

# Protein-losing enteropathy bij de Rottweiler

M. Dijkstra<sup>I</sup>, J.S. Kraus<sup>II</sup>, J.T. Bosje<sup>III</sup> and E. den Hertog<sup>III, IV</sup>

.....

Tijdschr Diergeneeskd 2010; 406-412

Oorspronkelijk artikel

## SAMENVATTING

Het doel van dit onderzoek is een beschrijving te geven van de klinische verschijnselen, histopathologische bevindingen en de resultaten van de behandeling van een niet eerder bij de Rottweiler beschreven syndroom.

Hiertoe is een retrospectief onderzoek uitgevoerd bij zeventien Rottweilers met protein-losing enteropathy (PLE). De volgende gegevens zijn verzameld: geslacht, leeftijd, verschijnselen, histopathologische diagnose, en resultaat van de behandeling. Om de ernst van de ziekte te beschrijven, is gebruikgemaakt van de canine inflammatory bowel disease activity index (CIBDAI)-score. De endoscopisch genomen darmbiopten werden beoordeeld volgens de nieuwe richtlijnen van de World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) gastrointestinal standardization group.

Uit het onderzoek bleek dat waterige diarree voorkwam bij alle en vermageren bij vrijwel alle honden met dit ziektebeeld. Alle honden met PLE in deze groep hadden veranderingen die passen bij een vorm van inflammatoire bowel disease (IBD), waarbij sommige honden een secundaire infectie hadden met *Giardia* of *Cyrclomyces guttulatus*. In 59 procent van de gevallen was de CIBDAI-score 9 of meer, wat overeenkomt met een ernstig ziektebeeld. Histopathologisch bleek het te gaan om lymfoplasmacellulaire enteritis met in 82 procent van de gevallen lymfangiectasie en in 59 procent eosinofiele ontstekingsinfiltraten. 65 procent van de honden overleed of werd geëuthanaseerd vanwege de darmziekte. De mediane overleving van deze aandoening bedroeg vijf maanden en de éénjaarsoverleving was 47 procent. Na behandeling, bestaande uit immunosuppressie en dieetmaatregelen, werd 41 procent van de honden klachtenvrij, maar sommige kregen een recidief (mediane ziektevrije periode 21 maanden).

Onze conclusie is dat de dierenarts bij Rottweilers die worden aangeboden met diarree en vermageren, rekening

I Dierenarts, opleiding tot specialist interne geneeskunde der gezelschapsdieren afgerond (nog geen registratie in specialistenregister), werkzaam bij: Medisch Centrum voor Dieren, afdeling interne geneeskunde, Weesperzijde 147, 1091 ET Amsterdam.

II Dierenarts, specialist veterinaire pathologie. Vetipath, Veterinaire Pathologie van gezelschapsdieren, Postbus 5061, 6802 EB Arnhem.

III Dierenarts, specialist interne geneeskunde der gezelschapsdieren, werkzaam bij: Medisch Centrum voor Dieren.

IV Corresponderend auteur: E. den Hertog, Weesperzijde 147, 1091 ET Amsterdam, internist@mcvoordieren.nl.

Een samenvatting van dit onderzoek is gepubliceerd als posterpresentatie tijdens het ECVIM-congres, september 2009, Porto (Portugal) (10).

## AFKORTINGEN

CIBDAI: canine inflammatory bowel disease activity index

EE: eosinofiele enteritis

IBD: inflammatory bowel disease

IL: intestinale lymfangiectasie

PLE: protein-losing enteropathy

WSAVA: World Small Animal Veterinary Association

moet houden met de mogelijkheid van een ernstige PLE met een slechte prognose. Juist omdat de prognose niet gunstig is, is het belangrijk dergelijke patiënten systematisch te onderzoeken en niet alleen symptomatisch te behandelen tegen de diarree. Als er op tijd gedegen onderzoek plaatsvindt, kan men zo snel mogelijk een adequate behandeling instellen en kunnen complicaties mogelijk worden voorkomen.

## SUMMARY

### **Protein-losing enteropathy in Rottweilers**

*Objectives: To describe the signs, histopathological features, and treatment outcome of a not previously described protein-losing enteropathy (PLE) in Rottweiler dogs.*

*Methods: A retrospective study involving 17 Rottweilers referred for PLE. Data on sex, age, presenting signs, histopathological diagnosis, and treatment outcome were collected. The canine inflammatory bowel disease activity index (CIBDAI) score was calculated, to quantify disease severity. Endoscopic intestinal biopsies were evaluated according to the guidelines of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) gastrointestinal standardization group.*

*Results: Presenting signs were watery diarrhoea and weight loss. In all dogs with PLE in this study, the abnormalities found were consistent with a form of inflammatory bowel disease. Some of the dogs had a secondary infection with *Giardia* or *Cyrclomyces guttulatus*. In 10 dogs (59%) the CIBDAI score was 9 or higher, indicative of severe disease. Histopathological findings revealed lymphoplasmacellular enteritis, with lymphangiectasia in 14 (82%) dogs and eosinophil infiltration in 10 (59%) dogs. Eleven (65%) dogs were euthanized or died because of the intestinal disease. Kaplan–Meier analysis revealed a median survival time of 5 months, with a 1-year survival rate of 47%. Seven (41%) dogs were disease-free after treatment with immunosuppressants and dietary measures, but some relapsed (median disease-free interval 21 months). **Clinical Significance:** In Rottweilers presenting with chronic diarrhoea and weight loss, clinicians should consider the presence of severe PLE, which has a poor prognosis.*

## INLEIDING

Protein-losing enteropathy (PLE) is een syndroom, waarbij de lekkage van eiwit naar het darmlumen groter is dan de resorptiecapaciteit van de darm en de eiwitsynthese. PLE

wordt meestal gediagnosticeerd doordat een hond met diarree bij bloedonderzoek een laag totaal eiwitgehalte blijkt te hebben ten gevolge van zowel een laag albumine- als een laag globulinegehalte. Er is een verdenking op PLE als er sprake is van hypoalbuminemie zonder proteinurie, leverfalen of ander eiwitverlies (bloedverlies, ernstige huidlaesies, vasculitis). PLE is een omschrijving van een syndroom dat door verschillende ziektes kan worden veroorzaakt. Gastrointestinaal eiwitverlies wordt gezien bij intestinale lymfangiectasie (IL), inflammatory bowel disease (IBD), neoplasie, ulceratie, invaginatie, endoparasieten, bepaalde darminfecties en hypoadrenocorticisme. Bloedonderzoek, urineonderzoek, ontlastingonderzoek en diagnostische beeldvorming zijn vaak nodig om de oorzaak van PLE vast te stellen. Uiteindelijk wordt de diagnose gesteld door histologisch onderzoek van meerdere endoscopisch of chirurgisch genomen darmbiopten (22, 30, 32, 34).

Histopathologisch wordt in sommige gevallen van PLE neoplasie waargenomen, maar vaker vindt men een bepaald type ontsteking en/of lymfangiectasie (30, 34). Darmziekten waarbij histopathologisch een ontstekingsinfiltraat in de darm wordt gezien, staan bekend als IBD. Men spreekt van IBD als alle bekende oorzaken van een ontstekingsinfiltraat (zoals een vreemd voorwerp, parasieten, infecties en nierfalen) zijn uitgesloten en het infiltraat dus 'idiopathisch' is. Er zijn verschillende types IBD, die over het algemeen worden omschreven naar de ernst, het type en de lokalisatie van het ontstekingsinfiltraat (7, 13). In het verleden zijn verschillende termen gebruikt voor dezelfde ziekte. Pathologen zijn het ook niet

altijd eens over welk biopt afwijkend is en in welke mate (37). Onlangs heeft de World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) gastrointestinaal standardization group richtlijnen geformuleerd aan de hand waarvan endoscopische darmbiopten bij de hond op een gestandaardiseerde manier kunnen worden beoordeeld (9). Ook het beschrijven van de ernst van een darmziekte is subjectief. De laatste tijd heeft men verschillende score-systemen ontwikkeld om de ernst van IBD bij de hond te omschrijven. Eén hiervan is de Canine Inflammatory Bowel Disease Index (CIBDAI)-score, die een betrouwbare methode is gebleken (16, 17). Deze recente ontwikkelingen bieden de mogelijkheid darmziekten bij de hond met objectieve criteria te omschrijven.

Rottweilers behoren tot de rassen met een verhoogd risico op PLE (30, 34). Uit de literatuur is bekend dat eosinofiele enteritis (EE) relatief veel wordt gezien in Rottweilers (35). In Nederland is de klinische ervaring dat bij histopathologisch onderzoek van de darmbiopten van Rottweilers met PLE relatief vaak eosinofielen en lymfangiectasie worden gevonden en dat de ziekte moeilijk te behandelen is. Er is echter geen publicatie die dit ziektebeeld in de Rottweiler beschrijft.

Deze studie had als doel de PLE te beschrijven bij de Rottweiler, omdat deze darmziekte klinisch erg belangrijk is voor de practicus. Er is een retrospectief onderzoek uitgevoerd onder Rottweilers met PLE die bij ons waren aangeboden voor verdere diagnostiek en behandeling. De ernst van de klinische verschijnselen en de histopathologische bevindingen zijn gepresenteerd met behulp van de nieuwe, internationaal erkende, gestandaardiseerde methoden.

Criteria	Score		Aantal Rottweilers (totaal 17)
Gedrag, activiteit	0	Normaal	6
	1	Beetje slomer dan anders	0
	2	Matig slome/zieke indruk	2
	3	Erg zieke of slome indruk	9
Eetlust	0	Normaal	9
	1	Gering verminderd	1
	2	Matig verminderd	1
	3	Ernstig verminderd	6
Braken	0	Niet	14
	1	Mild (1 episode/week)	1
	2	Matig (2-3 episodes/week)	1
	3	Ernstig (> 3 episodes/week)	1
Faecesconsistentie	0	Normaal	0
	1	Enigszins zachte faeces of bloed en/of slijm bij de ontlasting	0
	2	Erg zachte ontlasting	0
	3	Waterige diarree	17
Defaecatie frequentie	0	Normaal	2
	1	Enigszins toegenomen (2-3 keer/dag)	3
	2	Matig toegenomen (4-5 keer/dag)	2
	3	Ernstig toegenomen (> 5 keer/dag)	10
Gewichtsverlies	0	Geen	2
	1	Mild (<5% verlies)	4
	2	Matig (5-10% verlies)	1
	3	Ernstig (> 10% verlies)	10
<b>CIBDAI total score</b>	<b>0-3</b>	<b>Geen klinisch significante ziekte</b>	<b>0</b>
	<b>4-5</b>	<b>Milde IBD</b>	<b>3</b>
	<b>6-8</b>	<b>Matig ernstige IBD</b>	<b>2</b>
	<b>9 of hoger</b>	<b>Ernstige IBD</b>	<b>12</b>

Tabel 1. Verschijnselen bij zeventien Rottweilers met PLE, gescoord volgens de Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) (16).

	normaal	mild	matig	ernstig
Villusatrofie	5	8	4	0
Epitheliale beschadiging	4	12	1	0
Crypteverwijding	14	1	0	0
Verwijde lymfvaten	3	9	5	0
Mucosale fibrose	11	5	0	0
Intraepitheliale lymfocyten	6	7	4	0
Lamina propria lymfocyten/plasmacellen	0	9	7	1
Lamina propria eosinofielen	7	5	3	2
Lamina propria neutrofielen	14	3	0	0
Oedeem	10	5	2	0

Tabel 2. Histopathologische bevindingen bij zeventien Rottweilers met PLE, beoordeeld volgens richtlijnen van de WSAVA gastrointestinal standardization group (9).

#### MATERIAAL EN METHODEN

In dit retrospectief onderzoek werden alle Rottweilers opgenomen die tussen januari 2003 en augustus 2008 met PLE werden aangeboden bij het Medisch Centrum voor Dieren, afdeling interne geneeskunde. Inclusiecriteria waren dat het totaal eiwit en albuminegehalte in het bloed verlaagd waren en dat via de anamnese (diarree) of via nader onderzoek (uitsluiten eiwitverlies via de nieren en verminderde aanmaak door de lever) aannemelijk kon worden gemaakt dat het eiwitverlies plaatsvond via de darmen. Uitgesloten werden Rottweilers waarbij het eiwitgehalte niet bepaald werd of niet bekend was, honden waarvan de bipten niet beschikbaar waren voor herevaluatie en honden waarvan de eigenaren niet bereikbaar waren voor 'follow-up'. Van de Rottweilers met PLE werden uit de patiëntenstatus en door een telefonisch interview met de eigenaar de volgende gegevens verzameld: geslacht, leeftijd, symptomen, de histopathologische diagnose, de geadviseerde behandeling en het resultaat van de behandeling. De CIBDAI-score werd berekend (16) (zie tabel 1) om de ernst van de darmziekte te kwantificeren. Van een deel van de honden werd het totaal eiwit en albuminegehalte al bepaald door de verwijzend dierenarts. In onze kliniek ingesteld bloed- en ontlastingonderzoek werd gedaan bij een gecertificeerd commercieel laboratorium<sup>1</sup>. Endoscopie van maag en dunne darm (proximale deel duodenum) werd uitgevoerd met flexibele video-endoscopieapparatuur<sup>2</sup> onder algehele anesthesie. De endoscopisch genomen dunne darmbipten werden door één van de auteurs (Kraus) histopathologisch onderzocht en allemaal opnieuw beoordeeld volgens de recent verschenen richtlijnen van de WSAVA standaardisatiegroep (9).

De honden werden behandeld volgens de in handboeken geadviseerde therapie (30, 34). In alle gevallen werd een immuunsuppressieve behandeling ingesteld met prednisolon (1 dd 1 mg/kg PO), soms aangevuld met chlorambucil (25 mg/m<sup>2</sup> eens per 3 weken)<sup>3</sup>. De eigenaar kreeg het advies het dieet aan te passen naar een goed verteerbaar dieet met een laag vetgehalte, aangevuld met

extra biologisch kwalitatief hoogwaardig eiwit. Soms werd supplementie met middenlange ketenvetzuren (MCT)-olie geadviseerd. Indien geïndiceerd, werd ook een behandeling ingesteld met fenbendazol (13) of nystatine (14) en werd cobalaminesuppletie (13) (hydroxocobalamine 1000 microgram/2 ml, 2 ml 1x/week i.m. gedurende zes opeenvolgende weken) toegepast. Bij de honden die na behandeling klachtenvrij werden (CIBDAI-score 0-3), keken we of de klinische verschijnselen vóór de behandeling (CIBDAI-score) en de pathologische bevindingen in de bipten verschilden van de overige honden.

#### RESULTATEN

In de periode van januari 2003 tot en met augustus 2008 zagen we 27 Rottweilers met PLE. Van acht honden was de eigenaar niet te bereiken voor 'follow-up' en van twee honden waren de darmbipten niet beschikbaar voor herevaluatie. Zeventien Rottweilers met PLE werden toegelaten tot de studie, waarvan twaalf reuen en vijf teven. De gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose was zeven jaar ('range': 3-10 jaar). De gemiddelde en mediane CIBDAI-score was elf ('range': 4-17), wat overeenkomt met een ernstige vorm van IBD. De meest opvallende verschijnselen waren waterige diarree en vermageren. Andere in de anamnese genoemde of bij het lichamelijk onderzoek opgemerkte symptomen waren ascites (bij drie honden), polydipsie, luide borborygmi, flatulentie, boeren, misselijkheid en perifeer oedeem.

De mediaan van het totaal eiwitgehalte in het serum van de 8 honden waarvan het bloedonderzoek door ons werd ingezet, was 36 gram per liter (g/l) (spreiding 28-46 g/l, referentiewaarden 53-77 g/l). De mediaan van de serum-albumineconcentratie bedroeg 16,5 g/l (spreiding 9-26 g/l, referentie 32-47 g/l). Bij negen honden werd het bloedonderzoek naar totaal eiwitgehalte en/of albumine niet gedaan in een door onze kliniek afgenomen bloedmonster. Deze waarden waren al bepaald door de verwijzend dierenarts. Ook bij deze negen honden lagen de serum totaal eiwit- en albumineconcentraties onder de referentiewaarden, maar zij werden vanwege verschillen in bepalingmethoden niet meegenomen in de berekening van de mediane waarden.

De histopathologische bevindingen zijn samengevat in tabel 2. Bij twee honden konden crypteveranderingen niet worden beoordeeld en bij één daarvan kon ook geen

1. Vet Med Labor GmbH, division of IDEXX Laboratories, Mörikestrasse 28/3, 71636 Ludwigsburg, Duitsland.
2. Endotechniek BV, Jolweg 21, 1435 KR Rijsenhout.
3. Leukeran®, GlaxoSmithKline BV, Zeist.

uitspraak worden gedaan over mucosale fibrose, omdat de biopten te oppervlakkig of gedeeltelijk te oppervlakkig waren volgens de richtlijnen van de standaardisatiegroep (9). In alle gevallen was de uiteindelijke diagnose in de zeventien Rottweilers met PLE lymfoplasmacellulaire enteritis (100%), met in veertien honden IL (82%), en in tien honden EE (59%). Drie honden hadden een infectie met *Giardia* en vier honden waren besmet met gisten (*Cyniclomyces guttulatus*).

Van de zeventien Rottweilers waren ten tijde van de laatste 'follow-up' nog slechts vier in leven. Elf van de zeventien honden (65%) gingen dood of werden geëuthanaseerd om redenen die het meest waarschijnlijk te relateren waren aan de enteropathie. Overigens gebeurde dat bij vier van deze elf honden pas nadat de hond een tijd klachtenvrij of volgens de eigenaar redelijk klachtenvrij was geweest. Eén van de elf honden werd pas drie jaar na de diagnose geëuthanaseerd. Deze hond reageerde in eerste instantie uitstekend op de behandeling, maar kreeg drie jaar later een onbehandelbaar recidief. Berekend volgens de Kaplan Meijer-curve is de 50 procent overleving 5 maanden en leefde na een jaar nog 47 procent. Zeven van de zeventien honden (41%) werden aanvankelijk volledig klachtenvrij. De ziektevrije periode in deze zeven honden (tijd vanaf diagnose tot tijdstip van recidief of tijdstip van laatste follow-up) verschilde van 1 tot 36 maanden (mediaan: 21 maanden). De mediane en gemiddelde CIBDAI-score van de honden die goed reageerden op de behandeling, was voor de behandeling slechter dan bij de andere honden (CIBDAI-score 11, respectievelijk 10). Deze zeven goed reagerende honden hadden na behandeling een CIBDAI-score van 0 tot 3 (klinisch niet significant ziek), terwijl voor behandeling er zes ernstig ziek waren (CIBDAI-score 9 of hoger) en één matig ernstig (CIBDAI-score 8). Op basis van deze studie en de relatief kleine onderzoekspopulatie kan niet worden vastgesteld of het verschil in de CIBDAI-score significant is. Verder onderzoek is nodig om de betekenis van het verschil in CIBDAI-score in relatie tot het succes van de therapie te beoordelen.

Drie van de zeven van de (tijdelijk) klachtenvrije honden hadden eosinofielen in de lamina propria (43% versus 70% in de andere honden) en alle zeven hadden IL (100%, versus 70% in de andere honden). Bij een van de honden die goed reageerden op de behandeling, werd naast prednisolon ook chlorambucil gebruikt als immuunsuppressivum.

#### DISCUSSIE

Deze studie beschrijft PLE in Rottweilers met een ernstig ziektebeeld gezien de CIBDAI-score, en een slechte prog-

nose. De histopathologische kenmerken van deze ziekte omvatten een milde tot ernstige lymfoplasmacellulaire enteritis met in 82 procent van de gevallen IL en in 59 procent van de gevallen milde tot ernstige infiltratie van eosinofielen in de lamina propria.

Er zijn verschillende methodes waarmee aannemelijk kan worden gemaakt dat hypoalbuminemie wordt veroorzaakt door intestinaal eiwitverlies (4, 25, 29, 31, 34). In deze studie is in geen van de gevallen gebruikgemaakt van een test om eiwitverlies via de darm aan te tonen.

Omdat in deze studie de honden in alle gevallen ernstige diarree hadden, was het al heel waarschijnlijk dat de oorzaak van het eiwitverlies in de darmen lag. In deze studie zijn door anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek op alkalische fosfatase en galzuren, echografisch onderzoek van de lever, en/of eiwit/kreatinineratiobepaling in de urine andere oorzaken van hypoalbuminemie uitgesloten.

De diagnose IBD was gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek, resultaten van bloedonderzoek, ontlastingsonderzoek en histopathologie van endoscopische biopten. Alhoewel het endoscopisch alleen mogelijk is biopten te nemen van het proximale duodenum, moet het letsel gegeneraliseerd in de dunne darm voorkomen, wil er sprake zijn van niet compenseerbaar en significant eiwitverlies. Infecties kunnen een oorzaak zijn van een ontstekingsinfiltraat in de darm en in dat geval spreekt men niet van IBD. Bij vier honden werd de gist *Cyniclomyces* gevonden. De klinische betekenis van deze gist bij honden met diarree is niet geheel duidelijk (14), maar het is niet waarschijnlijk dat deze gist de primaire oorzaak was van de IBD. Drie honden waren positief voor *Giardia*. *Giardia* kan een oorzaak zijn van PLE, maar werd in deze studie beschouwd als secundair aan de IBD omdat antiparasitaire behandeling niet leidde tot verbetering en omdat de ziekte te ernstig leek om alleen door *Giardia* verklaard te worden. In deze studie vonden we in geen van de Rottweilers maligne lymfoom of lipogranulomateuze lymfangitis, terwijl dit wel notoire oorzaken zijn van PLE. Voor deze diagnoses zijn chirurgische (zogenaamde 'full thickness') biopten echter betrouwbaarder en het voorkomen van deze ziektes in onze studie kan op grond van de endoscopie niet volledig worden uitgesloten (19, 21, 27, 36). Het nemen van 'full thickness'-biopten bij honden met hypoalbuminemia geeft een groter risico op darmnaadlekage, slechte wondgenezing en thrombo-embolie na chirurgie (34). Er zijn daarom geen chirurgische biopten genomen.

Mucoïde cysten in de crypten, zoals wel beschreven zijn in honden met PLE (39), zijn in onze studie niet

Uitkomst	Aantal Rottweilers	Euthanasie of dood door darmziekte	Euthanasie, om andere reden dan darmziekte	In leven ten tijde van laatste follow-up
Geen therapie ingesteld	1	1	0	0
Geen klinische verbetering ondanks therapie	6	6	0	0
Enige verbetering, maar niet klachtenvrij	3	2	0	1
Klachtenvrij (geweest) na behandeling	7	2	2	3

Tabel 3. Ziekteverloop in zeventien Rottweilers met PLE.

gevonden. In deze studie waren in twee gevallen de biopten te oppervlakkig om crypteveranderingen en/of mucosale fibrose goed te kunnen beoordelen. De veranderingen zouden dus ernstiger kunnen zijn dan deze oppervlakkige biopten laten zien. De kwaliteit van de endoscopisch verkregen biopten heeft een groot effect op de sensitiviteit voor het identificeren van darmlesies bij de hond (38). In drie andere gevallen waren de biopten volgens de richtlijnen van de WSAVA gastrointestinal standardization group (9) te oppervlakkig of gedeeltelijk te oppervlakkig, maar konden desondanks de biopten toch op alle onderdelen worden beoordeeld. Dit is één van de eerste studies die gebruik maakt van deze richtlijnen. Hierdoor is het moeilijk dit onderzoek te vergelijken met andere studies waarbij men monsters niet heeft beoordeeld volgens de richtlijnen van de WSAVA.

In onze studie bleek 59 procent van de Rottweilers met PLE EE te hebben. In een studie onder 80 honden met IBD was dit 45 procent (8). Dat EE bij Rottweilers meer voorkomt dan bij andere rassen was al eerder beschreven (35). Er zijn verschillende ziektes bekend waarbij sprake is van een eosinofiel infiltraat in een bepaald orgaan. Bij de Rottweiler komen eosinofilie en bepaalde eosinofiele ziektes vaker voor dan bij andere rassen. De rol van de eosinofielen in deze eosinofiele ziektes blijft onduidelijk. Het kan zijn dat Rottweilers een afwijkende eosinofiele functie hebben, maar het is ook mogelijk dat de eosinofielen bij de Rottweiler bij elke (normale of pathologische) immuunrespons prominenter aanwezig zijn dan bij andere honden (2, 23). De aantallen waren in ons onderzoek te klein voor harde conclusies, maar het is opmerkelijk dat de honden die aanvankelijk goed reageerden op de behandeling, minder vaak eosinofiele infiltraten hadden dan de andere honden (43% versus 70%). Dit suggereert dat bij de Rottweiler het voorkomen van een eosinofiel infiltraat in de lamina propria de prognose ongunstig beïnvloedt.

IL kan primair zijn, maar ook secundair aan stuwings van de lymfeafvoer door allerlei oorzaken (11, 15, 27). Er zijn weinig studies waarin wordt beschreven hoe vaak IL voorkomt bij honden met gastrointestinale problemen (19, 35). In een onderzoek onder 64 honden met chronische maagdarmproblemen bleek er in 59 procent van de gevallen sprake te zijn van IL en mucosaal oedeem in 'full thickness'-biopten (19). In ons onderzoek bleek 82 procent van de Rottweilers met PLE IL te hebben. Er zijn wel verschillende 'case reports' en kleine reviewartikelen over IL en lipogranulomateuze lymfangitis. Ontstekingsinfiltraten worden vaak gezien bij honden met IL, waardoor men ervan uitgaat dat het eigenlijke probleem een vorm van IBD is. De genoemde behandelingen bij IL zijn immunosuppressieve medicijnen en dieetmaatregelen (3, 5, 12, 18, 20, 21, 24, 27, 33, 36). Uit ons onderzoek bleek niet dat IL bijdroeg aan een slechte prognose: de honden die goed reageerden op de behandeling hadden allemaal IL, tegen 70 procent van de overige honden. Of IL het gevolg is van IBD of dat de verwijding van de lymfvaten het primaire probleem is (en secundair een ontstekingsin-

filtraat oproept) blijft onduidelijk.

In ons onderzoek bleek 65 procent van de honden vroeg of laat dood te gaan of te worden geëuthanaseerd vanwege de darmziekte. Er zijn geen gegevens over de resultaten van de behandeling van PLE in andere rassen in onze kliniek. In andere 'follow-up'-studies naar honden met IBD moest 13 procent (8) respectievelijk 18 procent (1) worden geëuthanaseerd vanwege therapieresistente IBD. De slechte prognose was deels te verwachten. We weten immers dat hypoalbuminemie (<20 g/l, ref. 32-47 g/l) en een hoge CIBDAI-score prognostisch ongunstige factoren zijn bij honden met IBD (1, 8). Er is dan ook al eerder gesuggereerd bij het vaststellen van de ernst van IBD behalve de CIBDAI-score ook de histologische score en serumalbumineconcentratie mee te nemen (28). Wat opviel, was dat binnen de groep Rottweilers met een laag albumine en een hoge CIBDAI-score, en dus een te verwachten slechte prognose, juist de honden met een hogere CIBDAI-score langduriger klachtenvrij waren dan die met minder ernstige klachten. De slechte prognose van deze ziekte in Rottweilers hoeft geen reden te zijn om geen behandeling te proberen: 41 procent van de honden werd klachtenvrij gedurende een mediane periode van 21 maanden.

Toch blijft 65 procent sterfte of euthanasie door de darmziekte een indrukwekkend percentage. Dit is ons inziens niet toe te schrijven aan een suboptimale behandeling in onze kliniek. De behandeling was, gezien het retrospectieve karakter van deze studie, niet gestandaardiseerd. De behandeling met immuunsuppressiva, inclusief in een enkel geval cytostatica, en dieetmaatregelen was zoveel mogelijk volgens de laatste inzichten en de tekstboeken (30, 34, 40). Maar het is bijvoorbeeld niet duidelijk of hypocobalaminemie, een andere bekende prognostische ongunstige factor (1), heeft bijgedragen aan de slechte resultaten. We zijn pas de laatste jaren routinematig cobalamine gaan meten en indien nodig supplementeren. Ook gebruiken we de laatste jaren bij de behandeling van IBD steeds meer antibiotica zoals tylosine en metronidazol en is dat bij de honden in deze studie niet vaak gebruikt. Het effect van antibiotica bij IBD is overigens dubieus (28), maar metronidazol werkt behalve antibacterieel ook immuunmodulerend. Ook gaan we tegenwoordig steeds vaker over op antiparasitaire behandeling (metronidazol 25 mg/kg 2dd per os gedurende 5 dagen of fenbendazol 50 mg/kg 1dd per os gedurende 3 dagen), ook bij honden met een negatieve uitslag van het faecesonderzoek, aangezien vals-negatieve uitslagen van Giardia niet zijn uit te sluiten en deze infectie kan bijdragen aan de symptomen. Tevens is verder onderzoek nodig om vast te stellen of calcium- en magnesiumsuppletie een positief effect heeft bij Rottweilers met PLE. Het is namelijk bekend dat honden met PLE hypomagnesemie en hypocalcemie kunnen hebben (6, 18, 26).

Het feit dat nog onvoldoende duidelijk is hoe deze aandoening het beste kan worden behandeld, heeft ook bijgedragen aan de slechte prognose. Het is belangrijk de patiënt met PLE systematisch op te werken, om te komen tot een klinisch goed te onderbouwen behandelings-

protocol.

Als conclusie kunnen we stellen dat PLE bij Rottweilers wordt veroorzaakt door een ernstige vorm van IBD met een slechte prognose. De verschijnselen zijn waterige diarree en vermageren. Kwantificering van de ernst van de ziekte door middel van de CIBDAI-score laat zien dat de symptomen in 59 procent ernstig zijn te noemen. Histopathologisch wordt deze ziekte bij Rottweilers gekenmerkt door een milde tot ernstige lymfoplasmacellulaire enteritis, met in 59 procent van de gevallen een milde tot ernstige infiltratie met eosinofielen in de lamina propria. Villusatrofie en epitheelbeschadigingen waren over het algemeen mild. Lymfangiectasie werd gezien bij 82 procent van de honden (53 procent mild, 29 procent matig ernstig). Eosinofiele infiltratie zou een prognostisch ongunstige factor kunnen zijn. De auteurs pleiten voor het gebruik van gestandaardiseerde scoringsystemen, zoals de CIBDAI-score, om de ernst van een ziektebeeld te evalueren. Ook raden wij sterk aan de richtlijnen van de WSAVA gastrointestinal standardization group te gebruiken voor het beschrijven van maagdarmpjes bij de hond. Op deze manier is het beter mogelijk onderzoeken onderling te vergelijken. Bovendien kan, als meer collega's met de richtlijnen werken, het beoordelingsschema in de toekomst nog worden geperfectioneerd, naar aanleiding van commentaar van pathologen en klinici.

#### LITERATUUR

- Allenspach K, Wieland B, Gröne A and Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 700-708.
- Bennett PF, Allan FJ, Guilford WG, Julian AF and Johnston CG. Idiopathic eosinophilic meningoencephalitis in rottweiler dogs: three cases (1992-1997). *Aust Vet J* 1997; 75: 786-789.
- Berghoff N, Ruaux CG, Steiner JM and Williams DA. Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compendium on Continuing Education for the practicing Veterinarian* 2007; 29: 456-470.
- Berry CR, Guilford WG, Koblik PD, Hornof PH and Fischer P. Scintigraphic evaluation of four dogs with protein-losing enteropathy using <sup>111</sup>In indium labeled transferrin. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 1997; 38: 221-225.
- Brooks TA. Case study in canine intestinal lymphangiectasia. *Can Vet J* 2005; 46: 1138-1142.
- Bush WW, Kimmel SE, Wosar MA and Jackson MW. Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1732-1734, 1708.
- Cave NJ. Chronic inflammatory bowel disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. *N Z Vet J* 2003; 51: 262-274.
- Craven M, Simpson JW, Ridyard AE and Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract* 2004; 45: 336-342.
- Day MJ, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A, Minami T, Willard M and Washabau R. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: A report from the World Small Animal Veterinary Association gastrointestinal standardization group. *J of Comp Pathol* 2008; 138: S1-S43.
- Den Hertog E, Kraus JS and Bosje JT. Protein Losing Enteropathy in the Rottweiler. Abstract in: 19th ECVIM-CA congress proceedings (Mandigers PJJ, and German AJ, editors), 2009; 250.
- Fossum TW, Sherding RG, Zack PM, Birchard SJ and Smeak DD. Intestinal lymphangiectasia associated with chylothorax in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 61-64.
- Gerhardt A. Case Report. Yorkshire terrier, female, six years old. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere/Heimtiere* 1997; 25: 625-626, 657-658.
- Hall EJ and German AJ. Inflammatory Bowel Disease. In: Steiner JM, ed. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Germany: Schlütersche, 2008; 312-329.
- Houwens DJ en Blankenstein D. *Cyniclomycetes guttulatus* en diarree bij honden. *Tijdschr Diergeneeskd* 2001; 126 (14-15): 502.
- Ishida O, Tamura K, Uchida H and Kuroda C. Lymphographic studies on protein-losing enteropathy. *Lymphology* 1979; 12: 26-28.
- Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ and Evans R. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 291-297.
- Jergens AE. Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 437-445.
- Kimmel SE, Waddell LS and Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 17: 703-706.
- Kleinschmidt S, Meneses F, Nolte I and Hewicker-Trautwen M. Retrospective study on the diagnostic value of full thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. *Vet Pathol* 2006; 43: 1000-1003.
- Kleint M. Intestinal lymphangiectasia in the dog. A literature review with a case history. *Tierärztl Prax* 1994; 22: 165-171.
- Kull PA, Hess RS, Craig LE, Saunders HM and Washabau RJ. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 197-202.
- Langlais-Burgess L, Lumsden JH and Mackin A. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminaemia in dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 307-311.
- Lilliehöök I and Tvedten H. Investigation of hypereosinophilia and potential treatments. *The Veterinary clinics of North America. Small Anim Pract* 2003; 33: 1359-1378, viii.
- Malo D et Gosselin Y et Papageorges M. Entéropathie, avec perte de protéines, secondaire à une lymphangiectasie intestinale, chez trois chiens. *Can Vet J* 1982; 23: 129-131.
- Melgarejo T, Willimas DA and Griffith G. Isolation and characterization of alpha 1-protease inhibitor from canine plasma. *Am J Vet Res* 1996; 57: 258-263.
- Mellanby RJ, Mellor PJ, Roulois A, Baines EA, Mee AP, Berry JL and Herrtage ME. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 345-351.
- Meschter CL, Rakich PM and Tyler DE. Intestinal lymphangiectasia with lipogranulomatous lymphangitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 427-430.
- Münster M, Hörauf A and Bilzer T. Assessment of disease severity and outcome of dietary, antibiotic, and immunosuppressive interventions by use of the canine ibd activity index in 21 dogs with chronic inflammatory bowel disease. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 2006; 119: 493-505.
- Murphy KF, German AJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA and Hall EJ. Fecal alpha1-proteinase inhibitor concentration in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Vet Clin Pathol* 2003; 32: 67-72.
- Peterson PB and Willard MD. Protein-losing enteropathies. *The Veterinary clinics of North America. Small Anim Pract* 2003; 33: 1061-1082.
- Ruaux CG, Seiner JM and Williams DA. Protein-losing enteropathy in dogs is associated with decreased fecal proteolytic activity. *Vet Clin Pathol* 2004; 33: 20-22.
- Rychlik A, Nieradka R, Kander M, Depta A, Nowicki M and Sarti K. Usefulness of endoscopic examination for the diagnosis of inflammatory bowel disease in the dog. *Pol J Vet Sci* 2007; 10: 113-118.
- Suter MM, Palmer DG and Schenk H. Primary intestinal lymphangiectasia in three dogs: a morphological and immunopathological investigation. *Vet Pathol* 1985; 22: 123-130.
- Vaden SL. Protein-losing enteropathies. In: J.M. Steiner ed. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Germany: Schlütersche, 2008: 207-210.
- Van der Gaag I and Happé RP. The histological appearance of peroral

- small intestinal biopsies in clinically healthy dogs and dogs with chronic diarrhea. *Zentralbl Veterinärmed [A]* 1990; 37: 401-416.
36. Van Kruiningen HJ, Lees GE, Hayden DW, Meuten DJ and Rogers WA. Lipogranulomatous lymphangitis in canine intestinal lymphangiectasia. *Vet Pathol* 1984; 21: 377-383.
37. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, Leib MS, McCracken MD, DeNovo RC, Helman RG, Slater MR and Harbison, JL. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220 (8): 1177-1182.
38. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, Gualtieri M, Olivero D, Lecoindre P, Twedt DC, Collett MG, Day MJ, Hall EJ, Jergens AE, Simpson JW, Else RW and Washabau RJ. Effect of Sample Quality on the Sensitivity of Endoscopic Biopsy for Detecting gastric and Duodenal Lesions in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1084-1089.
39. Willard MD, Zenger E and Mansell JL. Protein-losing enteropathy associated with cystic mucoid changes in the intestinal crypts of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 187-191.
40. Yuki M, Sugimoto N, Takahashi K, Otsuka H, Nishii N, Suzuki K, Tamagami T and Ito H. A case of protein-losing enteropathy treated with methotrexate in a dog. *J Vet Med Sci* 2006; 68: 397-399.

Artikel ingediend: 28 december 2008.

Artikel geaccepteerd: 8 april 2010.

---