

## Patroonalopecia ten gevolge van cysteuze ovaria bij een bouvier

### *Pattern alopecia due to cystic ovaries in a Flemish cattle dog*

S.Vandenabeele, B. Van Goethem, H. de Rooster

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

s.vandenabeele@ugent.be

#### SAMENVATTING

Een 9 jaar oude, gesteriliseerde, vrouwelijke bouvier werd aangeboden met een persisterende vaginale uitvloeiing en een traag progressieve, bilateraal symmetrische alopecia ter hoogte van de hals, schouders en flanken, ventraal op de buik en ter hoogte van het perineum. Tijdens het klinisch onderzoek werd patroonalopecia met maculaire melanosis op het ventrale abdomen en in de perineumstreek vastgesteld. Er waren ook veranderde uitwendige geslachtskenmerken aanwezig, zoals een gezwollen vulva en gynaecomastie. Op de abdominale echografie werd de aanwezigheid van twee ovaria (de rechter met verschillende grote cysten) en een opgezette cervixstomp vastgesteld. Tijdens een exploratieve celiotomie werden de ovaria en de stomppyometra verwijderd. Het histopathologisch onderzoek bevestigde de aanwezigheid van folliculaire cysten in beide ovaria. De definitieve diagnose was hyperoestrogenisme ten gevolge van folliculaire ovariële cysten. Deze casus toont aan dat zelfs bij een initieel misleidende anamnese ('gesteriliseerde teef') toch een juiste hormonale oorzaak kan worden gevonden op basis van een correcte interpretatie van de huidletsels.

#### ABSTRACT

A 9-year-old spayed female Flemish cattle dog was presented with a history of vaginal discharge and a slowly progressive bilateral symmetrical alopecia on the neck, shoulders and flanks, ventral abdomen and the perineal area. Clinical examination revealed pattern alopecia with the presence of macular melanosis on the ventral abdomen and in the perineal area. The dog also had a swollen vulva and gynecomasty. Abdominal ultrasonography revealed the presence of two intact ovaria (with cystic follicles in the right ovarium) and a stump pyometra. Ovariectomy and stump removal were performed. Histopathological examination demonstrated that one polycystic ovary was characterized by multiple follicular cysts. The collection of all data led to the diagnosis of hyperestrogenism caused by a cystic ovary. This case demonstrates that even with a misleading history (spayed bitch) a correct interpretation of skin lesions can lead to the diagnosis of hyperestrogenism due to ovarian cysts.

#### INLEIDING

Endocrinopathieën bij gezelschapsdieren gaan vaak gepaard met huid- en vachtveranderingen, waarbij bilateraal symmetrische, niet-jeukende en niet-inflammatoire alopecia een typische verandering is (Schmeitzel, 1990). Deze bilateraal symmetrische alopecia kan gezien worden bij hypothyroïdie, hyperadrenocorticisme of geslachtshormonale stoornissen en bij seizoengebonden flankalopecia. Hypothyroïdie en hyperadrenocorticisme zijn de meest voorkomende canine endocrinopathieën (Nelson en Couto, 2003). Door geslachtshormoon veroorzaakte dermatosen, in het bijzonder hyperoestrogenisme bij vrouwelijke dieren, zijn daarentegen zeldzaam (Schmeitzel, 1990). Hyperoestrogenisme bij teven wordt gezien ten gevolge van ovariële cysten, een functionele granulosa-celtumor of door de exogene toediening van oestrogenen (bijvoorbeeld voor de behandeling van urinaire incontinentie na sterilisatie) (Scott *et al.*, 2001).

In deze casereport worden in detail de huidletsels bij een bouvier beschreven die hyperoestrogenisme ont-

wikkelde ten gevolge van de aanwezigheid van folliculaire cysten in de ovaria.

#### CASE

Een gesteriliseerde, vrouwelijke bouvier van 9 jaar oud werd aangeboden met een anamnese van persisterende oestrus, vaginale uitvloeiing en traag progressieve, bilateraal symmetrische alopecia ter hoogte van de schouders en flanken. De alopecia en vaginale uitvloeiing werden voor het eerst 10 maanden vóór het dier werd aangeboden opgemerkt. Vier maanden na het ontstaan van de vaginale uitvloeiing werd het dier daarvoor door de eigen dierenarts geopereerd. Tijdens het onderzoek op de Faculteit Diergeneeskunde (Ugent), 6 maanden later, vermeldde de eigenaar dat de hond nog steeds vaginale uitvloeiing vertoonde en aantrekkelijk was voor reuen. Bovendien had de hond een verdunde vacht ter hoogte van de hals, schouders en flanken, ventraal op de buik en ter hoogte van het perineum. Ze had reeds 3 weken ook milde jeuk ter hoogte van de flanken. De hond had geen systemische



**Figuur 1.** Bilateraal symmetrische niet-inflammatoire alopecia ter hoogte van de schouder en flank.



**Figuur 2.** Ventraal abdomen met gynaecomastie, maculaire melanosis rond de gezwollen vulva en aanwezigheid van een litteken afkomstig van de sterilisatie.

klachten. De patiënt had reeds 4 maal een antibioticumkuur toegediend gekregen, telkens gedurende 2 tot 3 weken. Op het ogenblik van de consultatie werd zij opnieuw behandeld met 12,5 mg/kg amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, België) tweemaal daags en dit gedurende 20 dagen zonder dat er verbetering optrad van de jeuk, alopecia of de vaginale uitvloeiing. Op het algemeen klinisch onderzoek werden geen abnormaliteiten aangetoond.

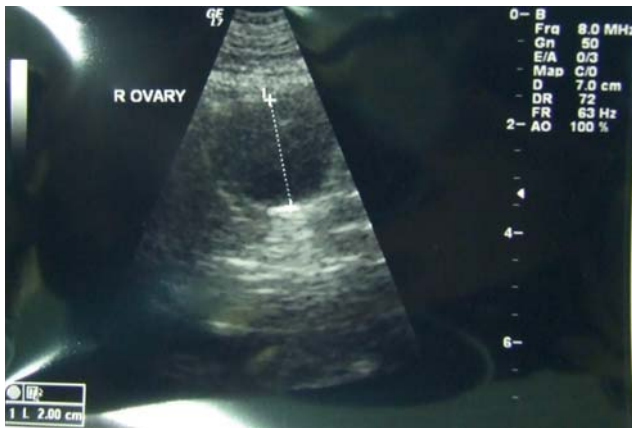
Het dermatologisch onderzoek toonde een bilateraal symmetrische, partiële alopecia ter hoogte van de hals, schouders en flanken (Figuur 1), buik en perineum. Hierbij was er ter hoogte van de kale plaatsen een toegenomen epileerbaarheid. Dit is indicatief voor een patroonalopecia. Dit is een vorm van hormonale alopecia. Verder werden verscheidene hypergepigmenteerde maculae waargenomen op het ventrale abdomen en perivulvair (maculaire melanosis) (Figuur 2). De hond vertoonde ter hoogte van de romp en flanken ook meerdere circulaire, kale letsels met centrale hyperpigmentatie omringd door schilfers (collaretten). Er



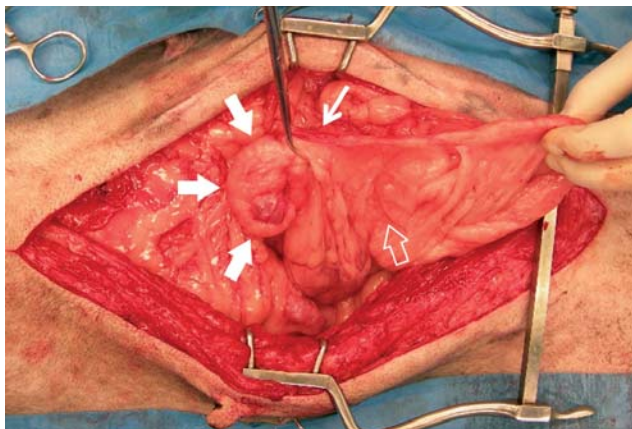
**Figuur 3.** Oppervlakkige pyodermie. De grote pijlen duiden op de aanwezigheid van schilfers in een ringvorm (collarette). De kleine pijl wijst op de geassocieerde aanwezigheid van een pustule.

waren ook papels en pustules aanwezig (Figuur 3). Wanneer de letsels gemanipuleerd werden, vertoonde de hond een positieve krabreflex. Dit wees op lesionale jeuk. De aanwezige huidklachten werden opgedeeld in enerzijds de collaretten met de daarbij geassocieerde jeuk en anderzijds de patroonalopecia. De differentiaaldiagnose voor patroonalopecia bestaat uit hypothyroïdie, Cushing, alopecia X en geslachtshormoongebonden stoornissen. Door de bijkomende aanwezigheid van maculaire melanosis werd een waarschijnlijkheidsdiagnose van patroonalopecia ten gevolge van hyperoestrogenisme vooropgesteld. Collaretten zijn een evolutiestadium van een pustulair proces. De voornaamste differentiaaldiagnose voor collaretten is een oppervlakkige pyodermie of pemfigus foliaceus. Gezien het distributiepatroon van de letsels werd een waarschijnlijkheidsdiagnose van oppervlakkige pyodermie gesteld. Dit werd bevestigd door het cytologisch onderzoek van de collaretten waarbij gefagocyteerde *cocci* werden aangetroffen.

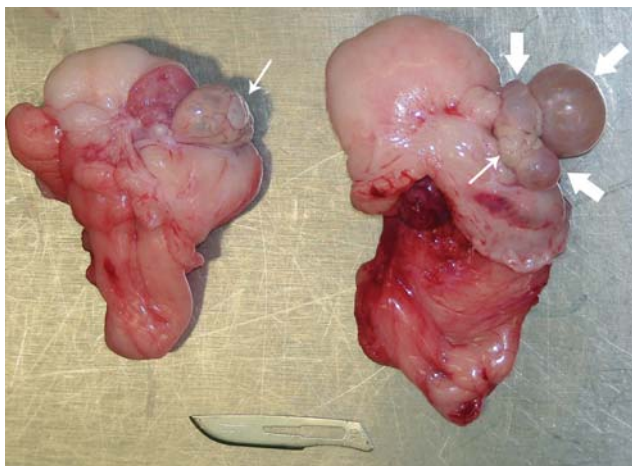
Onderzoek van het genitaalstelsel bracht een gezwollen vulva aan het licht, alsook gynaecomastie. Het cytologisch onderzoek van een vaginaal uitstrijkje toonde de aanwezigheid van talrijke bacteriën en de aanwezigheid van 90% verhoorde epitheliale cellen. Dit is indicatief voor hyperoestrogenisme. Hyperoestrogenisme met bilateraal symmetrische alopecia tot gevolg, kan differentieel diagnostisch afkomstig zijn van ovariële cysten, een granulosa-cel-tumor of van de exogene toediening van oestrogenpreparaten. Er werd een echografie van het abdomen uitgevoerd om de eventuele aanwezigheid van ovarieel restweefsel met cysteuze of neoplastische veranderingen te visualiseren. Ter hoogte van beide caudale nierpolen werd verdacht ovarieel weefsel gevonden met aan de rechterzijde verschillende cysteuze structuren (waarvan de grootste 2 cm doorsnede) (Figuur 4). De uterus kon niet worden gevonden maar ter hoogte van de cervix was



**Figuur 4.** Echografisch beeld van het rechterovarium met daarin een 2 cm grote cyste.



**Figuur 5.** Beeld tijdens chirurgische exploratie. Ter hoogte van de rechternierpool is een duidelijk herkenbare bursa ovaricae zichtbaar met daarbinnen het ovarium (dikke pijl). Ter hoogte van het ligamentum proprium ontbreekt de uterushoorn (dunne pijl). Het ligamentum latum is wel nog aanwezig (holle pijl).



**Figuur 6.** Normaal ovarieel weefsel (fijne pijl) en de aanwezigheid van grote cysten in het rechterovarium (dikke pijl).

een granulomateuze stomp aanwezig van 2,5 cm doorsnede. Gebaseerd op deze bevindingen werd besloten tot exploratieve celiotomie.

Het abdomen werd geopend via de ventrale middenlijn. De exploratie onthulde de aanwezigheid van 2 intacte ovaria in een gesloten bursa (Figuur 5). Aan de



**Figuur 7.** Histologisch beeld van het ovarium met aanwezigheid van meerdere cysten.

rechterzijde waren vergroeiingen van het ovarium met het omentum en mesenterium. Dit tengevolge van de eerder uitgevoerde hysterectomie. De cervix was opgezet en vergroeid met de ureters dorsaal van het trigonum. Beide ovaria werden integraal verwijderd en ook de cervixstomp werd na het zorgvuldig vrijprepareren verwijderd en ingestuurd voor verder histopathologisch onderzoek (Figuur 6). De buikwand werd gesloten in 3 lagen (fascie, subcutis en huid intradermaal). Het histopathologisch onderzoek toonde de aanwezigheid van multiële ovarieële cysten in beide ovaria (Figuur 7). Tumorale cellen werden niet waargenomen.

De nabehandeling bestond uit carprofen (Rimadyl, Pfizer, België) aan 2 mg/kg gedurende 3 dagen en cefalexine (Cefaseptin forte, Vetoquinol, België) aan 20 mg/kg tweemaal daags gedurende 4 weken voor de oppervlakkige pyodermie. Na deze behandeling waren de multifocale alopecia en de jeuk verdwenen en na 3 maanden was de vacht volledig teruggegroeid. De dermatologische klachten of vaginale uitvloeiing hebben zich niet meer voorgedaan tijdens de follow-upperiode van 2,5 jaar.

## DISCUSSIE

Verworven bilateraal symmetrische, niet-inflammatoire alopecia met een toegenomen epileerbaarheid en veranderingen in de pigmentatie van de huid is de klassieke presentatie van een atrofische aandoening van de haarfollikel geassocieerd met hormonale aandoeningen, zoals hypothyroïdie, hyperadrenocorticisme en geslachtshormoongerelateerde dermatosen (Gross *et al.*, 2005).

Bij geslachtsgebonden dermatosen zijn de alopecia en toegenomen epileerbaarheid meer geregionaliseerd en kan men spreken van patroonalopecia. Deze kan worden verklaard door de topografische variatie van geslachtshormoonreceptoren in de huid met verschillen in affiniteit en/of aantal naargelang de anatomische locatie (Eigenmann *et al.*, 1984). Hierbij wordt aangenomen dat de alopecia wordt veroorzaakt door de in-

hiberende invloed van oestrogenen op anagene follikels. Daarbij ziet men dat de follikels in telogene fase gaan en dat er geen nieuwe haarschachten meer worden gevormd (Frank, 2006).

Geslachtshormoongebonden dermatosen, meer bepaald hyperoestrogenismegeïnduceerde patroonalopecia bij vrouwelijke dieren, worden niet frequent gezien.

Hyperoestrogenisme bij vrouwelijke dieren kan veroorzaakt worden door de langdurige toediening van een oestrogeenpreparaat of door de overproductie van oestrogeen door een granulosa celltumor of cysteuze ovaria (Scott *et al.*, 2001). Uit de anamnese bleek dat deze patiënt geen oestrogeenpreparaten toegediend kreeg, wat iatrogeen hyperoestrogenisme uitsloot. De aanwezige letsels (patroonalopecia, maculaire melanosinosis, gynaecomastie, gezwollen vulva en verlengde oestrus en vaginale uitvloeiing) wezen op ovariële activiteit, wat theoretisch gezien niet mogelijk was omdat deze patiënt volgens de eigenaar 6 maanden eerder gesteriliseerd werd. Omwille van deze redenen werd besloten eerst echografisch op zoek te gaan naar ovariële restweefsel.

Het echografisch onderzoek toonde aan dat bilateraal ovaria aanwezig waren en dat één ervan cysteuze veranderingen vertoonde.

Er werd geen oestrogeenconcentratie bepaald in het bloed van deze patiënt, enerzijds omdat de meeste commerciële essays enkel 1 type oestrogeen meten (bijvoorbeeld oestradiol of estrone) terwijl in het lichaam meerdere oestrogene substanties geproduceerd worden. Anderzijds wordt overdag steeds een fluctuatie gezien van oestrogeenconcentraties in het bloed. Om betrouwbaar te zijn, zouden daardoor meerdere stalen moeten worden genomen, wat de financiële kost doet stijgen (Scott *et al.*, 2001).

Aangezien alle dermatologische klachten na de ovariëctomie definitief waren verdwenen, kan aangenomen worden dat de alopecia effectief werd veroorzaakt door de ovariële cysten.

De meest frequent gebruikte techniek voor electieve castratie van een gezonde teef is ovariëctomie (Van Goethem *et al.*, 2006). Wanneer er echter, zoals bij deze patiënt het geval was, een afwijkende vaginale uitvloeiing wordt vastgesteld die naar alle waarschijnlijkheid te wijten is aan progesteronegeïnduceerde veranderingen van de uteruswand (cysteuze endometriumhyperplasie) is ovariohysterectomie de gebruikelijke behandeling (Verstegen *et al.*, 2008).

De meest voorkomende reden waarom een ovarium niet volledig is verwijderd, is een te kleine incisie (Wallace, 1991). Wanneer de incisie bij obese teven caudaal van de *umbilicus* wordt gestart, is vooral het rechterovarium door de meer craniale positie moeilijk te verwijderen (Berzon, 1979). Wanneer een eigenaar de dierenarts vraagt om een zo klein mogelijke incisie te maken, kan beter worden gekozen voor laparoscopische ovariëctomie (een minimaal invasieve kijkoperatie). Deze benadering laat toe om op een veilige manier, met behoud van overzicht en toch minimaal weefseltrauma, de ovaria te verwijderen (Van Goe-

them *et al.*, 2009). In de beschreven casus leken beide ovaria bewust achtergelaten tijdens de eerste chirurgie. Er is echter geen medische reden in de diergeneeskunde om enkel een hysterectomie uit te voeren.

Echografisch werd een verdikte en opgezette uterusstomp waargenomen ter hoogte van de cervix. Na een (ovario)hysterectomie kan dit worden verklaard door het gebruik van onaangepast hechtmateriaal ('kabelspanners') of een fout in de aseptische techniek in combinatie met niet-resorbeerbaar hechtmateriaal (Werner *et al.*, 1992). Dit leidt tot een ontstekingsreactie met granuloomvorming, een stomppgranuloom genoemd. Wanneer er daarentegen functioneel ovarieel weefsel aanwezig blijft, zorgt dit voor een hormonale stimulatie van het weefsel in de stomp. In combinatie met de aanwezige bacteriën kan dit resulteren in een stomppyometra (Stone, 2003). Daarom wordt bij honden geen hysterectomie uitgevoerd. Het doorsnijden van het weefsel na excisie in het voorliggend geval toonde geen herkenbaar hechtmateriaal. In combinatie met het gevonden functioneel ovarieel weefsel werd besloten dat het hier een stomppyometra betrof.

Endocriene dermatosen zijn initieel niet-jeukend (Rosychuk, 1998). Een degelijke anamnese in de onderhavige casuïstiek wees inderdaad uit dat de patiënt eerst alopecia vertoonde en pas tijdens de laatste 3 weken jeuk ontwikkelde in associatie met nieuwe huidletsels. Deze huidletsels bestonden uit papels, pustulen en collaretten ter hoogte van de romp. Cytologisch onderzoek van de collaretten toonde gefagocytierde *coccen* aan, indicatief voor een bacteriële pyodermie. Door secundaire infecties (bacteriële infecties of *malassezia*-infecties) kan nadien jeuk ontstaan, zoals bij de patiënt in de voorliggende studie. Hierbij werd enkel lesionale jeuk gezien ter hoogte van de collaretten, wat erop wees dat de jeuk geassocieerd was met de pyodermie. Dergelijke secundaire pyodermieën worden veroorzaakt door immunologische of metabole abnormaliteiten (Ross, 2004). Secundaire pyodermieën reageren traag of niet op behandeling of ze recidiveren, tenzij de onderliggende oorzaak wordt opgelost. In de huidige casuïstiek kreeg de patiënt reeds gedurende 3 weken een behandeling met amoxicilineclavulaanzuur (500/125 tweemaal daags 1 tablet) zonder verbetering van de pyodermie. Normaal verwacht men verbetering van de pyodermieletsels na de tweede week van een antibioticakuur. Het niet-genezen van de pyodermie bij deze patiënt kan verklaard worden door de onderliggende hormonale disbalans die aanwezig bleef. Tevens wordt in de literatuur melding gemaakt van een onvoldoende efficaciteit van amoxicilineclavulaanzuur antibiotica indien tweemaal daags gedoseerd aan 12,5 mg/kg. Een betere efficaciteit is beschreven bij eenzelfde dosis driemaal daags (Littlewood *et al.*, 1999).

## CONCLUSIE

Samenvattend kan worden gesteld dat wanneer patiënten met patroonalopecia worden aangeboden, hy-

peroestrogenisme een mogelijke oorzaak kan zijn. Wanneer andere klinische klachten (gynaecomastie, vaginale uitvloeiing) en dermatologische veranderingen (maculaire melanosis) dit vermoeden versterken, is het verstandig om ondanks een voorgeschiedenis van castratie, toch de noodzakelijke diagnostiek uit te voeren.

## REFERENTIES

- Berzon J.L. (1979). Complications of elective ovariectomy in the dog and the cat at a teaching institution: clinical review of 853 cases. *Veterinary Surgery* 8, 89-91.
- Eigenmann J.E., Poortman J., Koeman J.P. (1984). Estrogen-induced flank alopecia in the female dog: evidence for local rather than systemic hyperestrogenism. *Journal of American Animal Hospital Association* 20, 621-624.
- Frank L.A. (2006). Comparative dermatology – canine endocrine dermatoses. *Clinics in Dermatology* 24, 317-325.
- Gross T.L., Ihrke P., Walder E.J., Affolter V.K. (2005). Atrophic diseases of the adnexae. In: *Skin Diseases of the Dog and Cat. Clinical and Histopathological Diagnosis*. 2<sup>nd</sup> Ed. Blackwell Science Ltd, Oxford, p.480-517.
- Littlewood J.D., Lakhani K.H., Paterson S., Wood J.L., Chanter N. (1999). Clindamycin hydrochloride and clavulanate-amoxicillin in the treatment of canine superficial pyoderma. *The Veterinary Record* 144(24), 662-665.
- Nelson W.R. and Couto C.G. (2003). In: *Small Animal Internal Medicine*. 3<sup>rd</sup> Ed. Mosby, St. Louis, p.691-778.
- Ross B. (2004). Investigation of symmetrical alopecia in dogs. In: Mooney C.T., Peterson M.E. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3<sup>rd</sup> Ed. Gloucester, p.57-65.
- Rosychuk R.A. (1998). Cutaneous manifestations of endocrine disease in dogs. *Compendium of Small Animal Practice* 20, 287-302.
- Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E. (2001). Endocrine and Metabolic diseases. In Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E. (editors). *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p.829-831.
- Schmeitzel L.P. (1990) Sex hormone-related and growth hormone-related alopecias. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 20, 1579-1601.
- Stone E.A. (2003). Reproductive system: ovary and uterus. In: Slatter D. (editor). *Textbook of Small Animal Surgery*. 3<sup>rd</sup> Ed., vol. 1, Saunders, Philadelphia, p.1489.
- Van Goethem B., Schaefer-Okkens A., Kirpensteijn J. (2006). Making a rational choice between ovariectomy and ovariectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery* 35(2), 136-143.
- Van Goethem B., Bosch M., Stegen L. (2009). Laparoscopie in de gezelschapsdierenpraktijk. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 78, 440-446.
- Verstegen J., Dhaliwal G., Verstegen-Onclin K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology* 70, 364-374.
- Wallace M.S. (1991). The ovarian remnant syndrome in the bitch and queen. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 21(3), 501-507.
- Werner R.E., Straughan A.J., Vezin D. (1992). Nylon cable band reactions in ovariectomized bitches. *Journal of American Veterinary Medical Association* 200(1), 64-66.