

Maligne histiocyttaire tumoren bij de Flatcoated Retriever

De Flatcoated Retriever heeft een verhoogd risico op soft tissue sarcomas. Een soft tissue sarcoma is een tumor van het bindweefsel. Dit bindweefsel omhult anatomische structuren, verbindt ze onderling en zorgt voor stevigheid. In het bijzonder lijkt de FCR vaker een dergelijk sarcoom afkomstig van histiocyten te ontwikkelen. Histiocyten zijn cellen behorende tot de afweer, met als taak het opruimen van ziektekiemen en van cellen die grote fouten vertonen, inclusief tumorcellen. Als deze bewaking faalt, is er een probleem. En het is natuurlijk wrang, dat deze cellen zelf ook tot tumor kunnen ontaarden.

Als onderdeel van haar studie heeft mevrouw Drs. Barbara Blaauw tijdens een onderzoeksstage een analyse gemaakt van het voorkomen van tumoren bij de Flatcoated Retriever (FCR). Hiervoor gebruikte zij een steekproef, bestaande uit inzendingen naar het departement Pathologie van de Faculteit Diergeneeskunde over de jaren 2000 t/m 2004.

Bij de patiënten waar de beschrijving en eventuele revisie van de tumor, een voldoende zekere diagnose opleverde, werd gepoogd aanvullende gegevens te verzamelen.

Contact werd gezocht met de praktijk waar de hond was behandeld, om verdere diergegevens en zo mogelijk de stamboom te achterhalen.

Ook werd stambomen achterhaald van een tiental FCR die rond 2003-2004 minimaal 10 jaar oud en in leven waren zonder verleden met een tumor, als controlegroep.

De uitvoering

Alleen die patiënten waar de patholoog van had opgeschreven dat het ging om een tumor of dat er een tumor vermoed werd, werden geprint en kregen een nummer. Dit nummer gaf aan om welke type tumor het ging. De aandacht werd in het bijzonder gericht op histiocyttaire afwijkingen/tumoren en weke delen sarcomen - als hoofdgroep van alle kwaadaardige bindweefseltumoren van de weke delen. De Engelse term 'soft tissue sarcoma' (STS) wordt vaak gebruikt. Binnen de STS vallen ook de kwaadaardige histiocyttaire tumoren.

Aanvullende gegevens en stambomen werden nagetrokken - voor zover haalbaar- van dieren met:

- cutane histiocytosis (CH) of systemische histiocytosis (SH): beide verondersteld te berusten op een immuun-stoornis, maar met een erfelijke achtergrond.
- kwaadaardige histiocyttaire tumoren, te weten histiocytair sarcoom (HS), maligne fibreus histiocytoom (MFH), en maligne histiocytose. Bij het maligne fibreus histiocytoom, ziet men een mengbeeld van spoelvormige bindweefselcellen en meer afgeronde histiocyt-achtige cellen. Men is het niet eens of de histiocyten reaktief zijn, of werkelijk tumorcellen.
- sarcomen 'not otherwise specified' = sarcoma NOS. In deze groep kwaadaardige bindweefseltumoren, kunnen gevallen van histiocyttaire achtergrond voorkomen, die qua uiterlijk niet als zodanig herkend kunnen worden.

Aan de hand van de gegevens op de prints werd contact gezocht met de dierenarts (dierenartspraktijk) die het monster had ingestuurd. De patiëntenkaart gaf inzicht in het ziekteproces en het verloop daarvan na de diagnose. Aansluitend werd contact gezocht met de eigenaar voor eventueel aanvullende informatie en de vraag of zij een stamboom van de patint beschikbaar hadden. Bij het bekijken van de verslagen van de patholoog was de uiteindelijke conclusie niet altijd éénduidig. In een paar twijfel gevallen heeft de heer Grinwis (patholoog, werkzaam bij het Pathologisch Instituut van de faculteit Diergeneeskunde) de histologische en cytologische coupes bekeken en gereviseerd. Soms heeft hij een andere kleuring toegepast om nieuwe inzichten te krijgen in deze bestaande gevallen. Al deze gegevens zijn samengevoegd en vergeleken met data uit verscheidene artikelen. Met behulp van Peter Leegwater (geneticus en werkzaam op de faculteit Diergeneeskunde) konden de stambomen ingevoerd worden in een genetisch tekenprogramma.

Resultaten

Uit de computerbestanden van het Pathologisch instituut zijn 441 mogelijke gevallen van een tumor bij de Flatcoated Retriever gevonden, bekeken over de jaren 2000 t/m 2004.

Al direct vielen er 47 af (categorie 0: geen zekere diagnose, zoals door breuk van preparaten, etcetera).

Er kwamen 138 histiocytomen (31% van alle tumoren) voor.

Hierbij was een tweedeling te zien in leeftijd van de dieren. Van de 136 dieren, zijn er 71 onder de 2,5 jaar oud (gemiddeld 1 jr. en 2 mnd). De rest heeft een gemiddelde leeftijd van 4 jr. en 9 mnd. Dat is relatief hoog, als we een vergelijking maken met de literatuur.

Verder waren er 2 honden met CH en 4 met SH. Verder waren er 89 dieren met een weke delen sarcoom ('STS').

Voor de subgroepen van kwaadaardige tumoren met een zekere of mogelijke histiocytair achtergrond:

Type	Aantal
HS	5
MFH	5
MH	13
Sarcoma-NOS	12

De gemiddelde leeftijd van de honden met SH was het laagst (7,2 jaar), voor HS (7,8), MH (8,6), MFH (8,7) en sarcoma NOS (9,4 jaar) lag dit hoger.

Noot 1: dit betekent voor het erfelijkheidsonderzoek, dat de grens voor oude gezonde controle van 9.5 jaar, nog geen garantie vormt dat dit dier volledig vrij van een eventuele aanleg is. Informatie over latere tumorontwikkeling is dan ook van groot belang.

Twee honden hadden 2 keer een soft tissue sarcoma gehad en deze staan dus dubbel vermeld. De groep waar verder gegevens werden nagetrokken omvatte derhalve 39 dieren.

Bij 17 van deze dieren was aanvullende informatie te achterhalen en is tevens de stamboom ingestuurd. In 9 gevallen is de extra informatie wel gevonden, maar is het niet gelukt de stamboom te bemachtigen. Dit had verschillende redenen.

- eigenaren niet bereikbaar (telefoon/ brief).

- eigenaren hebben geen stamboom meer.
- eigenaren willen liever niet meewerken.

Van de overige 13 was ook de aanvullende informatie niet te vinden. Redenen hiervoor zijn.

- dierenartsen konden de patiënt gegevens niet vinden (niet meer in het systeem).
- praktijk is overgenomen en gegevens zijn niet meer aanwezig.
- bereikbaarheid van de dierenarts / geen tijd om contact te zoeken met de eigenaar.

Stambomen

Op basis van wel/niet gemeenschappelijk delen van voorouders, kunnen gescheiden of samenlopende stambomen worden gemaakt.

Om uit te zoeken of bij de zieke dieren inbreeding een rol speelt, moet je het aantal inbreeding loops van de patienten vergelijken met die van een gezonde controlegroep. Pas dan kan er iets gezegd worden over een eventuele erfelijke component. Korte loops zijn die van bijvoorbeeld, vader-dochter, nicht-oom, beide opa's zijn broers. Loops op een verdere afstand zijn de overgrootvader die ook opa is en de overgrootmoeder die ook oma is. Nog verder weg, gaat het bijvoorbeeld om overgrootouders met dezelfde partner.

Bij de patiëntengroep konden de 17 stambomen die zijn binnengekomen alle worden samengevoegd tot 1 grote stamboom. Er bleken 9 zogenaamde inbreeding loops aanwezig; er was sprake van inbreeding loops op verschillende niveau's.

De controlegroep bestaat uit honden van seniore leeftijd.

Alle dieren waren in 1 stamboom onder te brengen. Vier inbreeding loops waren te zien. Het stamboom onderzoek laat zien dat inbreeding te vinden in de patiënten populatie uit kortere loops bestaat dan in de controlegroep. Ook in de controlegroep zijn loops te vinden, maar vaker op grootouderniveau. Dit betekent dat binnen deze uiterst beperkte steekproef, een erfelijke achtergrond van de gekozen groep tumoren aannemelijk is. Evenwel lijkt het waarschijnlijk dat er meer dan 1 gen betrokken is.

Noot 2: De in dit onderzoek gekozen aanpak met historische gegevens, levert uiteindelijk 17 stambomen op uit 441 geselecteerde inzendingen van een tumor. De huidige aanpak is traceren en aanmelden van alle patiënten die een mogelijk relevant type ontwikkelen. Kortom, alle tumoren behorend tot cutane/systemische histiocytosis, en alle kwaadaardige weke delen sarcomen, waaronder de histiocytair typen vallen. Hiermee wordt 'de pakkans' aanmerkelijk groter.

De komende tijd zal verder aandacht worden besteed aan een verbetering van de typering / classificatie van de verscheidene weke delen sarcomen, en er zal volop aandacht blijven voor het doen van DNA onderzoek van ingezonden bloed, via de 'Cambridge connection'

G.R. Rutteman, specialist veterinaire oncologie, UKG, 7-11-'06

Post-script 22-10-2009:

De aandacht vanuit de Flatcoated Retriever Club, onderzoekers en dierenartsen heeft er toe geleid dat over de jaren volgend op de archief studie (2000-2004) een veelvoud van patiënten met de diagnose histiocytair sarcoom, maligne histiocytose samen met geregistreeerde stambomen, bekend zijn geworden, waar nu verder onderzoek op plaats vindt.