

Botpathologie bij apen van de Nieuwe en Oude Wereld

Bone pathology of New and Old World monkeys

¹F. Molenberghs, ¹K. Chiers, ²J. Bakker, ²J. Langermans, ³A. Decostere, ⁴J. Saunders, ³P. Cornillie, ¹L. Bosseler

¹Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

²Department of Animal Science, Biomedical Primate Research Centre, Lange Kleiweg 161, 2288 GJ Rijswijk, Nederland

³Vakgroep Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

⁴Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

Leslie.Bosseler@UGent.be

SAMENVATTING

Primaten worden vaak gebruikt als diermodel in het biomedisch onderzoek wegens hun sterke overeenkomsten met de mens. Voornamelijk penseelapen (*Callithrix jacchus*) en resusapen (*Macaca mulatta*) zijn frequent gebruikte apensoorten in het wetenschappelijk onderzoek. In dit artikel wordt een systematisch overzicht gegeven van de belangrijkste botaandoeningen bij primaten. Botaandoeningen kunnen spontaan voorkomen maar ook experimenteel worden geïnduceerd in het kader van onderzoek naar humane ziekten. Een gedegen kennis van deze pathologieën is niet enkel belangrijk om preventieve of therapeutische interventies te onderbouwen bij zowel de aap als de mens, maar draagt ook bij tot een optimale keuze van het diermodel. De, voornamelijk historisch gezien, belangrijkste groep van aandoeningen die hier worden besproken zijn de metabole aandoeningen, waarbij de nadruk ligt op rachitis/osteomalacie en osteoporose. Congenitale aandoeningen, ontwikkelingsstoornissen, intoxicaties en deficiënties met effect op het skelet worden ook besproken. Tenslotte zijn er nog de bottumoren, die weliswaar minder frequent gerapporteerd worden, maar die toch een niet te verwaarlozen groep vormen.

ABSTRACT

Primates are frequently used lab animals in biomedical research, due to their close relationship to humans. Especially, the genus *Callithrix jacchus* (common marmoset) and the genus *Macaca mulatta* (rhesus monkey) are commonly used in scientific research. In this article, a systematic overview is given of the main bone pathologies of primates. Bone pathologies may occur spontaneously, but can also be induced experimentally for research into human diseases. Knowledge about these pathologies is not only important for the prevention and treatment of human and primate bone diseases, it also contributes to choosing the correct animal models. The historically most important bone pathologies belong to the group of metabolic disorders, among which rickets/osteomalacia and osteoporosis are the best known. Congenital disorders, developmental pathologies, intoxications and deficiencies with effects on the skeleton are also discussed. Finally, bone tumors are described, which do not occur frequently, but which should not be neglected.

INLEIDING

Apen van zowel de Nieuwe als de Oude Wereld worden regelmatig als proefdieren gebruikt in het biomedisch onderzoek. Dit komt door hun sterke overeenkomsten met de mens op een aantal fysiologische, immunologische en pathologische vlakken.

Apen mogen enkel gebruikt worden als er geen alternatieven, waaronder het gebruik van “lagere diersoorten”, bestaan. De meest frequent gebruikte apen van de Nieuwe Wereld zijn de genera *Callithrix* (penseelapen), *Saimiri* (doodshoofdapen), *Aotus* (nachtapen) en *Callicebus* (springapen) (Tardif, 2006). Zolang er geen betere alternatieven gevonden worden,

worden ook apen van de Oude Wereld gebruikt als proefdieren in biomedische onderzoeken. Het genus *Macaca* (makaken), specifiek *Macaca mulatta*, is de meest gebruikte apensoort waarop onderzoek wordt verricht. Meestal worden ze benoemd met de term ‘resusaap’ die refereert aan de resusfactoren van de bloedgroepen (Smith, 2006; Petter, 2011).

De groei, het metabolisme, de samenstelling en de biomechanische eigenschappen van het botweefsel van apen vertonen sterke gelijkenissen met die van de mens. Dit maakt van hen een goed modeldier voor het onderzoeken van humane botpathologieën (Pritzker et al., 2012). Primaten zijn echter net als andere dieren ook gevoelig voor natuurlijk voorkomende botaandoeningen, wat tot problemen kan leiden in apenkolonies. De kennis van deze pathologieën is niet alleen belangrijk om preventieve of therapeutische interventies te onderbouwen bij zowel de aap als de mens, maar draagt ook bij tot een optimale keuze van het diermodel.

ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN EN CON- GENITALE BOTAFWIJKINGEN

Vroeg in de embryonale ontwikkeling kunnen craniofaciale ontwikkelingsstoornissen ontstaan. Dit zijn aandoeningen van de schedel en het aangezicht. Later in de ontwikkeling kunnen dan weer defecten aan de ledematen ontstaan. Er zijn echter ook aandoeningen, zoals trisomie 16, 17 of 18, die zowel aan de ledematen als aan de schedel en het aangezicht botafwijkingen veroorzaken. Als oorzaak van deze ontwikkelingsstoornissen kunnen bij primaten zowel erfelijke als omgevingsgebonden factoren worden beschreven (Pritzker et al., 2012).

Voor de verschillende apensoorten geldt net zoals bij de mens dat congenitale botafwijkingen voorkomen met een frequentie van ongeveer 1% (Pritzker et al., 2012). Anencefalie is de meest ernstige vorm van craniofaciale misvormingen en werd reeds bij verschillende soorten makaken vastgesteld (Anver et al., 1973; Pritzker et al., 2012). Ook een gespleten gehemelte werd reeds gezien bij verscheidene apensoorten, zoals doodshoofdapen, penseelapen, tamarins en makaken. De volledige afwezigheid van de onderkaak, aangeduid als agnathia inferior, werd gevonden bij een pasgeboren resusaap (Goldschmidt et al., 2008).

De meest frequente congenitale botafwijkingen aan de ledematen bij apen zijn idiopathisch. In een vrijlevende kolonie van Japanse makaken werden tijdens de periode 1987 – 1995 congenitale afwijkingen aan de ledematen waargenomen met een incidentie van 14,2% (Nakamichi et al., 1997). Hoewel de oorzaak van congenitale afwijkingen aan de ledematen meestal onbekend is, kunnen ze toch gerelateerd worden aan de timing van en de biologische omstandigheden geassocieerd met kraakbeendifferentiatie (Nakamichi et al., 1997; Pritzker et al., 2012).

Polydactylie en oligodactylie zijn relatief frequent

voorkomende afwijkingen bij apen (Brignolo et al., 2002; Pritzker et al., 2012). Deze worden evenwel als kleine misvormingen beschouwd (Pritzker et al., 2012). Minder ernstige botafwijkingen, zoals aplasie van de radius en duim bij de uilaap (Schuler et al., 2007), of hypoplasie van de onderkaak en/of de bovenkaak bij resusapen, komen voor. Sommige van deze aandoeningen lijken sterk op het syndroom van Pierre Robin dat voorkomt bij de mens (Pritzker et al., 2012).

Camptomelie

Camptomelie is bij de mens een congenitale botafwijking waarbij er een buiging van de lange been-deren optreedt. Recentelijk werd deze botaandoening door Hopper et al. (2010) vastgesteld bij een vrouwelijke resusaap van 8,5 maanden oud. De aap had een grote bult op de rechterarm maar vertoonde geen symptomen van pijn, ongemak, veranderd gedrag of neurologische aandoeningen. Radiografisch werd er een buiging vastgesteld van de metafysaire regio van zowel de humerus, radius als ulna van beide armen; Maar ook de tibia en fibula en in mindere mate de femur vertoonden een soortgelijke buiging. Dit resulteerde in een varusdeformatie van de ledematen (Hopper et al., 2010). De oorzaak kon niet worden achterhaald. Evenwel is er een analoog syndroom bij de mens dat wordt veroorzaakt door een mutatie in de SOX9-genen gelegen op chromosoom 17 (Kos et al., 2007; Hopper et al., 2010).

Infantiele corticale hyperostosis

Infantiele corticale hyperostosis is een botaandoening die voorkomt bij jonge apen waarbij ter hoogte van de diafyse een symmetrische verdikking ontstaat ten gevolge van een periostale botproliferatie. Hierbij treedt eveneens een onvolledige ossificatie van de epifysen op. De etiologie van deze aandoening is nog niet bekend. Ondanks de hypothese dat een overmaat van vitamine A in de voeding een mogelijke oorzaak kan zijn, werd in een experimentele setting waarbij apen een dieet kregen bestaande uit een teveel aan vitamine A geen overmatige botaanmaak geconstateerd (Pritzker et al., 2012). Deze botaandoening wordt ook polyostotische osteofytose genoemd of als een variant van progressieve diafyseale dysplasie gezien. Bij de mens wordt deze aandoening de ziekte van Caffey genoemd (Snook et al., 1998; Pritzker et al., 2012).

“Micromelic dysplasia-like syndrome”

Zeer recent werden bij een groep penseelapen (*Callithrix jacchus*) gehuisvest in een primatencentrum, een ernstige buiging en verkorting van de lange beenderen beschreven (Bosseler et al., 2014). Aange-



Figuur 1. A. De femora van een klinisch gezonde pen-seelaap (*Callithrix jacchus*). B. De femora van een pen-seelaap met 'micromelic dysplasia-like' syndroom. Opvallend hierbij zijn de verkorte en gebogen femora.

taste dieren vertonen geen pijn, ongemak of veranderd gedrag, maar zijn niet in staat tot hyperextensie van hun ledematen. Morfologisch en radiologisch worden een diafysaire S-vormige buiging alsook een verkorting van alle lange beenderen vastgesteld (Figuur 1). De oorzaak is nog onbekend. Aangezien het zowel om een buiging als om een verkorting van de beenderen gaat, kan worden aangenomen dat het om een primaire disfunctie in botgroei gaat. Omdat alle lange beenderen zijn aangetast, spreekt men van micromelische botaandoeningen (Bosseler et al., 2014).

TOXISCHE BOTAANDOENINGEN

Lood

Wanneer lood in het lichaam aanwezig is, bevindt 90% hiervan zich in het skelet. In een studie uitgevoerd bij een groep geriatrische resusapen die voordien blootgesteld werden aan lood, werd aangetoond dat lood een halfwaardetijd van drie jaar heeft in het botweefsel (Pritzker et al., 2012). Deze halfwaardetijd is dezelfde als bij de mens, wat van primaten aldus een ideaal studiemodel maakt qua loodmetabolisatie in botweefsel (Pritzker et al., 2012). In studies waarbij bij jonge resusapen experimenteel loodencefalopathie wordt geïntroduceerd, kan het lood radiologisch worden aangetoond als een metafysaire transversale radiodensere zone. Deze dwarse zones worden loodlijnen genoemd. Een loodlijn is dus een laesie in de metafyse waar centra van gemineraliseerd kraakbeen omgeven worden door een dun laagje botweefsel. Deze loodlijnen worden op hun beurt omgeven door multinucleaire osteoclasten en chondroclasten naargelang er respectievelijk bot of kraakbeen aanwezig is. In deze cellen kunnen loodbevattende inclusies worden gevonden (Eisenstein en Kawanoue, 1975).

Loodintoxicaties afkomstig uit het milieu zijn van historisch belang bij primaten daar loodbevattende verven, loden waterleidingen, loden batterijen en dergelijke niet langer in een zoo of labo-omgeving gebruikt worden (Pritzker et al., 2012).

Cadmium

Een chronische cadmiumintoxicatie in combinatie met ondervoeding wordt verondersteld de etiologische factor te zijn voor de Itai-itaiziekte (Ogawa et al., 2004). Dit is een humane ziekte die echter experimenteel kan worden gereproduceerd bij primaten (Umemura, 2000). De symptomen van deze ziekte zijn nierinsufficiëntie met verminderde calciumresorptie uit de darm, een gedaald vitamine D-metabolisme en pijnlijke botten door secundaire osteomalacie en/of osteoporose (Ogawa et al., 2004; Bernhoft, 2013). Cadmium zorgt eveneens voor een stimulatie van de fibroblastgroeifactor, wat op zijn beurt zorgt voor een verminderde fosfaatopname met als gevolg osteomalacie (Bernhoft, 2013). Daarnaast is cadmium ook toxisch voor osteoblasten en stimuleert het de werking van osteoclasten met osteoporose als gevolg (Pritzker et al., 2012).

Fluor

Fluor is een sporenelement dat tijdens de botaanmaak geïncorporeerd wordt in botweefsel omdat het hiervoor een zeer hoge affiniteit heeft. Het vervangt de hydroxylgroep van hydroxylapatiet, waardoor fluorapatiet wordt gevormd. De toevoeging van fluoride in lage concentraties (1 ppm) aan drinkwater heeft een beschermende functie tegen tandcariës (Pritzker et al., 2012). Daarentegen leidt een langdurige opname van hoge concentraties fluoride tot osteosclerose, waarbij radiografisch een toename in botmassa aantoonbaar is (Hopper et al., 2010). De toediening van fluoride kan eveneens beschermen tegen osteoporose, aangezien het de osteoblasten stimuleert tot botvorming. Dit nieuw gevormd botweefsel heeft als nadeel dat het poreuzer van structuur is en dus minder sterk. Dit kan tot osteomalacie leiden wanneer er tegelijkertijd een calciumtekort is (Pritzker et al., 2012).

Tetracycline

Om de toxiciteit van tetracyclinen op botweefsel te bepalen, werden proeven uitgevoerd op resusapen. Orale toediening van tetracycline bij jonge makaken leidde tot een vertraging van de enchondrale ossificatie en lineaire groei van botten (Pritzker et al., 2012). Bij een langdurige studie op volwassen makaken met dagelijkse intramusculaire injectie van tetracycline werd irreversibele botschade teweeggebracht door

verminderde botremodellering en botmineralisatie (Simmons et al., 1983; Pritzker et al., 2012).

DEFICIËNTIES

Vitamine C

Doordat vitamine C essentieel is voor de vorming van collageenvezels, die op hun beurt noodzakelijk zijn voor de vasculaire integriteit (Kipp et al., 1996), zijn petechiën en ecchymosen van het tandvlees, subcutane weefsels en periost de meest typische letsels bij een deficiëntie aan vitamine C (Roberts, 1993). Doordat collageen eveneens essentieel is in de osteoïden bijgevolg botvorming, heeft vitamine C-deficiëntie ook gevolgen voor het skelet. Gewrichtspijn, kreupelheid, abnormale beweging, beperking van beweging, alsook spieratrofie, subperiostale bloedingen en epifyse of metafysaire fractures zijn frequent waargenomen symptomen (Ratterree et al., 1990; Roberts, 1993). Andere symptomen die zich voordoen bij een tekort aan vitamine C zijn gewichtsverlies, algemene zwakheid, veranderingen in de vacht, losse tanden en anemie (Shaw et al., 1945; Roberts, 1993; Pritzker et al., 2012).

De gevolgen van een vitamine C-tekort verschillen van apensoort tot apensoort, maar vooral de jonge dieren zijn vatbaar (Roberts, 1993; Pritzker et al., 2012). Bij de doodshoofdapen doet de aandoening zich voornamelijk voor ter hoogte van het hoofd met als typisch kenmerk de vorming van een pericraniaal hematoom (Demaray et al., 1978; Ratterree et al., 1990). Door dat hematoom krijgt het hoofd van doodshoofdapen een “tulband”-vorm en worden de functies ter hoogte van het hoofd eveneens verstoord. De wand van het hematoom is opgebouwd uit botweefsel. Anderzijds worden bij resusapen eerder de lange beenderen, tanden en ribben aangetast, waarbij voornamelijk kreupelheid optreedt met nadien ook gingivale bloedingen, losstaande tanden en eventueel anemie (Ratterree et al., 1990; Roberts, 1993).

Eiwit

Een gepaste hoeveelheid eiwit in de voeding is nodig om tot een goede botgroei, botmassa en botremodellering te komen (Pritzker et al., 2012). Bij een deficiëntie aan eiwit is vooral de endochondrale ossificatie verstoord omdat de cellulaire proliferatie in kraakbeen gereduceerd is. Reeds na enkele weken uit zich dit in een remming van de appositionele botvorming (Jha et al., 1968). Doordat de osteoblast een cel is met een hoog eiwitgehalte en een hoge turnover, is de botvorming sterk verminderd. Een tekort aan eiwit kan ook tot osteoporose leiden (Jha et al., 1968).

METABOLE BOTAFWIJKINGEN

Rachitis/osteomalacie

Rachitis is een botaandoening die zich voordoet bij groeiende botten met als resultaat een onvoldoende mineralisatie van de botmatrix, hetgeen fyssaire misvormingen als gevolg heeft. Osteomalacie is een gelijkaardige botaandoening maar dan van het volwassen skelet wanneer de groeiplaten reeds gefusioneerd zijn. Bij beide botaandoeningen ligt een voedingsafhankelijke deficiëntie en/of metabolisch defect in het vitamine D-, calcium- of fosformetabolisme aan de basis (Whyte et al., 2005).

Vitamine D kan opgenomen worden als exogeen vitamine, maar het kan ook in het organisme zelf aangemaakt worden. Vitamine D speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling, groei en het behoud van de botkwaliteit van vertebraten, alsook in de regulatie van de calcium- en fosforconcentratie in het lichaam. Vitamine D kan in twee verschillende vormen uit de voeding worden opgenomen, namelijk vitamine D₂ (ergosterol), die uit planten of eetbare schimmels wordt opgenomen en vitamine D₃ (cholecalciferol), die van dierlijke oorsprong is en onder meer in hoge concentraties in visolie voorkomt. Bij mensen wordt echter slechts 10 tot 20% van de nodige hoeveelheid vitamine D vanuit de voeding opgenomen. De overige 80 tot 90% van vitamine D wordt endogeen gesynthetiseerd in de epidermis uitgaande van 7-dehydrocholesterol door de activiteit van ultraviolet zonlicht (Teixeira et al., 2009; 2012). Vitamine D₃ wordt in de lever gehydroxyleerd tot 25(OH)-vitamine D (25(OH)D) die op haar beurt in de nieren wordt gehydroxyleerd tot de uiteindelijk actieve stof, 1,25(OH)₂-vitamine D (1,25(OH)₂D) (O’Riordan, 1997).

Het aanbod aan vitamine D in de voeding van apen van de Nieuwe Wereld is beperkt. Ergosterol, de vitamine D₂ afkomstig van planten, kan niet efficiënt gebruikt/opgenomen worden door apen van de Nieuwe Wereld. Dit heeft als gevolg dat de andere bronnen van vitamine D, i.e. de zelfgesynthetiseerde en de vitamine D₃ van dierlijke oorsprong, voor hen des te belangrijker zijn. Bij apen van de Nieuwe Wereld die in het wild leven, is de concentratie 25(OH)D en 1,25(OH)₂D in het serum zo’n twee- tot tienmaal hoger dan bij apen van de Oude Wereld en de mens. Dit resulteert echter niet in hypercalcemie omdat zij een relatieve eindorgaanresistentie voor vitamine D hebben (Teixeira et al., 2009). Bij eindorgaanresistentie zouden er mutaties aanwezig zijn in de receptoren ter hoogte van de targetcellen die binden met 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, waardoor er slechts lage concentraties vitamine D opgenomen worden (Jameson, 2004). Apen van de Nieuwe Wereld die in gevangenschap opgroeien, vertonen eveneens een hogere concentratie 25(OH)D en 1,25(OH)₂D dan de mens, maar toch zijn deze apen meer vatbaar voor

rachitis, osteomalacie en zelfs fracturen. Dit toont aan dat hun vitamine D-concentratie niet voldoende is om een gepaste botmineralisatie te verkrijgen (Teixeira et al., 2009, 2012). Voor de behandeling alsook voor de preventie van rachitis/osteomalacie bij apen van de Nieuwe Wereld dient aldus vitamine D₃ van dierlijke oorsprong gebruikt te worden, hetzij als voedingssupplement, hetzij onder de vorm van injecties (Fiennes, 1974).

Door middel van nutritionele experimenten kon de nood aan vitamine D in de voeding van apen bepaald worden (Marx et al., 1989). Bij resusapen die gevoed werden met een vitamine D-arm dieet werd er klinisch rachitis vastgesteld. Deze rachitis was echter reversibel na de toediening van visolie aan de voeding of door de apen bloot te stellen aan UV-licht. Voornamelijk jonge apen die een snelle groei kennen en niet aan zonlicht zijn blootgesteld, ontwikkelen veel sneller rachitis (Pritzker et al., 2012). In een ander experiment met bavianen waarbij rachitis geïnduceerd werd door vitamine D-depletie, waren groeiretardatie, een buiging van de lange beenderen en een verdikking van de polsen en knieën de opvallendste kenmerken (Pritzker et al., 2012). Radiografisch konden een vergroting en een misvorming van de epifysen en een verminderde boddensiteit aangetoond worden. Histologisch zag men een plaatvormige hypertrofie van de epifyse samen met een hyperplasie van de chondrocyten. Ook was er een falen van de mineralisatie en resorptie van de hypertrofische epifysaire kraakbeenmatrix (Pritzker et al., 2012).

Fibreuze osteodystrofie

Fibreuze osteodystrofie kan het gevolg zijn van primaire of secundaire hyperparathyroïdie. Primaire hyperparathyroïdie wordt gekenmerkt door een overmatige productie van het parathormoon (PTH) door een autonome functionele laesie in de bijnier, zoals een adenoom van de bijnier. Hierdoor is er geen controle meer over de PTH-secretie die normaal afgestemd is op de concentratie calcium in het bloed. Dit heeft als gevolg dat de bijnier een overmaat aan PTH secreteert ondanks een toegenomen hoeveelheid calcium in het bloed (Kahn et al., 2010). Bij dieren komt secundaire hyperparathyroïdie frequenter voor dan primaire. Dit is vaak een complicatie van chronisch nierfalen doordat een gedaalde nierfunctie leidt tot hyperfosfatemie die op haar beurt leidt tot een gedaalde concentratie vrij calcium in het bloed. Het nierfalen resulteert ook in een gedaalde synthese van renale calcitriol (1,25(OH)₂-vitamine D), hetgeen een werking heeft op de nieren en darmen ter behoud van normale calciumconcentratie. Deze daling in calcium- en calcitriolconcentratie leidt op haar beurt tot een stijging van de PTH-concentratie (Kahn et al., 2010). Ook nutritioneel kan secundaire hyperparathyroïdie ontstaan door een de-



Figuur 2. Dorsoventrale opname van de achterhand van een gewone penseelaap (*Callithrix jacchus*) met vermoedelijk osteoporose: linker femur, tibia en tarsus vertonen een verminderde mineralisatie door onbruik van het skelet.

ficiëntie aan calcium of vitamine D in de voeding of door een overmaat aan fosfor in de voeding (Long et al., 1975; Kahn et al., 2010).

Een langdurige verhoogde secretie van PTH resulteert in een versnelde osteoclastische botresorptie, waarbij mineralen zoals calcium vrijkomen. Het beenmerg wordt vervolgens vervangen en opgevuld met fibreus bindweefsel. Eveneens vinden er een versnelde vorming van niet-gemineraliseerd osteoïd en een cysteuze omvorming van fibreus bindweefsel plaats (Long et al., 1975; Kahn et al., 2010).

De vorm van nutritionele secundaire hyperparathyroïdie bij primaten ten gevolge van een tekort aan calcium en een overmaat aan fosfor in de voeding wordt omschreven als “simian bone disease”. Het histologisch beeld dat gezien wordt bij deze apen is gelijkaardig aan dat van fibreuze osteodystrofie, namelijk een extreme botresorptie door osteoclasten en een toename van fibreus bindweefsel in het beenmerg. Apen die aan deze aandoening lijden, vertonen een gedaalde motiliteit, kyfose, een verhoogde kans op fracturen van de lange beenderen en een verdikking van de mandibula en maxilla met kans op het verplaatsen of uitvallen van de tanden (Kahn et al., 2010; Pritzker et al., 2012). Door de toegenomen kennis van de nutritionele behoeften van apen komt dit syndroom niet meer voor bij apen gehouden in proefdierfaciliteiten en dierentuinen. Occasionele gevallen worden waargenomen bij apen die als huisdier worden gehouden en een niet-gebalanceerde voeding krijgen (Pritzker et al., 2012).

Osteoporose

Osteoporose is een systemische botaandoening, waarbij er een verlies van botmassa is. Tevens verslechtert de botkwaliteit, waardoor er een verhoogde fragiliteit van het botweefsel optreedt met een verhoogde kans op fracturen (Figuur 2). Apen, en dan voornamelijk apen uit de Oude Wereld, vertonen grote gelijkenissen met de mens qua reproductie

en fysiologie, waardoor zij een ideaal studiemodel zijn om onderzoek op te verrichten naar (seniele) osteoporose (Havill et al., 2007; Reinwald et al., 2008).

Osteoporose kan onder verschillende vormen voorkomen. De leeftijdsgesassocieerde (seniele) osteoporose komt vooral voor bij ouderen en kan gedeeltelijk toegeschreven worden aan een subklinische deficiëntie aan vitamine D en een verminderde opslag in botweefsel van “insulin-like growth factor-1” en “transforming growth factor- β ” (Pritzker et al., 2012). Deze deficiënties leiden tot een verstoorde verhouding tussen botresorptie en botvorming, waardoor er meer botafbraak dan botaanmaak is (Pritzker et al., 2012). In een studie bij een groep resusapen kon met behulp van radiologie aangetoond worden dat zowel bij mannelijke als vrouwelijke dieren de dikte van corticaal bot verminderde naargelang de leeftijd toenam. Bij de vrouwelijke makaken in premenopauze ontwikkelde ongeveer 11% osteoporose, hetgeen verderge naarmate hun leeftijd toenam (Black et al., 2001; Pritzker et al., 2012).

Een andere vorm van osteoporose ontstaat door inactiviteit, daar beweging nodig is voor het behoud van botweefsel (Wronski et al., 1983). Deze vorm van osteoporose werd bestudeerd aan de hand van een experiment uitgevoerd bij jonge resusapen die volledig werden geïmmobiliseerd gedurende twee weken. Hierbij werd zowel een verlies van corticaal botweefsel als van trabeculair botweefsel gezien, maar in het trabeculaire botweefsel was het botverlies duidelijker zichtbaar (Wronski et al., 1983). Immobilisatie geeft een onderdrukking van de osteoblastenactiviteit, terwijl de osteoclastenactiviteit gestimuleerd wordt (Wronski et al., 1983; Young et al., 1986).

Studies van postmenopauzale osteoporose zijn qua studiemodel beperkt tot apen, aangezien andere diersoorten te sterk verschillen in hormonencycli en botstructuren. Wegens de hoge leeftijd waarop apen in menopauze gaan (bij resusapen 24 - 26 jaar), worden jongere dieren gebruikt waarbij een ovariëctomie werd uitgevoerd (Smith et al., 2009; Pritzker et al., 2012). De kenmerken van dit type osteoporose zijn onder meer een verminderde corticale botdensiteit door een verhoogde osteoclastenactiviteit en een verhoogde botturn-over (Smith et al., 2009; Pritzker et al., 2012). Deze studiemodellen van osteoporose worden ook gebruikt in farmacologische onderzoeken om na te gaan welke agentia botresorptie tegengaan, zoals oestrogenen, androgenen, bifosfonaten, parathyroïdhormoonanalogen en cathepsin K-inhibitoren (Smith et al., 2009; Pritzker et al., 2012).

ONTSTEKINGEN

Osteomyelitis is een botaandoening die bij apen een prevalentie heeft van 1% en waarbij er een ontsteking aanwezig is van het botweefsel en/of het been-

merg. Fistulatie, sekwestratie en periostale nieuwbeenvorming zijn typische complicaties hiervan. In de meeste gevallen is er een lokale osteomyelitis, waarbij slechts één bot is aangetast. Deze vorm van osteomyelitis kan secundair voorkomen aan open fracturen of vechtwonden (Pritzker et al., 2012; Kelly et al., 2012). Apen met een chronische lokale osteomyelitis kunnen dit overleven (Pritzker et al., 2012).

Naast lokale osteomyelitis kan ook een hematogene osteomyelitis voorkomen. Bacteriën die bij primaten reeds gerapporteerd werden als oorzaak van een hematogene osteomyelitis zijn onder andere *Staphylococcus*-species, *Streptococcus*-species (Pritzker et al., 2012), *Salmonella*-species (Klumpp et al., 1986) en *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis) (Strauss et al., 1969; Butler et al., 1971; Britt et al., 1981). Bij *Salmonella*-osteomyelitis secundair aan gastro-enteritis kan het weken tot maanden duren vooraleer de symptomen van osteomyelitis tot uiting komen. Laesies die ontstaan bij *Salmonella*-osteomyelitis zijn vrij karakteristiek qua patroon en qua distributie. Zo ontstaan ze typisch in de epifyse en de diafyse van het bot, in tegenstelling tot een *Staphylococcus*- en *Streptococcus*-infectie waar de laesies initieel ontstaan ter hoogte van de metafyse. In tegenstelling tot bij een *Staphylococcus*- en *Streptococcus*-infectie is de botafbraak bij een *Salmonella*-infectie minder ernstig, waardoor op kortere tijd een volledig herstel kan bekomen worden, mede doordat de infectie met antibiotica goed kan behandeld worden. Een chirurgische behandeling wordt zelden toegepast bij *Salmonella*-osteomyelitis (Klumpp et al., 1986).

Osteomyelitis wordt occasioneel ook veroorzaakt door schimmels of gisten. Zo werd een geval van spinale coccidioïdomycose vastgesteld bij een resusaap (Castleman et al., 1980).

BOTTUMOREN

Spontane bottumoren zijn bij primaten eerder een zeldzaamheid (Kent, 1960; Pritzker et al., 2012). Ook het experimenteel induceren van bottumoren lijkt minder evident bij primaten dan bij andere diersoorten (Chapman et al., 1968). Primaire bottumoren kunnen zich ontwikkelen vanuit een verscheidenheid van mesenchymale cellen die voorkomen in botweefsel, zoals osteoblasten, chondroblasten, fibroblasten, adipocyten, endotheliale cellen of hematopoëtisch weefsel (Chapman et al., 1968). De classificatie van bottumoren gebeurt op basis van de morfologische karakteristieken van de tumorcellen, het type matrix dat wordt geproduceerd en de anatomische lokalisatie van de tumor. De World Health Organization (WHO) heeft een classificatiesysteem opgesteld waarbij osteosarcomen (tumoren uitgaande van de osteoblasten) onderverdeeld worden op basis van de differentiatiegraad van de osteoblasten en/of de geproduceerde matrix, bijvoorbeeld niet-productieve osteoblasten,

productieve osteoblasten, fibroblastisch, chondroblastisch, ongedifferentieerd, etc., zowel voor mensen als voor gedomesticeerde dieren (Beam, 2005).

Osteosarcomen zijn bij apen aangetoond in de lange beenderen, zoals humerus, ulna, radius, femur en tibia maar ook in de beenderen van het aangezicht, zoals de mandibula en de maxilla (Kent, 1960). Niet-tegenstaande osteosarcomen voordien al gediagnosticeerd waren bij verscheidene primaten, werd in 1979 voor het eerst een overtuigend rapport geschreven over het voorkomen van een osteosarcoom bij een baviaan (Russel et al., 1979). De kwaadaardige bot-tumor was macroscopisch aanwijsbaar als een harde zwelling ter hoogte van de linkerkaaktak. Microscopisch werden bot- en osteoïdproducerende cellen aangetoond, waaruit kon worden afgeleid dat het om een osteosarcoom ging. Bij deze baviaan was de tumor gemetastaseerd naar de long waar verschillende nodulen werden gevonden (Russel et al., 1979).

CONCLUSIE

Wegens de toegenomen kennis van de nutritionele behoeften, worden metabole en toxische stoornissen in de botvorming van apen die in gevangenschap gehouden worden, bijna niet meer aangetroffen. Infectieuze oorzaken dienen bij botaandoeningen dan ook bovenaan de lijst van differentiaaldiagnosen te staan. Evenwel komen ook nieuwe idiopathische aandoeningen voor, waarbij genetische defecten eerder waarschijnlijk zijn en waarbij het management van de kweek een belangrijke rol speelt.

REFERENTIES

- Anver M.R., Hunt R.D., Price R.A. (1973). Simian neonatology. II. Neonatal pathology. *Veterinary Pathology* 10, 16-36.
- Beam S.L. (2005). Combined-type osteosarcoma in a rhesus macaque. *Veterinary Pathology Online* 42, 374-377.
- Bernhoft R.A. (2013). Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal* 2013, 1-7.
- Black E., Tilmont E.M., Handy A.M., Scott W.W., Shapses S.A., Ingram D.K., Roth G.S., Lane M.A. (2001). A non-human primate model of age-related bone loss: a longitudinal study in male and premenopausal female rhesus monkeys. *Bone* 28, 295-302.
- Bosseler L., Cornillie P., Saunders J.H., Bakker J., Langermans J.A.M., Casteleyn C., Decostere A., Chiers K. (2014). Micromelic dysplasia-like syndrome in a captive colony of common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Comparative Medicine*, accepted.
- Brignolo L., Tarara R., Peterson P.E., Hendrickx A.G. (2002). Two cases of digital defects in *Macaca mulatta* infants and a survey of the literature. *Journal of Medical Primatology* 31, 98-103.
- Britt J.O.Jr., Howard E.B., Kean C.J., Jones J. (1981). Melioidotic osteomyelitis in an imported primate. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 179, 1303-1305.
- Butler T.M., Schmidt R.E., Wiley G.L. (1971). Melioidosis in a chimpanzee. *American Journal of Veterinary Research* 32, 1109-1117.
- Castleman W.L., Anderson J., Holmberg C.A. (1980). Posterior paralysis and spinal osteomyelitis in a rhesus monkey with coccidioidomycosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 177, 933-934.
- Chapman W.L., Allen J.R. (1968). Multiple neoplasia in a rhesus monkey *Macaca mulatta*. *Pathologia Veterinaria* 5, 342-352.
- Demaray S.Y., Altman N.H., Ferrell T.L. (1978). Suspected ascorbic acid deficiency in a colony of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Laboratory Animal Science* 28, 457-460.
- Eisenstein R., Kawanoue S. (1975). The lead line in bone – A lesion apparently due to chondroclastic indigestion. *American Journal Pathology* 80, 309-316.
- Fiennes R.N.T.W. (1974). Problems of rickets in monkeys and apes. *Section of Comparative Medicine* 67, 309-314.
- Goldschmidt B., Lopes C.A., Moura M., Fasano D.M., Andrade M.C., Cysne L.B., Gonçalves M.B., Bravin J.S., Kugelmeier T., Viana C.F., Silva F.A., Marinho A.M. (2008). Agnathia and associated malformations in a male rhesus monkey. *Journal of Medical Primatology* 37, 173-176.
- Havill L.M., Levine S.M., Newman D.E., Mahaney M.C. (2007). Osteopenia and osteoporosis in adult baboons (*Papio hamadryas*). *Journal of Medical Primatology* 37, 146-153.
- Hopper K., Morales P., Garcia A., Wagner J. (2010). Camp-tomelia in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 49, 863-867.
- Jameson J.L. (2004). Molecular mechanisms of end-organ resistance. *Growth Hormone & IGF Research* 14, 45-50.
- Jha G.J., Deo M.G., Ramalingaswami V. (1968). Bone growth in protein deficiency: a study in rhesus monkeys. *Bone Growth and Protein Deficiency* 53, 1111-1123.
- Kahn C.M., Line S. (2010). Musculoskeletal system. In: Kahn C.M., Line S. (Editors). *The Merck Veterinary Manual*. Tenth edition, Merck & Co., Inc., USA, 958-961.
- Kelly K.R., Kapatkin A.R., Zwingenberger A.L., Christe K.L. (2012). Efficacy of antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) with osteomyelitis. *Comparative Medicine* 62, 311-315.
- Kent S.P. (1960). Spontaneous and induced malignant neoplasms in monkeys. *Annals New York Academy of Sciences* 85, 819-827.
- Kipp D.E., McElvain M., Kimmel D.B., Akhter M.P., Robinson R.G., Lukert B.P. (1996). Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. *Bone* 18, 281-288.
- Klumpp S.A., Waever D.S., Jerome C.P., Jokinen M.P. (1986). *Salmonella* osteomyelitis in a rhesus monkey. *Veterinary Pathology* 23, 190-197.
- Kos R., Medjo B., Grkovic S., Nikolic D., Sajic S., Ilic J. (2007). Camp-tomelic dysplasia: a case report. *Srp Arh Celok Lek* 135, 335-338.
- Long G.G., Stookey J.L., Terrell T.G., Whitney G.D. (1975). Fibrous osteodystrophy in an opossum. *Journal of Wildlife Diseases* 11, 221-223.
- Marx S.J., Jones G., Weinstein R.S., Chrousos G.P., Renquist D.M. (1989). Differences in mineral metabolism among nonhuman primates receiving diets with only vi-

- tamin D3 or only vitamin D2. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 69, 1282-1290.
- Ogawa T., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Nogawa K. (2004). Relationship among prevalence of patients with Itai-itai disease, prevalence of abnormal urinary findings, and cadmium concentrations in rice of individual hamlets in the Jinzu River basin, Toyama prefecture of Japan. *International Journal of Environmental Health Research* 14, 243-252.
- O'Riordan J.L.H. (1997). Rickets, from history to molecular biology, from monkeys to YACS. *Journal of Endocrinology* 154, 3-13.
- Osterholz M., Walter L., Roos C. (2008). Retropositional events consolidate the branching order among New World monkey genera. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 50, 507-513.
- Petter J.J. (2011). *Apen van de Wereld*. Tirion Natuur Uitgevers, Utrecht, 37-230.
- Pritzker K.P.H., Kessler, M. J. (2012). Arthritis, muscle, adipose tissue, and bone diseases of nonhuman primates. In: Abee C. R., Mansfield, K., Tardif, S., Morris, T. (Editors). *Nonhuman Primates in Biomedical Research: Diseases*. Second edition, vol. 2., Academic Press, London, p. 629-698.
- Ratterree M.S., Didier P.J., Blanchard J.L., Clarke M.R., Schaeffer D. (1990). Vitamin C deficiency in captive nonhuman primates fed commercial primate diet. *Laboratory Animal Science* 40, 165-168.
- Reinwald S., Burr D. (2008). Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *Journal of Bone and Mineral Research* 23, 1353-1368.
- Roberts E.D. (1993). Vitamin C deficiency, Old and New World monkeys. In: Jones T.C., Mohr U., Hunt R.D. (Editors). *Nonhuman Primates I*. Springer, Berlin, p 202-203.
- Russell S.W., Jenson F.C., Vanderlip J.E., Alexander N.L. (1979). Osteosarcoma of the mandible of a baboon (*Papio papio*): Morphological and virological (Oncornavirus) studies, with a review of neoplasms previously described in baboons. *Journal of Comparative Pathology* 89, 349-360.
- Schuler A.M., Gibson S.V., Brady A.G., Abee C.R., Scammell J.G. (2007). Congenital radial and thumb aplasia in a neonatal owl monkey (*Aotus nancymaae*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 46, 72-74.
- Shaw J.H., Phillips P.H., Elvehjem C.A. (1945). Acute and chronic ascorbic acid deficiencies in the rhesus monkey. *The Journal of Nutrition* 29, 365-372.
- Simmons D.J., Chang S.L., Russell J.E., Grazman B., Webster D., Oloff C. (1983). The effect of protracted tetracycline treatment on bone growth and maturation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 180, 253-259.
- Smith J.J. (2006). Objective measures of health and well-being in laboratory rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Journal of Medical Primatology* 35, 388-396.
- Smith S.Y., Jolette J., Turner C.H. (2009). Skeletal health: primate model of postmenopausal osteoporosis. *American Journal of Primatology* 71, 752-765.
- Snook S.S., King N.W. (1998). Familial infantile cortical hyperostosis (Caffey's disease) in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Veterinary Pathology* 26, 274-277.
- Strauss J.M., Jason S., Lee H., Gan E. (1969). Melioidosis with spontaneous remission of osteomyelitis in a macaque (*Macaca nemestrina*). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 155, 1169-1175.
- Tardif S. (2006). Preparing New World monkeys for laboratory research. *ILAR Journal* 47, 307-315.
- Teixeira D.S., Castro L.C.G., Nobrega Y.K.M., Almeida R.C., Gandolfi L., Pratesi R. (2009). 25-Hydroxy-vitamin D levels among *Callithrix penicillata* primate species raised in captivity. *Journal of Medical Primatology* 39, 77-82.
- Teixeira D.S., Nobrega Y.K.M., Valencia C.E.U., Gandolfi L., Pratesi R., Castro L.C.G. (2012). Evaluation of 25-hydroxy-vitamin D and parathyroid hormone in *Callithrix penicillata* primates living in their natural habitat in Brazil. *Journal of Medical Primatology* 41, 364-371.
- Umemura T. (2000). Experimental reproduction of itai-itai disease, a chronic cadmium poisoning of humans, in rats and monkeys. *Japanese Journal of Veterinary Research* 48, 15-28.
- Whyte M.P., Thakker R.V. (2005). Bone disorders: Rickets and osteomalacia. *Medicine Publishing Company* 33, 70-74.
- Wronski T.J., Morey E.R. (1983). Inhibition of cortical and trabecular bone formation in the long bones of immobilized monkeys. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 181, 269-276.
- Young D.R., Niklowitz W.J., Brown R.J., Jee W.S.S. (1986). Immobilization-associated osteoporosis in primates. *Bone* 7, 109-117.