veterinaria Scandinavica* 58, 71.

Prof. dr. D. Maes  
 Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en  
 Bedrijfsdiergeneeskunde,  
 Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
 Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke



## Enquête dierenwelzijn

Beste collega's,

Collega Christel Moons en ikzelf hebben een enquête opgesteld die enkel voor dierenartsen is bedoeld en waarmee we grondig (en uiteraard geanonimiseerd) willen polsen hoe (praktijk)dierenartsen vandaag kijken naar dierenwelzijn, daarmee omgaan (in de praktijk/in het slachthuis) en hoe zij in de toekomst betrokken willen worden bij dierenwelzijnsthema's.

Dierenwelzijn is een maatschappelijk relevant onderwerp geworden dat regelmatig de media haalt, vaak in een negatieve context. Hoe Vlaamse dierenartsen denken over deze maatschappelijke evolutie en hoe ze dierenwelzijn ervaren in het dagelijkse leven/ in de praktijk is niet bekend. Dierenartsen worden wel deontologisch geacht "te waken over dierenwelzijn".

De gegenereerde inzichten kunnen gebruikt worden voor velerlei doelen: om onze studenten aan onze Faculteit Diergeneeskunde te informeren, om als beroepsgroep beter gehoord te worden door de Overheid en de bevoegde minister, om beleidsvoorbereidend werk te doen bijvoorbeeld vanuit de beroepsverenigingen, om de Code der Plichtenleer te actualiseren, om de media te informeren, etc.

Wij danken jullie alvast om tijd te maken voor het invullen van deze enquête. Wij hopen op een massale respons en zullen het niet nalaten om via verschillende kanalen de resultaten te verspreiden.

Link naar de enquête:

<https://forms.office.com/r/sjRSk3i09J>



Prof. Sarne De Vliegheer en Prof. Christel Moons

---

## Honden met schildklierkanker gezocht

Aan de Kliniek Kleine Huisdieren, faculteit Diergeneeskunde Universiteit Gent, is men op zoek naar honden gediagnostiseerd met schildklierkanker in het kader van het doctoraat van dierenarts Stephanie Scheemaeker onder leiding van professor Sylvie Daminet. Elke hond met schildklierkanker, waarbij nog geen behandeling werd opgestart, is welkom en kan vrijblijvend deelnemen aan de studie. Met de studie wenst men de **behandeling van schildklierkanker bij honden te verbeteren** met als gevolg **elke hond zo lang mogelijk van een goede levenskwaliteit** voorzien.

Hoe gaat het **praktisch** in zijn werk? Hebt u recent een hond gediagnostiseerd met schildklierkanker of hebt u een sterk vermoeden van schildklierkanker bij een hond? Neem dan contact op met Stephanie Scheemaeker op het volgende mailadres: [schildkier.khd@ugent.be](mailto:schildkier.khd@ugent.be). Daarna wordt u (dierenarts), en later ook de eigenaar, gecontacteerd voor meer info en het inplannen van een eerste vrijblijvende consultatie. Gedurende de eerste consultatie (kosteloos) wordt de patiënt geëvalueerd en indien gewenst (verder) gestageerd. Afhankelijk van de eigenschappen van de schildklierkanker en de wensen van de eigenaar kan de hond deelnemen aan 1 van de 2 lopende studies die hieronder beschreven staan.

Aan de **eerste klinische studie** kan elke hond met schildklierkanker deelnemen waarbij de huidige behandelingsopties (chirurgie, radioactief jood, radiatietherapie) niet mogelijk zijn of niet gewenst zijn. Deze honden wensen we te helpen met behulp van een **medicamenteuze behandeling** gebaseerd op het type schildklierkanker alsook aanwezige therapeutische merkers. Eénmaal de behandeling wordt opgestart, zal de hond op regelmatige tijdstippen worden opgevolgd om de evolutie van de schildklierkanker (groei, metastasering) na te gaan. Beide medicamenten, die in de studie worden beschreven, zijn geregistreerd bij honden en worden reeds gebruikt in de praktijk.

Aan de **tweede studie** kan elke hond met schildklierkanker deelnemen ongeacht de daaropvolgende behandeling. Met deze studie wensen we de **radioactief jood behandeling te optimaliseren** naar activiteit en veiligheid toe. Hiervoor dient de hond zich tweemaal aan te bieden met 1 week tussentijd. Tijdens elke aanbieding wordt de opname van radioactief jood in de schildklierkanker geëvalueerd aan de hand van scintigrafisch onderzoek. Deze studie is volledig kosteloos, waarna de eigenaar weet of de hond een mogelijke kandidaat is voor radioactief jood therapie of niet. Na het doorlopen van deze studie kan de hond ingepland worden voor de gewenste behandeling (chirurgie, radioactief jood, radiatie, medicatie).

**Voordelen bij deelname:** eerste consultatie en opvolgconsultaties op de dienst Interne Geneeskunde van de Kliniek Kleine Huisdieren (faculteit Diergeneeskunde, UGent) zijn kosteloos, cytologie is kosteloos, en initieel bloedonderzoek en bloedonderzoeken bij opvolging worden aan gereduceerde prijs aangeboden. Bijkomend zijn de scintigrafische scans, die deel uitmaken van de tweede studie, volledig kosteloos.

Wenst u meer info of hebt u een hond met schildklierkanker? Aarzel dan niet om contact op te nemen.

✉ [schildkier.khd@ugent.be](mailto:schildkier.khd@ugent.be)

📄 [www.schildklierziekten-khd.be/schildklierkanker-bij-honden](http://www.schildklierziekten-khd.be/schildklierkanker-bij-honden)

## Dieren in het Parijs van de Belle Epoque

Hoe keek men in Parijs naar huisdieren in de periode 1880-1910, de 'Belle Epoque'? Huisdieren waren er per definitie om te werken en/of om op te eten. Gezelschapsdieren stonden duidelijk nog aan het prille begin van hun carrière. Paarden, en de karren die ze voorttrokken, brachten heel wat geluidshinder teweeg in de straten van Parijs. De paarden zorgden bovendien voor grote hoeveelheden mest.

De diensten van het vilbeluik hadden de handen vol om gedumpte kadavers uit de Seine en de Marne te halen. Hiervoor beschikten ze over een vaartuig met een automatisch deksel. Nog vroeger, tot ongeveer 1840, schuimden vilders de rivieren af. Ze lieten de drijvende krengen door hun honden al zwemmend naar de kant duwen en trekken. In 1906 werden bij alle poorten van Parijs grote vaten geïnstalleerd waarin dierenlijken gedeponeerd konden worden. 's Nachts werden die vaten leeggemaakt en de inhoud werd naar het vilbeluik van Aubervilliers gebracht. Vanaf 1909 mochten particulieren zich tot de politie wenden om zich van dode dieren te ontdoen. Die maatregel zorgde ervoor dat het delven van dierenlijken afnam, evenals het opvissen van verdronken dieren in de Seine.

Het hondenasiel van Parijs beschikte over twee door paarden getrokken voertuigen die elke voormiddag de ronde van de politiekantoren deden om er de op straat gevangen honden op te halen. De hondentaks, een Engelse uitvinding (1796), werd in 1855 in Parijs ingevoerd met de bedoeling de belasting op zout te vervangen door een taks op luxeproducten, waar het bezit van een hond er één van was. Een gelijkaardige taks werd geheven op paarden en particuliere voertuigen. De taks was het hoogst voor jacht- en gezelschapshonden, het laagst voor waak- en blindengeleidehonden. In 1890 werd voor 2.700.000 honden taks betaald. In Parijs moesten de honden ook een halsband dragen waarop de eigenaar vermeld stond.



Katten en honden mochten niet meer zonder noodzaak gedood worden, maar hun zwerftochten werden wel beteugeld, gelet op het gevaar van de verspreiding van rabiës. Van de 230 in Frankrijk en Algerije wegens rabiës afgemaakte honden in februari 1900 waren er 59 alleen al in het Seine-departement. Wreedheid tegenover dieren werd door een wet van 1850 beteugeld, voor zover de feiten zich op de openbare weg voltrokken. In 1882 werd de Franse bond tegen vivisectie door onder andere Victor Hugo opgericht.

Paardenklinieken tierden ook welig in het toenmalig Parijs. In 1900 waren er op de 126 veterinaire vestigingen amper elf gespecialiseerd in gezelschapsdieren, hoofdzakelijk honden, katten en papegaaien. In 1901 waren er 188 dierenartsen in de Franse hoofdstad actief, waaronder welgeteld één vrouw.

De consumptie van hondenvlees was in Parijs niet toegelaten. Toch werd in 1890 regelmatig hondenvlees in beslag genomen. Dit vlees werd zonder toelating, zonder keuring en bovendien onder een andere naam te koop gesteld. Een grote hond als een newfoundlander kon best voor een geitje of een lammetje doorgaan. Een andere merkwaardigheid waren individuen die op straat hondendrollen verzamelden. Die waren bestemd voor de baden waarin geitenvellen gedompeld werden om er pelsmantels voor de rijke dames van te maken. Die handel had echter te lijden onder de invoer van hondendrollen uit Turkije.

Bron: naar een artikel 'L'animal à la Belle Epoque' (Alain THERY), verschenen in 'La Semaine Vétérinaire' op 3 november 1990, waarvoor dank aan Paul Tavernier.

Johan De Smet



Nederlandse Voedsel- en  
Warenautoriteit  
Ministerie van Landbouw,  
Natuur en Voedselkwaliteit



## Verbeter jij het dierenwelzijn en de voedselveiligheid in Nederland?

Werken bij de Rijksoverheid betekent een bijdrage leveren aan een beter Nederland. Bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit werk je aan de naleving van nationale en internationale wetten en regels op het gebied van eten, drinken en consumentenproducten. Zo zorg je dat consumenten en bedrijven in Nederland erop kunnen vertrouwen dat voedsel en andere producten veilig zijn.

### Startende toezichthoudend dierenarts

Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit,  
Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

#### Opleiding en salarisindicatie

Je hebt een in Nederland erkend wo-diploma diergeneeskunde en eventueel enkele jaren ervaring als dierenarts.  
Je maximale salaris is € 5.039 bij 36 uur per week.

Als toezichthoudend dierenarts heb je impact op dierenwelzijn, diergezondheid en de voedselveiligheid in Nederland. Zo houd je toezicht op de processen en bescherm je mens en dier bij verschillende slachterijen. Nog niet veel ervaring mee? Geen punt, je start bij ons met een uitdagend opleidingsprogramma van zes tot negen maanden.

**Info:** [www.werkenvoornederland.nl/NVWA210146](http://www.werkenvoornederland.nl/NVWA210146)

### Ervaren toezichthoudend dierenarts

Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit,  
Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

#### Opleiding en salarisindicatie

Je hebt een in Nederland erkend wo-diploma diergeneeskunde en (praktijk)ervaring als dierenarts.  
Je maximale salaris is € 5.039 bij 36 uur per week.

Jij ziet erop toe dat op de locaties en in de processen van slachterijen aan alle voorwaarden wordt voldaan. Van het transport tot en met het koel- en vrieshuis: jij volgt elke stap in het slachtproces op de voet. Is iets niet in orde? Dan onderneem je direct actie. Ook communiceer je elke dag met diverse mensen van verschillende disciplines, zoals je collega's, de directie, medewerkers op locatie en lokale boeren.

**Info:** [www.werkenvoornederland.nl/NVWA210148](http://www.werkenvoornederland.nl/NVWA210148)

[www.werkenvoornederland.nl](http://www.werkenvoornederland.nl)

Werken voor **Nederland**

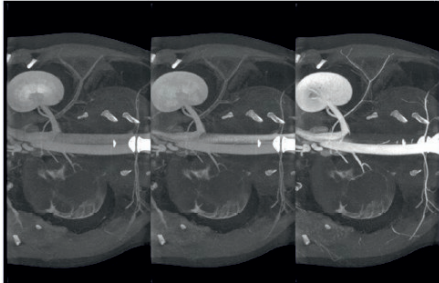


# X-Ray VERACHTERT Digital nv

Specialist medische beeldvorming sinds 1979 - RX - CR - DR - CT



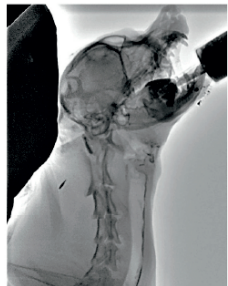
**ANIMAGE**



Cine-CT contrast scan



Lateral DR | overview filter



FL | swallow study



Watch video

**MUSICA**  
**AGFA**   
HealthCare



**Koop bewust  
Belgisch!  
Wij zijn 100%  
Belgisch en  
zijn daar fier  
op.**



**new**



**X-Ray Verachttert Digital nv**  
Bisschoppenhoflaan 662  
2100 Deurne - Belgium

phone : +32 (0)3 239 05 79  
fax : +32 (0)3 218 50 61

mail : [info@xrayverachttert.be](mailto:info@xrayverachttert.be)  
web : [www.xrayverachttert.be](http://www.xrayverachttert.be)