

Een case op zich



Aderlaten; terug naar de middeleeuwen?

Marieke Dijkstra - specialist in opleiding
Interne Geneeskunde Gezelschapsdieren

Rosa, een vrouwelijk gecastreerde Labrador Retriever van drie jaar, vertoonde sinds twee maanden polyurie/polydipsie. De hond was sinds een paar weken slomer en had een verminderd uithoudingsvermogen. Bij het tanden poetsen van Rosa viel het de eigenaresse op dat de hond donkerrode slijmvliezen had. Met deze problemen kwam de eigenaresse met Rosa in de eerstelijns praktijk. Bij lichamelijk onderzoek waren de hyperaemische slijmvliezen de enige afwijking. Aangezien de hyperaemische slijmvliezen en de polyurie/polydipsie de belangrijkste problemen waren is bloedonderzoek gedaan.

Als belangrijkste bevinding werd een sterk verhoogde hematocriet (Ht=0.80 l/l) vastgesteld, ook wel aangeduid als polycythemie. Pu/pd kan veroorzaakt worden door polycythemie en andere oorzaken van pu/pd zoals diabetes mellitus, nierfalen, leverziekte, hypercalcemie, hyperadrenocorticisme werden uitgesloten met aanvullend bloedonderzoek.

Polycythemie

Polycythemie komt uit het Grieks: polys (veel), cytos (cel) and haima (bloed) en staat voor het vinden van een verhoogd cel aantal in het bloed. Aangezien we veterinair meestal alleen maar te maken hebben met een verhoogd aantal erythrocyten zonder dat er sprake is van verhoogd aantal leucocyten en trombocyten (dit komt zelden voor), zou de correcte term feitelijk erythrocytosis moeten zijn. Aangezien de term polycythemie is ingeburgerd in de veterinaire internationale literatuur, wordt deze verder gebruikt.

Er is sprake van polycythemie als de hematocriet bij hond en kat hoger is dan resp. 55 en 45%. Klinische symptomen treden vaak pas op bij een hematocriet boven de 60%.

Relatieve versus absolute polychytemie

Polycythemie kan onderverdeeld worden in twee hoofdgroepen: relatieve en absolute polycythemie. Bij relatieve polycythemie is er sprake van een verhoogd hematocriet waarbij de totale erythrocyten massa normaal is maar het plasma volume is afgenomen. Oorzaken van relatieve polycythemie zijn onder andere: verlies van lichaamsvloeistof zoals bij braken, diarree en brandwonden. Ook verminderde vochtopname en oedemen kunnen hieraan ten grondslag liggen. Absolute polycythemie wordt gedefinieerd als verhoging van de totale erythrocyten massa waarbij het plasma-

volume normaal is. Absolute polycythemie wordt onderverdeeld in polycythemia vera, ook wel primaire polycythemie genoemd, en secundaire polycythemie. Bij secundaire polycythemie kan de erythropoëtine productie verhoogd zijn. Erythropoëtine is een hormoon wat de belangrijkste stimulerende factor is voor de productie van rode bloedcellen. Erythropoëtine wordt voornamelijk in de nieren geproduceerd en de vorming ervan wordt geïnitieerd door hypoxie.

Primaire polycythemie

Primaire polycythemie is niet afhankelijk van een toegenomen EPO waardoor het beenmerg wordt aangezet tot de productie van erythrocyten maar is mogelijk toch terug te leiden naar een aantal EPO-gerelateerde oorzaken. Humaan zijn mutaties van de EPO-receptor beschreven waardoor een EPO-hypersensitiviteit veroorzaakt. Een andere oorzaak is mutatie van het EPO-gen wat kan leiden tot een verhoging van de EPO-efficiëntie zodat de erythropoësis wordt gestimuleerd. Er is echter nog weinig over bekend bij de hond en de kat. De meeste gevallen van primaire polycythemie worden beschouwd als polycythemie vera of idiopatische polycythemie.

Polycythemie vera is een myeloproliferatieve ziekte waarbij getransformeerde stamcellen zorgen voor overmatige productie van normale rode bloedcellen, en bij uitzondering ook

van witte bloedcellen en bloedplaatjes, zonder dat er sprake is van een aantoonbare stimulus. Humaan lijkt er een risico te bestaan dat deze overmatige productie zich op lange termijn ontwikkelt tot een erythroïde metaplasie en uiteindelijk zelfs tot leukemie.

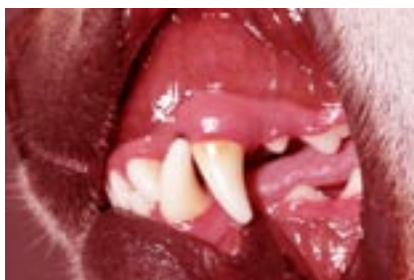
Een beenmergbiopsie van een patiënt met polycythemia vera laat uitgebreide hyperplasie van de erythroïde voorstadia zien zonder dat hierbij maligniteitscriteria aanwezig zijn en is derhalve niet diagnostisch voor polycythemie vera. De diagnose polycythemie vera wordt gesteld na uitsluiting van andere oorzaken. De gepresenteerde casus van de Labrador Rosa met polycythemie is hier een prima voorbeeld van.

Secundaire polycythemie

Secundaire polycythemie wordt veroorzaakt door een aantal ziekten die een verhoogde EPO-productie als gevolg hebben. Deze verhoogde EPO productie kan een normale of "gewenste" reactie zijn op een systemische hypoxie of een "ongewenste" reactie waarbij er een onafhankelijke EPO productie plaats vindt door een tumor of ten gevolge van een lokale renale hypoxie.

'Gewenste' secundaire polycythemie

Een gewenste of fysiologische verhoging van het totaal aantal erythrocyten wordt gezien



Hierna werd de hond doorgestuurd naar de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren voor verder onderzoek en behandeling van de polycythemie.

Rosa werd in de spoed aangeboden in de UKG en bij klinisch onderzoek vonden we een slome Labrador in goede lichaamsconditie met donkerrode slijmvliesen. Er werden geen afwijkingen gevonden bij onderzoek van het respiratie- en circulatie-apparaat. Bij buikpalpatie werden geen diktes en/of afwijkende nieren gevoeld. Tijdens het uitwerken van de differentieel diagnose van polycythemie moet een onderscheid gemaakt worden tussen relatieve polycythemie, waarbij een verstoorde vloeistofbalans de oorzaak

	uitslag	referentiewaarden
Albumine	26 g/l	23-40
Alkalische Fosfatase	68 U/L	23-212
Alanine amino Transferase	43 U/L	10-100
Ureum	4.5 mmol/l	2.5-9.6
Calcium	2.58 mmol/l	1.98-3.00
Kreatinine	101 umol/l	44-159
Glucose	5.58 mmol/l	4.11-7.94
Fosfaat	2.05 mmol/l	0.81-2.19
Totaal eiwit	69 g/l	52-82
Globulines	43 g/l	25-45
Hematocriet	80%	37-55
Hemoglobine	25.4 g/dl	12.0-18.0
Leucocyten	12.6x10 ⁹ /L	6.0-16.9
Thrombocyten	274x10 ⁹ /L	175-500

is van de hoge Ht, en absolute polycythemie. In het laatste geval is de productie van erythrocyten verhoogd als reactie op hypoxie, gegeneraliseerd of lokaal in de nier. Beide leiden tot een verhoogde erythropoëtine met als gevolg een verhoogde rode bloedcel aanmaak.

Aangezien er zowel in de anamnese als in het klinische onderzoek geen aan-

wijzingen waren voor dehydratie of brandwonden, werd relatieve polycythemie erg onwaarschijnlijk en werd een diagnostisch plan opgesteld om een oorzaak voor absolute polycythemie aan te tonen. Arteriële bloedgasbepaling gaf een zuurstofspanning van 15.9 kPa (10-14). Röntgenologisch onderzoek van de thorax gaf geen afwijkingen van hart en longen. Aangezien er geen

bij dieren die leven op grote hoogte. Polycythemie kan ook ontstaan als een fysiologische aanpassing aan hypoxie ten gevolge van cardiopulmonaire aandoeningen. Dit effect wordt gezien bij congenitale hartdefecten waarbij rechts-links shunting optreedt (Persisterende Ductus Arteriosus, Tetralogie van Fallot, Ventrikel Septum Defect) en chronisch obstructieve longaandoeningen. De rechts-links shunting brengt met zich mee dat zuurstofarm bloed in de arteriële circulatie terecht komt en systemische hypoxemie als gevolg heeft. Polycythemie kan ook het gevolg zijn van een defect waarbij de erythrocyt niet in staat is zuurstof te vervoeren door een aangeboren methemoglobine reductase deficiëntie. Humaan zijn er tevens afwijkingen beschreven waarbij hemoglobine niet in staat is zuurstof te transporteren of af te staan, deze afwijkingen zijn nog niet beschreven bij gezelschapsdieren.

‘Ongewenste’ secundaire polycythemie

Polycythemie kan veroorzaakt worden door nierziekten waarbij een lokale, renale hypoxie optreedt maar ook als paraneoplastisch syndroom waarbij een non-renale tumor EPO produceert. Recent is een casus gerapporteerd van een polycythemische hond waarbij EPO mRNA en eiwit zijn aangetoond in een caecale leiomyosarcoom (RREF).. Aandoeningen van de nieren waarbij polycythemie kan optreden zijn

o.a. amyloidose, PKD, niertumoren en glomerulonefritis. Bij polycythemie als paraneoplastisch syndroom wordt vaak een verhoogde EPO plasma concentratie gemeten en na een geslaagde resectie van de oorzakelijke tumor wordt herstel van een normaal hematocriet gezien.

Pathofysiologie

De klinische symptomen ten gevolge van absolute polycythemie worden veroorzaakt door de verhoogde viscositeit van het bloed en het toegenomen circulerend volume. Hierdoor kan een obstructie van de microcirculatie ontstaan wat kan leiden tot lokale hypoxie en thrombose. De stijging van viscositeit verloopt niet lineair met de stijging van de Ht en wordt pas prominent bij een hematocriet boven de 50% (kat) en 60% (hond). Bij een hematocriet van 70% is de viscositeit verdubbeld. De meeste honden met verschijnselen veroorzaakt door een te hoge Ht worden derhalve, net als Rosa, pas aangeboden wanneer zij een Ht hebben van reeds 70%.

Klinische symptomen absolute polycythemie

De symptomen van relatieve polycythemie zijn van voorbijgaande aard na herstel van het plasmavolume. Toevallen, lethargie, ataxie, tremoren, blindheid en veranderd gedrag zijn vaak de primaire klacht van de eigenaar.

Deze neurologische afwijkingen zijn een gevolg van obstructies in de microcirculatie van de hersenen. Bij het klinisch onderzoek vallen de hyperaemische en soms cyanotische (bij cardiopulmonaire aandoeningen en methemoglobinemie) slijmvliesen op. Ook kunnen bloedingen van slijmvliesen en de oogbol optreden.

Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek kan een aanwijzing geven over de oorzaak van de polycythemie, o.a. bij congenitale hartdefecten, palpabele (nier)tumoren.

Hematologisch bloedonderzoek geeft inzicht in de verhoogde celreeks(en). Een verhoogd aantal reticulocyten in combinatie met polycythemie is passend bij een absolute polycythemie.

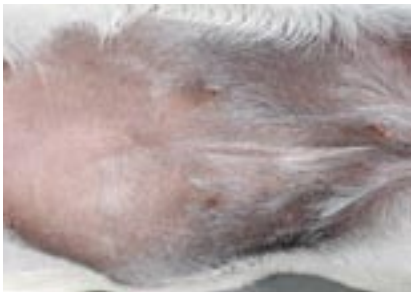
Klinisch chemisch bloedonderzoek en urine-onderzoek kunnen een indicatie zijn voor een renale oorzaak en zijn in ieder geval reden om bijvoorbeeld echografisch onderzoek van de nieren evt in combi met nierbiopsie.

Zoals eerder beschreven is er niet altijd sprake van een verhoging van de EPO spiegel bij een polycythemie. Hoge plasma erythropoëtine spiegels zijn bewijzend voor secundaire polycythemie maar in 50% van de gevallen worden hierbij lage of normale waardes gevonden.

abnormale bevindingen werden gedaan in het circulatie-onderzoek, was er geen reden om een echocardiografie aan te vragen. Bij echografisch onderzoek van het abdomen werden er geen afwijkingen gevonden, hierbij werd met name gelet op de structuur van de nieren en op het voorkomen van tumoreuze processen.

Conclusie

Op basis van de anamnese en het klinische onderzoek is een relatieve polycythemie erg onwaarschijnlijk. Aangezien er geen sprake was van een systemische hypoxie en geen ernstig long- of hartprobleem speelde kan een absolute secundaire polycythemie ook uitgesloten worden. Er werden geen renale afwijkingen of een tumor



gevonden die een "pathologische" erythropoetine (EPO) productie veroorzaken en zo een absolute secundaire polycythemie veroorzaken. Een verhoging van de EPO plasma spiegel wordt door sommige auteurs gezien als een ondersteuning van de hypothese dat er sprake is van een secundaire polycythemie.

In dat geval moet verder gezocht worden naar een oorzaak (bv. zeer kleine EPO producerende tumor waarbij aanvullende beeldvorming nodig is). De EPO plasma spiegel is niet bepaald bij deze patiënt. Omdat er geen oorzaak werd gevonden voor een secundaire polycythemie met aanvullend onderzoek werd de diagnose polycythemie vera gesteld.

Behandeling en verloop

Er is tweemaal een flebotomie, waarbij in het totaal 1000 ml veneus bloed werd afgenomen (raar, maar waar, sommige mensen weten niet wat een flebotomie) uitgevoerd bij Rosa. Vanaf de derde dag, de Ht was toen gedaald van 80% naar 58%, is begonnen met de orale behandeling met hydroxyurea. Twee maanden na het

starten van de behandeling, gaat het goed met Rosa. Ze is weer de "oude" levendige Labrador met een hematocriet van 51%.

Referenties

- Guyton and Hall: "Human physiology and mechanisms of disease", 6th edition, W.B.Saunders Company.
- Giger U: "Polycythemia: is it P.Vera?", ACVIM Forum Proceedings 2003.
- Ettinger and Feldman: "Textbook of veterinary internal medicine", 6th edition, Elsevier Saunders.
- Hasler AH, Giger U: "Serum erythropoietin values in polycythemic cats", J Am Anim Hosp Assoc. 1996 Jul-Aug; 32(4): 294-301.
- Meyer HP, Slappendel RJ, Greydanus-van der Putten SW: "Polycythemia vera in a dog treated by repeated phlebotomies", Vet Q. 1993 Sep; 15(3): 108-11.
- Moore SW, Stepien RL: "Hydroxyurea for treatment of polycythemia secondary to right-to-left shunting patent ductus arteriosus in 4 dogs", J Vet Intern Med. 2001 Jul-Aug; 15(4): 418-21.

Een beenmergbiopsie is ongeschikt om een onderscheid te maken tussen primaire en secundaire polycythemie.

Echografisch onderzoek is geïndiceerd bij vermoeden van een cardiale of renale oorzaak. Splenomegalie is een non-specifieke waarneming die in 10% van de honden en 25% van de katten met primaire polycythemie wordt gevonden.

Röntgenologisch onderzoek van de thorax wordt gedaan bij afwijkingen aan het respiratie-onderzoek.

Het meten van de arteriële bloedgassen kan indicatief zijn indien systemische hypoxie de oorzaak is van de polycythemie (uitzondering zijn de hemoglobinopathieën) echter de verhoogde viscositeit kan de meting negatief beïnvloeden. Een lage zuurstofsaturatie (<80%) suggereert een systemische hypoxie.

Therapie

Relatieve polycythemie wordt behandeld met intraveneuze vloeistoftherapie en door het aanpakken van de onderliggende oorzaak. Flebotomie oftewel aderlaten is vanzelfsprekend gecontraïndiceerd bij deze patiënten. Absolute polycythemie wordt in eerste instantie behandeld met flebotomie. Opvolgende, dagelijkse, flebotomieën zijn vaak noodzakelijk waarbij 10-20 ml bloed/kg lichaamsgewicht

per sessie wordt afgenomen. Bij primaire polycythemie wordt een hematocriet <50% voor de kat en <55% voor de hond beoogd. Bij secundaire polycythemie wordt gestreefd naar waarden van resp. 60 en 70%, waarbij het oplossen van de klinische symptomen voorop staat.



Een hogere hematocriet kan noodzakelijk zijn voor een voldoende zuurstof transport capaciteit zonder dat dit gepaard gaat met problemen ten gevolge van een te hoge viscositeit zoals bij een persisterende ductus arteriosus. Bij het uitvoeren van een flebotomie kan het noodzakelijk zijn de hoeveelheid afgenomen bloed simultaan te vervangen door vloeistoffen echter hierbij moet opgelet worden het vaatbed niet te overvullen daar er bij absolute polycythemie al sprake is van een volledige

expansie van het vaatbed.

Dit kan gepaard gaan met cardiopulmonair falen. Indien mogelijk, moeten nier- en hartziekten worden aangepakt en eventuele EPO producerende tumoren worden verwijderd. Als aderlaten onvoldoende effect heeft, is chemotherapie met hydroxyurea een optie. De beenmergfunctie van de patiënt moet regelmatig gecontroleerd worden o.a. door middel van bloedonderzoek. Bekende bijwerkingen van hydroxyurea zijn cytopenieën t.g.v. beenmergsuppressie, maag-darmklachten en het loslaten van nagels. Interferon alfa wordt humaan ingezet bij polycythemie vera echter er zijn geen onderzoeksresultaten bekend bij dieren. Verder wordt het gebruik van acetylsalicylzuur (aspirine, 1 mg/kg/dag) beschreven echter verminderd risico op thrombosevorming is nooit bewezen. Hogere doses kunnen verhoogde bloedingsneiging veroorzaken.

Prognose

De prognose is afhankelijk van de oorzaak. Er zijn geen exacte gegevens bekend over lange termijn overleving van grote groepen patiënten bij primaire polycythemie maar gevallen met een overleving van meer dan zes jaar, zijn beschreven.

Met dank aan:

Dr. Christine Piek, Specialist Interne Geneeskunde Gezelschapsdieren, afdeling Hematologie