

Idiopathische eosinofiele bronchopneumonie bij een cavalier king charles spaniël: een casereport en differentiaaldiagnose met *Pneumocystis carinii* infectie

Idiopathic eosinophilic bronchopneumonia in a Cavalier King Charles spaniel: case report and differential diagnosis with Pneumocystis carinii infection

³S. Opdenakker, ¹E. Van der Vekens, ²M. Jennes, ³V. Bavegems

¹Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren

²Vakgroep Virologie, Parasitologie en Immunologie

³Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820, Merelbeke, België

Valerie.Bavegems@UGent.be

SAMENVATTING

In deze casuïstiek wordt een hond met eosinofiele bronchopneumonie besproken. De hond werd op consultatie aangeboden op de Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke, met de klacht van hoesten en benauwdheid. Op basis van het signalement, de anamnese, het klinisch onderzoek, bloedonderzoek en radiografisch onderzoek werd een vermoedelijke diagnose van *Pneumocystis carinii* gesteld. De hond werd behandeld met trimethoprim-sulfadiazine. Omdat er geen verbetering optrad, werd een bronchoalveolaire lavage uitgevoerd en werd de serum IgG- en IgM- concentratie bepaald. Het cytologisch onderzoek van de bronchoalveolaire lavage toonde zeer veel eosinofielen. Het IgG bleek binnen de normaalwaarden te vallen en het IgM was sterk verhoogd. Hierdoor kon besloten worden dat de hond niet aan pneumocystosis leed en de definitieve diagnose van eosinofiele bronchopneumonie werd gesteld. Prednisolone werd aan de therapie toegevoegd. De hond werd met een therapie van trimethoprim-sulfadiazine en een prednisolone-afbouwschema naar huis gestuurd. Op controle, zes weken later, hoestte de hond nog maar af en toe en nog eens drie maanden later was de patiënt hoestvrij.

ABSTRACT

The present case describes a dog with eosinophilic bronchopneumonia. The dog was presented with a history of coughing and dyspnea at the Department of Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. A presumptive diagnosis of *Pneumocystis carinii* was made based on signalment, history, clinical examination, blood work and medical imaging, and the dog was treated with trimethoprim-sulfadiazine. Because of lack of improvement, a bronchoalveolar lavage was performed and the serum IgG and IgM concentrations were determined. Cytology of bronchoalveolar lavage showed an excessive amount of eosinophils. The IgG was within normal limits and the IgM was increased. These findings excluded pneumocystosis as a possible cause, and the definitive diagnosis of eosinophilic bronchopneumonia was made. Prednisolone was added to the treatment. The dog was sent home with a treatment of trimethoprim-sulfadiazine and prednisolone gradually diminished. On control, six weeks later, the dog only coughed occasionally, and another three months later it was free of coughing.

INLEIDING

Eosinofiele bronchopneumonie is de overkoepelende term voor pulmonaire aandoeningen waarbij een infiltratie van een verhoogd aantal eosinofielen in de weefsels van het ademhalingsstelsel aanwezig is. Eosinofiele bronchopneumonie kan idiopathisch zijn of secundair aan een bekende oorzaak.

Onder idiopathisch worden chronische eosinofiele pneumonie, acute eosinofiele pneumonie, eenvoudige pulmonaire eosinofiele (Löffler's syndrome), idiopathisch hypereosinofiel syndroom en churg-strauss-syndroom verstaan.

Secundaire eosinofiele pneumonieën worden onder andere veroorzaakt door parasieten, zoals *Dirofilaria immitis* en *Angiostrongylus vasorum*, of door andere infectieuze organismen, zoals *Pneumocystis carinii*, *Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.* of *Coccidioides immitis*.

De diagnose is meestal gebaseerd op de bevindingen van het radiografisch onderzoek en de bronchoalveolaire lavage (BAL). Radiografisch wordt meestal een diffuus alveolair of interstitieel patroon vastgesteld. Op cytologie van het bronchoalveolair vocht kan een overmaat aan eosinofielen worden vastgesteld.

Bij idiopathische pneumonieën bestaat de behan-



Figuur 1. Ventrodorsale opname op de dag van consultatie. “Donuts” zijn zichtbaar in de caudale longlobben (holle pijl). In de rechter caudale longlob zijn ook luchtbronchogrammen zichtbaar (volle pijl).

deling uit corticosteroiden, al dan niet in combinatie met antibiotica. De meeste honden reageren goed op de behandeling en herstellen volledig. Bij eosinofiele pneumonieën met een bekende oorzaak is het doel van de behandeling de onderliggende oorzaak van pulmonaire hypersensitiviteit te elimineren, in geval van *Pneumocystis carinii* door behandeling met trimethoprim-sulfadiazine. Bijkomend wordt meestal prednisolone (1-4 mg/kg BID) gegeven om de hypersensitiviteit te onderdrukken.

CASUÏSTIEK

Een vrouwelijke, gesteriliseerde cavalier king charles spaniël van vier jaar en zes maanden werd op de Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke aangeboden met de klacht van hoesten. Het hoesten duurde al 14 dagen, was af en toe productief met schuim en ging soms gepaard met benauwdheid. De dierenarts had laryngitis en tracheïtis gediagnosticeerd en schreef methylprednisolone 4 mg, 1 tablet 1x/dag (Moderin[®], Pfizer) en marbofloxacin 20 mg, 1 tablet 1x/dag (Marbocyl[®], Vétoquinol) voor 10 dagen voor. Acht dagen later hoestte de hond nog steeds en werd ze kortademig. De hond werd opgenomen bij de dierenarts ter observatie. De auscultatie van hart en longen waren normaal, maar op radiografie van de thorax werd een bronchiaal patroon vastgesteld. Doxycycline 100 mg, 1,5 tablet 1x/dag (Ronaxan[®],

Merial) en codeïne, een narcotische hoestremmer (toegediende dosis niet bekend) werden voorgeschreven voor de behandeling van de bronchitis. Een half uur na het toedienen van de tabletten begon de hond echter te braken en wilde niet meer eten en drinken.

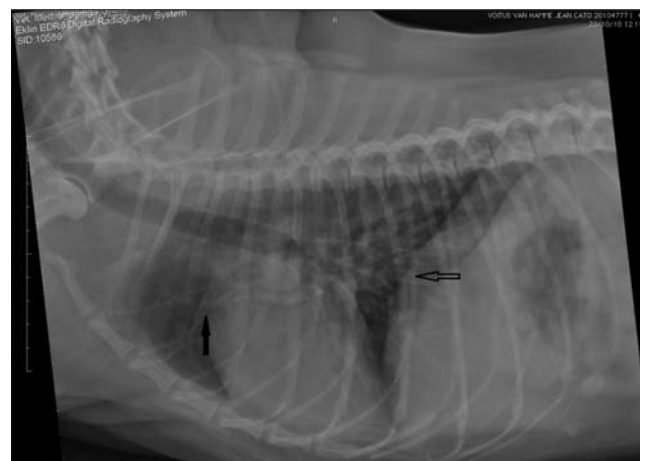
De hond had een klinische voorgeschiedenis van bilateraal chronische oorproblemen waarvoor bilateraal een volledige verwijdering van het gehoorkanaal (= ‘total ear canal ablation’ (TECA)) werd uitgevoerd, een pyometra en een uitgebreide schimmelinfectie ter hoogte van de potten.

Op de dag van consultatie op de dienst Cardio-Respiratoire Aandoeningen van de Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren wog de hond 10,4 kg en ze was kalm. Het algemeen lichamelijk onderzoek was normaal en er werden geen afwijkingen van het circulatiestelsel vastgesteld. Bij onderzoek van het ademhalingsstelsel werden bilaterale sereuze neusvloeijing, een vochtig planum nasale en een drukgevoeligheid ter hoogte van larynx/trachea vastgesteld. Auscultatie van de longen was links en rechts normaal.

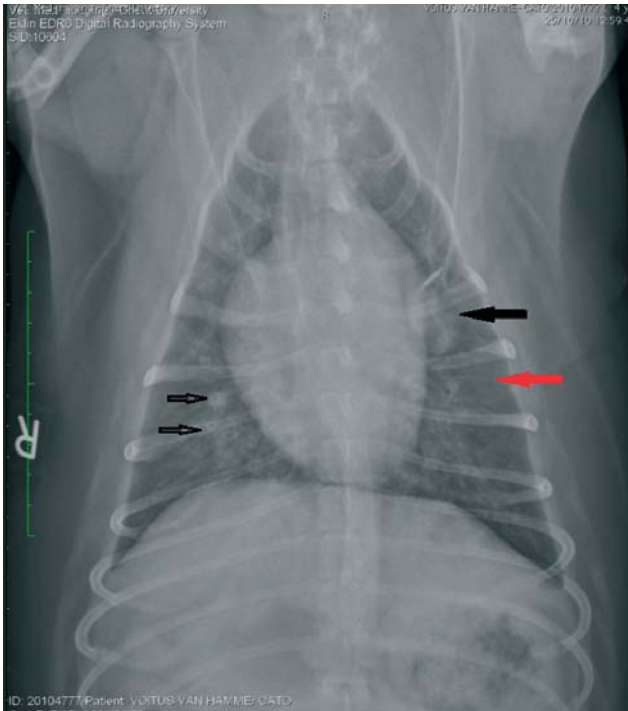
Voor het stellen van de diagnose werd gebruik gemaakt van een algemeen bloedonderzoek en medische beeldvorming.

Op het bloedonderzoek werden een daling van de hematocriet (38,5% (43,0-59,0)) en het aantal RBC ($5,59 \times 10^{12}/l$ (6,20-8,70)) evenals eosinofilie ($3,54 \times 10^9/l$ (0,10-1,49)) vastgesteld. Bijkomend werd een sterke anisocytose van de trombocyten met aanwezigheid van reuzentrombocyten vastgesteld.

Er werd een ventrodorsale en een rechtslaterale radiografie van de thorax genomen (Figuur 1 en 2). Hierop werd over het volledige longveld een diffuse toename van de opaciteit van de weke weefsels waargenomen. In de craniale longlobben waren verschillende “tramlines” zichtbaar en in de caudale longlobben werden “donuts” waargenomen. Verder werd een verlies aan aflijning van de pulmonaire vascularisatie opgemerkt in het caudale longveld, voornamelijk in de rechterlong. Tot slot werden in de rechter caudale longlob ook luchtbronchogrammen ge-



Figuur 2. Rechtslaterale opname op de dag van consultatie. “Donuts” zijn zichtbaar in de caudale longlobben (holle pijl). In de craniale longlobben zijn “tramlines” zichtbaar (volle pijl).



Figuur 3. Ventrodorsale opname drie dagen na consultatie. Er is een toegenomen weke delenopaciteit ter hoogte van het hele longveld (rode volle pijl). “Donuts” zijn zichtbaar in de caudale longkwabben (holle pijlen). In het linkerlongveld is een ovale, goed afgelijnde weke delenopaciteit zichtbaar (zwarte volle pijl).

detecteerd. Dit diffuse broncho-interstitiële patroon en het ernstige interstitiële tot alveolaire patroon in de rechter caudale longlob waren indicatief voor bronchopneumonie. Differentiaal diagnostisch werd aan infectieuze oorzaken gedacht, zoals kennelhoest met een bijkomende infectie, *Pneumocystis carinii* en in mindere mate aan *Angiostrongylus vasorum*.

Omwille van het vermoeden van *Pneumocystis carinii*-pneumonie werden bijkomend de serumconcentraties van IgG en IgM bepaald.

De hond werd gedurende een week gehospitaliseerd ter observatie en voor een intensieve behandeling bestaande uit intraveneus infuus, aerosoltherapie, trimethoprim-sulfadiazine 80 mg, ½ tablet 2x/dag PO (Tribrissen 80[®], Intervet), ranitidine 2 mg/kg 2x/dag IV (Zantac[®], GSK) en metoclopramide 0,3 mg/kg 3x/dag IV (Primperan[®], Sanofi Aventis).

Tijdens de hospitalisatie werden drie dagen na de opname de radiografieën herhaald. Er werd opnieuw een ventrodorsale opname samen met een rechtslaterale opname gemaakt (Figuur 3 en 4). De opaciteit van de weke weefsels was nog meer toegenomen. Er was nog steeds een verlies aan aflijning van de pulmonaire vascularisatie en in het caudodorsale longveld waren de “tramlines” en “donuts” ook nog altijd zichtbaar. In het linkerlongveld ter hoogte van de derde en vierde intercostaal ruimte werd een ovale, goed afgelijnde weke delenopaciteit (2,2 x 1,5 cm) waargenomen. Daarnaast was de linker tracheobronchiale lymfeknoop vergroot en afgerond, waardoor de linker craniale bronchus opzij werd gedrukt. Kort samengevat

was het broncho-interstitiële patroon dus verergerd met bijkomend een tracheobronchiale lymfadenopathie en een nodule in de linker craniale thorax. De differentiaaldiagnose voor deze nodule bestond uit een granuloom, neoplasmie, abces, cyste of een hematoom.

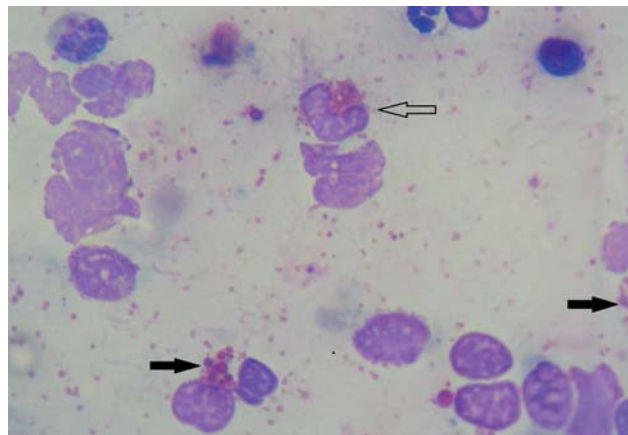
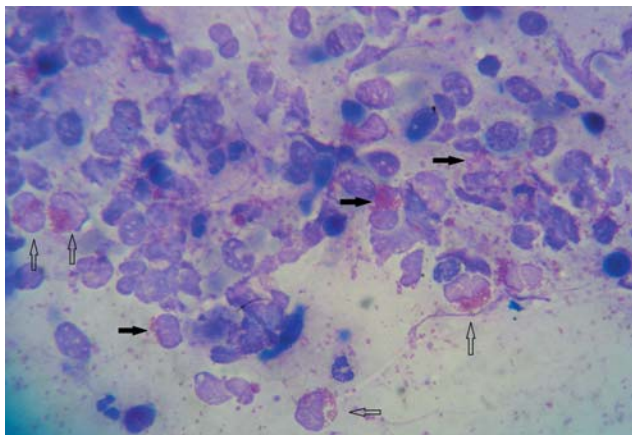
De volgende dag werd een bronchoscopie met BAL uitgevoerd. Er werd matig tot sterk erythemateuze mucosa ter hoogte van de trachea vastgesteld. De diepere bronchen waren gestuwd met aanwezigheid van slijm en etterproppen afkomstig uit de kleinere bronchen. Sommige kleinere bronchen vertoonden collaps. Op de cytologie van de bronchiaalspoeling werden zeldzame, gramnegatieve staafjes en een matig aantal leukocyten opgemerkt, voornamelijk neutrofielen en een groot aantal eosinofielen (Figuur 5 en 6). Op bacteriologisch onderzoek werden enkele kolonies van *Pseudomonas aeruginosa* vastgesteld, die enkel gevoelig waren voor piperacilline, cefalexine, gentamicine, tobramicine en marbofloxacin. Omwille van het hoge aantal eosinofielen in de BAL werd een éénmalige injectie dexamethason 5 mg IV (Rapidexon[®], Eurovet) toegediend, waarna prednisolone 20 mg SC (Codi-pred[®], Codifar) 1x/dag werd toegediend totdat de hond naar huis ging.

Ook het bloedonderzoek werd zes dagen na opname herhaald. Het hematocriet (30,2% (37,0-55,0)) en het aantal rode bloedcellen ($4,1 \times 10^{12}/l$ (5,5-8,5)) waren nog steeds verlaagd en ook het hemoglobine (9,8 g/dl (12,0-18,0)) was gedaald. Het aantal eosinofielen ($0,33 \times 10^9/L$ (0,10-1,49)) was genormaliseerd, maar het aantal neutrofielen ($14,61 \times 10^9/l$ (2,00-12,00)) was gestegen. De daling van het aantal eosinofielen is te verklaren door het opstarten van de cortisonetherapie twee dagen vóór het herhalen van het bloedonderzoek.

Bijkomend bleek de IgG-concentratie (1000 mg/dl (1000-2000 mg/dl)) binnen de normaalwaarden te vallen en de IgM-concentratie (1023 mg/dl (70-270 mg/dl)) bleek sterk verhoogd. Deze resultaten wijzen



Figuur 4. Rechtslaterale opname drie dagen na consultatie. Er is een vergroting van de tracheobronchiale lymfeknoop (volle pijl).



Figuur 5 en Figuur 6. Cytologie van de bronchoalveolaire lavage. Er is een overmaat aan eosinofielen zichtbaar (holle pijlen) en losse eosinofiele granulen (volle pijlen).

niet in de richting van een immunodeficiëntie die tot een *Pneumocystis carinii*-infectie kan leiden.

Op basis van de gegevens uit de onderzoeken werd de hond gediagnosticeerd met idiopathische eosinofiele bronchopneumonie.

De therapie van de hond werd verdergezet met trimethoprim-sulfadiazine 80 mg, 1/2 tablet 2x/dag PO gedurende één week (Tribrissen 80[®], Intervet) en prednisolone 5 mg (Prednisolone[®], Kela) volgens een afbouwschema van zes weken. Gedurende drie dagen werden twee tabletten 2x/dag gegeven, daarna gedurende twee weken twee tabletten 1x/dag, vervolgens twee weken lang één tablet 1x/dag en ten slotte gedurende twee weken één tablet om de twee dagen.

Na zes weken kwam de hond terug op controle. Ze hoestte maar zelden meer. De prednisolonetherapie werd enkele dagen voordien volledig gestopt. Het algemeen lichamelijk onderzoek en het onderzoek van het ademhalings- en het cardiovasculair stelsel waren normaal. Op de controleradiografieën werd vastgesteld dat de tracheobronchiale lymfeknopen in omvang waren afgenomen en er werd een milde reductie van het bronchiaal patroon opgemerkt. Er werd geadviseerd om de hond verder te observeren.

Twee weken later begon de patiënt opnieuw te hoesten en een nieuw afbouwschema met prednisolone gedurende tien weken werd opgestart, met goed resultaat.

Nog eens drie maanden later kwam de hond weer op controle. Het tweede cortisoneschema van tien weken was sinds één week beëindigd en de hond was hoestvrij. Het onderzoek van het ademhalings- en cardiovasculair stelsel was nog steeds volledig normaal. Indien een recidief zou optreden, werd aangeraden om een behandeling met Flixotide[®], GSK (fluticasonpropionaat = inhalatiecorticosteroiden) (1 puff 2x/dag via ademkamer) op te starten.

DISCUSSIE

Eosinofiele bronchopneumonie is volgens Norris en Mellema (2004) een verzamelnaam voor infiltratieve pulmonaire aandoeningen. Deze aandoeningen worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een

verhoogd aantal eosinofielen in de weefsels van het ademhalingsstelsel. De aandoeningen zijn soms levensbedreigend wanneer ze aanleiding geven tot een acuut respiratoir falen. Dikwijls echter reageren ze snel en volledig op behandeling met corticosteroiden met een minimale impact op de longfunctie. Dit maakt eosinofiele pneumonieën uniek onder de interstitiële longziekten. Door hun gunstige prognose worden er zelden verdere onderzoeken, zoals longbiopsen of longfunctietesten, uitgevoerd en is er dus diergeneeskundig nog maar weinig informatie over deze aandoeningen beschikbaar. De vergaarde kennis is meestal gebaseerd op een extrapolatie van vergelijkbare aandoeningen in de humane geneeskunde of op basis van thoracale radiografieën, eosinofielentellingen in perifeer bloed en cytologie op bronchoalveolaire lavages en niet op basis van histopathologie.

De accumulatie van de eosinofielen in het longparenchym kan zowel in een gedaalde pulmonaire compliantie als in een gereduceerde gasdiffusiecapaciteit resulteren. Deze reductie in longfunctie en toegenomen inspanningen tot ademhaling kunnen nog bijkomend verergerd worden door de ontwikkeling van niet-cardiogeen oedeem als gevolg van de eosinofiele degranulatie. De patiënten kunnen daardoor restrictieve of obstructieve ademhalingspatronen vertonen.

Eosinofiele bronchopneumonie kan idiopathisch zijn of secundair aan een bekende oorzaak. Bij de eosinofiele pneumonieën met een bekende oorzaak is het doel van de behandeling om de onderliggende oorzaak van de pulmonaire hypersensitiviteit te elimineren. Bijkomend wordt meestal prednisolone (1-4 mg/kg 2x/dag) gegeven om de hypersensitiviteit te onderdrukken. Een eerste groep van eosinofiele pneumonieën met bekende oorzaak wordt veroorzaakt door parasieten. De meest bekende parasieten zijn *Dirofilaria immitis* en *Angiostrongylus vasorum*. Een tweede groep aandoeningen wordt veroorzaakt door andere infectieuze organismen, zoals *Pneumocystis carinii*, *Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.* of *Coccidioides immitis*. Deze infecties zijn in tegenstelling tot bij de mens, meestal niet geassocieerd met eosinofiele pneumonie bij de hond en de kat (Norris en Mellema, 2004).

Pneumocystis carinii is een extracellulair opportunistisch pathogeen organisme van de longen bij mens en dier, dat initieel onder de protozoa werd geklasseerd. Meer recent werd het organisme ondergebracht in de klasse van de fungi. Een infectie kan subklinisch blijven, maar bij immunogecomprimeerde gastheren kan ze tot een levensbedreigende pneumonie leiden met een hoge mortaliteit indien geen aangepaste behandeling wordt ingesteld. Het organisme is het beste bekend als een pathogeen bij AIDS-patiënten en transplantatie- en kankerpatiënten met een onderdrukte immuniteit (Sukura *et al.*, 1996; Watson *et al.*, 2006). Alle stadia van de levenscyclus van *Pneumocystis carinii* bevinden zich in de longen van de zoogdier-gastheer. Het zijn hoofdzakelijk trofozoïten en cysten die in de longen kunnen gevonden worden. De gastheer kan zowel een laboratoriumdier zijn als een wild dier, een dier uit de zoo of een huisdier (Sukura *et al.*, 1996; Cabañes *et al.*, 2000). Onder de honden blijken voornamelijk miniatuurteckels en cavalier king charles spaniëls gevoelig voor de infectie. Dit zou kunnen wijzen op een rasgebonden immunodeficiëntie. Daarnaast kunnen andere rassen aangetast raken (Watson *et al.*, 2006).

Bij normale gezonde dieren kan de parasiet in kleine aantallen in de alveoli aanwezig zijn. De parasiet geeft enkel aanleiding tot pneumonie of ademhalingsproblemen in geval van een onderdrukking van de immuniteit. Als gevolg van deze immunosuppressie kan het organisme prolifereren in de alveoli en leiden tot een alveolaire-capillaire blokkade, met een verstoorde ventilatie-perfusie tot gevolg (Kirberger en Lobetti, 1998).

De klinische symptomen van idiopathische eosinofiele bronchopneumonie of eosinofiele bronchopneumonie ten gevolge van een *Pneumocystis carinii* infectie zijn vrij gelijkaardig. De honden worden meestal aangeboden met polypnee, een variabele graad van dyspnee, hoesten, ademen met open muil en toegenomen longgeluiden. De idiopathische vorm kan gepaard gaan met sereuze tot mucopurulente neusvloeïng. Ook gewichtsverlies, inspanningsintolerantie en terugkerende infecties kunnen optreden bij beide aandoeningen (Clercx *et al.*, 2000; Kirberger en Lobetti, 1998; Nelson en Sellon, 2005). Op longauscultatie kunnen frequent "crackles", een piepende ademhaling of een veralgemeende toename van de longgeluiden, gehoord worden (Clercx *et al.*, 2000; Nelson en Sellon, 2005; Sukura *et al.*, 1996). De rectale temperatuur is meestal normaal (Hagiwara *et al.*, 2001; Watson *et al.*, 2006). Echter, de yorkshire terriër in het onderzoek van Cabañes *et al.* (2000) vertoonde koorts (39,8°C) op het moment dat de hond werd aangeboden. De cavalier king charles spaniël uit de voorliggende casus werd aangeboden met hoesten en ademhalingsproblemen. Op basis van deze klinische symptomen kan er nog geen onderscheid gemaakt worden tussen de idiopathische vorm en de secundaire vorm van eosinofiele bronchopneumonie. Daarom werd met beide mogelijkheden rekening gehouden in de verdere diagnosestelling.

Cavalier king charles spaniëls behoren net als teckels tot de gepredisponeerde rassen en lijken een leeftijdsgebonden gevoeligheid voor *Pneumocystis carinii*-infectie te vertonen. Aangetaste teckels zijn meestal jonger dan één jaar met een variatie tussen acht en twaalf maanden leeftijd (Lobetti, 2000). De cavalier king charles spaniëls zijn meestal aangetast op een iets latere leeftijd, namelijk op een gemiddelde leeftijd van 3,5 jaar met een variatie van acht maanden tot zes jaar (Watson *et al.*, 2006). Een andere aanwijzing voor een immuniteitsprobleem is de klinische voorgeschiedenis van dergelijke honden, waarin vaak sprake is van chronische, recidiverende of partieel reagerende infecties met organismen met een lage pathogeniteit, zoals *Candida*, *Haemobartonella*, *Prototheca*, etc. Vaak beschreven infecties zijn otitis externa, hemorragische enteritis, tonsillitis, folliculitis en pyogranulomateuse dermatitis. De honden reageren meestal op een symptomatische behandeling, maar net als het geval is bij een ademhalingsaandoening, hervalt het merendeel van de dieren na verloop van tijd (Lobetti *et al.*, 1996). De hond uit de onderhavige casus vertoonde symptomen van hoesten en dyspnee die niet verdwenen met een symptomatische behandeling. De hond had een klinische voorgeschiedenis van bilateraal chronische oorproblemen, een pyometra en een uitgebreide schimmelinfectie ter hoogte van de poten, waardoor gedacht werd aan een mogelijke immunodeficiëntie en infectie met *Pneumocystis carinii*. Met haar vier jaar en zes maanden is de hond iets ouder dan de gemiddelde leeftijd van 3,5 jaar bij cavalier king charles spaniëls met *Pneumocystis carinii* infectie. De leeftijd van de hond in de huidige casus valt echter wel binnen de beschreven leeftijdsvariëteit van acht maanden tot zes jaar. Geslachtsprevalentie wordt in de literatuur niet beschreven.

Voor het stellen van de diagnose wordt er gestart met een algemeen bloedonderzoek. Over het algemeen gaat idiopathische eosinofiele bronchopneumonie vaak gepaard met leukocytose met soms neutrofilie en eosinofilie (Clercx *et al.*, 2000). Meestal worden in geval van een *Pneumocystis carinii*-infectie op hematologie neutrofiële leukocytose, polycythemie en soms eosinofilie en monocytose vastgesteld. Op bloedgasanalyse worden vaak hypoxemie en hypocapnee vastgesteld (Kirberger en Lobetti, 1998). De hond uit de casus vertoonde op het eerste bloedonderzoek enkel een duidelijke eosinofilie zonder stijging van de leukocyten. Op het herhaalde bloedonderzoek zes dagen later, was echter wel leukocytose zichtbaar met duidelijke neutrofilie en een normaal aantal eosinofielen.

Na het algemeen bloedonderzoek worden radiografieën genomen, standaard een laterale en een dorsoventrale opname. Eosinofiele bronchopneumonie kan radiografisch een diffuus broncho-interstitieel, een alveolair, een peribronchiaal patroon of een combinatie van deze patronen vertonen (Nelson en Sellon, 2005). Kirberger en Lobetti (1998) stelden in hun onderzoek naar *Pneumocystis carinii* radiografische veranderingen vast die varieerden van een diffuus mild interstitieel patroon met een milde tot matige peribronchiale

opaciteit tot een vergevorderde longopaciteit met een alveolair patroon gekenmerkt door luchtbronchogrammen en wazige randen. Voornamelijk de middelste longlobben lijken het meest aangetast door het alveolair patroon, terwijl de cranioventrale longlobben er nauwelijks in worden betrokken.

Al deze radiografische veranderingen zijn echter niet specifiek voor *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Differentiaal diagnostisch dient er daarom in geval van chronische en niet-responsieve pneumonie bij een jonge hond rekening gehouden te worden met antibioticareistente bronchopneumonie, infectieuze oorzaken, zoals virussen, toxoplasmose, mycoplasma of parasieten, aspiratiepneumonie, eosinofiele pulmonaire infiltratie, inhalatie van stoffen uit de omgeving en bacteriële pneumonie secundair aan primaire ciliaire dyskinesie (Kirberger en Lobetti, 1998). Een interstitieel patroon op radiografie kan veroorzaakt zijn door inflammatie, oedeem, een bloeding of een neoplasie ter hoogte van het interstitium van de longen of door fibrose ten gevolge van het normale verouderingsproces. Een alveolair patroon ontstaat wanneer de lucht in de alveoli wordt vervangen door vocht of cellen. Het kan veroorzaakt worden door cardiogeen longoedeem, aspiratiepneumonie, geïnhaleerde vreemde voorwerpen, neoplasie, abscessen, granuloma's of een longcontusie (Munro, 1998).

Op radiografie werden bij de hond in de voorliggende casus een diffuus broncho-interstitieel patroon en een ernstig focaal interstitieel tot alveolair patroon opgemerkt, indicatief voor bronchopneumonie. Dit komt vrij goed overeen met het diffuus interstitieel en het voornamelijk focale alveolaire patroon dat veelvuldig in de literatuur wordt beschreven. Bijkomend werd er radiografisch een duidelijke vergroting van de linker tracheobronchiale lymfeknoop waargenomen. Bij sommige honden in studies van *Pneumocystis carinii*-pneumonie werden dergelijke vergrote bronchiale lymfeknopen ook opgemerkt, echter meestal op lijkshouwing en niet op radiografie. Deze opgezette lymfeknopen zijn echter niet specifiek voor deze aandoening. In geval van longtumoren kunnen ook vergrote tracheobronchiale lymfeknopen worden opgemerkt. Bovendien gaat een eosinofiele longziekte of pneumonie ten gevolge van een schimmelinfectie dikwijls gepaard met een vergroting van de hilaire lymfeknopen ter hoogte van de carina (Hawkins, 2009).

De definitieve diagnose van eosinofiele bronchopneumonie, al dan niet veroorzaakt door een infectie met *Pneumocystis carinii*, is gebaseerd op het aantonen van het organisme in vocht uit het respiratoir stelsel of in een biopname (Sukura *et al.*, 1996). Deze stalen worden bekomen via een bronchoalveolaire lavage (BAL), een transtracheaal aspiraats of een transthoracaal fijne naald-aspiraats (FNA) van de long (Lobetti, 2000; Hagiwara *et al.*, 2001; Watson *et al.*, 2006). Voor een goede identificatie van het *Pneumocystis carinii*-organisme zijn speciale kleuringen nodig, zoals de Grocott-Gomori-methanaminezilverkleuring (Watson *et al.*, 2006). Echter, soms worden in de longen van schijnbaar gezonde honden ook *Pneumocystis carinii*-organismen gevonden (Sukura *et al.*, 1997). De hond uit de voorliggende

casus onderging een bronchoalveolaire lavage waarin na cytologisch onderzoek enkel gramnegatieve staafjes en ontstekingscellen werden vastgesteld. Er werd echter enkel een Diff-Quickkleuring uitgevoerd en geen Grocott-Gomori-methanaminezilverkleuring, zoals in de literatuur wordt aangeraden. Op bacteriologisch onderzoek werden enkele kolonies *Pseudomonas aeruginosa* gevonden.

Idiopathische eosinofiele bronchopneumonie wordt behandeld met glucocorticoiden volgens een immunosuppressieve dosering gedurende weken tot maanden. Bij veel honden kan de dosering afgebouwd worden zodra de inflammatie onder controle is. Sommige honden hebben zelfs geen verdere corticoïdenbehandeling nodig (Nelson en Sellon, 2005).

De aangewezen therapie in geval van een *Pneumocystis carinii*-pneumonie is trimethoprim-sulfamethoxazole. In het onderzoek van Lobetti *et al.* (1996) herstelden drie van de vier honden volledig van een *Pneumocystis carinii*-infectie en alle respiratoire symptomen verdwenen door een ingestelde behandeling met gepotentieerde sulfonamiden (15mg/kg 3x/dag of 30mg/kg 2x/dag) gedurende drie weken. Meestal werd dit gecombineerd met cimetidine (5mg/kg 2x/dag) en levamisole (5mg/kg 3x/week). Een symptomatische behandeling met onder andere zuurstoftoediening, vernevelaars, mucolytica en bronchodilatoren heeft vaak maar een tijdelijk effect, waarbij enkel de symptomen verdwijnen maar de infectie persisteert. Veel honden hervallen dan ook, met dikwijls een fatale afloop (Lobetti *et al.*, 1996).

De hond uit de voorliggende casus werd tijdens de hospitalisatie behandeld met trimethoprim-sulfadiazine (Tribriksen 80[®], Intervet). Aangezien er geen verbetering optrad, werden naast de uitgevoerde bronchiaal-spoeling de serumconcentraties van IgG en IgM gemeten. Aangezien de IgG-waarden binnen de normaalwaarden vielen en de IgM-waarden verhoogd waren, is het minder waarschijnlijk dat de hond aan de typische immuundeficiëntie leed die cavalier king charles spaniëls predisponeert voor pneumocystosis. In de literatuur vertonen de onderzochte gevallen van pneumocystosis vaak een deficiëntie aan IgG en IgM (Hagiwara *et al.*, 2001; Lobetti *et al.*, 1996; Lobetti, 2000). In vergelijking met controledieren worden soms significant lagere IgG-waarden en hogere IgM-waarden gevonden (Watson *et al.*, 2006). Rekening houdend met het niet-reageren op trimethoprim-sulfadiazine en de massa eosinofielen aangetroffen op cytologie van de BAL, werd de definitieve diagnose van idiopathische eosinofiele bronchopneumonie gesteld en werd een behandeling met prednisolone ingesteld. Thuis werd de hond verder behandeld met trimethoprim-sulfadiazine (Tribriksen 80[®], Intervet) en prednisolone 5 mg (Prednisolone[®], Kela) volgens een afbouwschema. Op controle zes weken later bleek de hond nog maar een enkele keer te hoesten en was zowel het algemeen lichamelijk onderzoek als het onderzoek van het respiratoir stelsel volledig normaal. Radiografisch werd vastgesteld dat de tracheobronchiale lymfeknopen in omvang waren afgenomen en het bronchiaal patroon

een milde reductie had ondergaan. De therapie bleek dus, net zoals beschreven in de literatuur, aan te slaan en een goede genezing te bewerkstelligen.

Nog eens drie maanden later kwam de hond opnieuw op controle. De eosinofiele bronchopneumonie was onder controle en de patiënt was volledig hoestvrij. Zoals in de literatuur al werd aangegeven heeft de aandoening een goede prognose met corticosteroiden-therapie.

In het geval van gestorven of geëuthanaseerde honden kan post mortem pathologisch en histopathologisch onderzoek verricht worden en kan een *Pneumocystis carinii*-infectie definitief bevestigd worden. Dikwijls wordt er dan een diffuse consolidatie van de longen waargenomen, met het vrijkomen van schuimig exsudaat op het snijvlak. De longen zijn stevig, hebben een bleek bruine tot grijze kleur en collabereren niet bij het openen van de thorax. Soms kunnen ook witte foci op de longlobben gezien worden. Het aanwezige lymfoïde weefsel vertoont veralgemeende atrofie of er worden juist vergrote bronchiale lymfeknopen opgemerkt. Hematoxyline- en eosinekleuring van longweefsel toont vaak ernstige interstitiële pneumonie met infiltratie van lymfocyten en macrofagen in het interstitium. De alveolaire lumina zijn gevuld met een eosinofiele schuimige substantie in een honingratenpatroon. Na Grocott-Gomori-methanaminezilverkleuring en *periodic acid-Schiff* (PAS) kleuring blijkt deze schuimige substantie meestal een grote hoeveelheid cysteachtige structuren te bevatten die suggestief zijn voor *Pneumocystis carinii*. Elektronenmicroscopisch kunnen vaak zowel de dunwandige trofozoieten als dikwandige pneumocysten met daarin de dochtercellen aangetoond worden. In een niet-specifieke reactie op het trauma van de alveoli gaan de type II-pneumocyten hypertrofieren en prolifereren met syncytiumvorming. De gladde spieren van de wand van de bronchiolen worden soms hyperplastisch (Ramsey *et al.*, 1997; Sukura *et al.*, 1997; Lobetti, 2000).

Voor teckels en cavalier king charles spaniëls werd het vermoeden van een onderliggende immunodeficiëntie verder onderzocht. De miniatuurteckels zouden volgens Lobetti (2000) zowel voor de B- als de T-cel-immuniteitdeficiënt zijn. De concentraties van IgA, IgM en IgG waren bij alle aangetaste honden van de studie van Lobetti immers abnormaal laag, wat zich vertaalde in een lage gammaglobulinefractie in de immuno-elektroforese. Deze lage immunoglobulineconcentraties werden zowel vastgesteld voordat klinische symptomen van een infectie met *Pneumocystis* zichtbaar werden, als na een succesvolle behandeling van pneumonie. Daarnaast werd ook een verminderde lymfocytenproliferatie na stimulatie met mitogenen, zoals fytohemagglutinine (PHA) en *pokeweed mitogen* (PWM) gezien. Dit doet vermoeden dat dieren meer vatbaar zijn voor *Pneumocystis*-infectie door een onderliggende immunologische oorzaak op zowel humoraal als cellulair niveau. Vandaar dat de auteur over gemeenschappelijke variabele immunodeficiëntie (*common variable immunodeficiency* of CVID) spreekt. In geval van deze aandoening, ondanks de normale con-

centratie van B- en T-lymfocyten, lijken de T-lymfocyten een defecte functie te hebben, waardoor ze niet in staat zijn B-lymfocyten te stimuleren tot een immunorespons. Daardoor differentiëren de B-lymfocyten niet tot de antistofproducerende cellen, wat vervolgens tot hypogammaglobulinemie leidt. Watson *et al.* (2006) voerden een onderzoek uit naar een mogelijke humorale immunodeficiëntie bij de cavalier king charles spaniël. Ze vonden hierin een significant lagere serum IgG-concentratie en een significant hogere serum IgM-concentratie bij de dieren met pneumocystosis dan bij de dieren uit de controlegroep. De IgA-concentraties waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. In het onderzoek werd alleen de humorale immuniteit onderzocht en niet de celgemediate immuniteit. Een deficiëntie van dit laatste zou kunnen verklaren waarom de honden reeds op jongere leeftijd worden aangetast, d.i. vanaf acht maanden. De resultaten van de studie wijzen op een selectief defect in de IgG-productie. De stijging van de IgM in plaats van de IgG-respons op de chronische infectie van het ademhalingsstelsel suggereert een verminderd vermogen van de antigeengeactiveerde B-lymfocyten om de immunoglobulines aan te zetten tot IgG-productie. Bij de opvolging van de serum IgG-concentratie bij één individu bleek de lage concentratie te persisteren ondanks respons op de behandeling of immunostimulatie door vaccinatie. Dit bevestigt verder deze hypothese, gezien gezonde honden reageren met een significante stijging van de serum IgG-concentratie op immunisatie met levende vaccins. Aangezien IgG belangrijk is voor de immunologische verdediging van longen en huid, kan een defect in de aanmaak van de gewenste immunoglobulineklasse zorgen voor een predispositie van zieke cavalier king charles spaniëls voor de geobserveerde aandoeningen (Watson *et al.*, 2006). Echter, het is vooral IgA dat een zeer belangrijke rol speelt in de mucosale immuniteit, zoals het geval is bij respiratoire ziekten. In de bovenvermelde studie was de concentratie van IgA bij de groep zieke dieren niet anders dan bij de controledieren. Het is dus mogelijk dat het bij cavalier king charles spaniëls om een selectieve IgG-deficiëntie gaat. De andere mogelijkheid betreft een defect in de T-celfunctie, dat zich in een verminderde of zelfs afwezige B-celfunctie vertaalt, zoals bij miniatuurteckels beschreven is door Lobetti (2000). De gegevens over de gebrekkige werking van de cellulaire immuniteit bij cavalier king charles spaniëls ontbreken echter in de beschikbare literatuur.

LITERATUUR

- Cabañes F.J., Roura X., Majó N., Bragulat M.R., Domingo M. (2000). *Pneumocystis carinii* pneumonia in a Yorkshire terrier dog. *Medical Mycology* 38, 451-453.
- Hagiwara Y., Fujiwara S., Takai H., Ohno K., Masuda K., Furuta T., Nakayama H., Doi K., Tsujimoto H. (2001). *Pneumocystis carinii* pneumonia in a Cavalier King Charles spaniel. *The Journal of Veterinary Medical Science* 63(3), 349-351.

- Hawkins E.C. (2009). Respiratory system disorders. In: Nelson R.W., Couto C.G. (Editors). *Small Animal Internal Medicine*, 4th edition, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 247-328.
- Kirberger R.M., Lobetti R.G. (1998). Radiographic aspects of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the Miniature Dachshund. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 39(4), 313-317.
- Lobetti R. (2000). Common variable immunodeficiency in miniature dachshunds affected with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 12, 39-45.
- Lobetti R.G., Leisewitz A.L., Spencer J.A. (1996). *Pneumocystis carinii* in the miniature dachshund: case report and literature review. *Journal of small Animal Practice* 37, 280-285.
- Munro E.A.C. (1998). Thoracic radiology. In: Fuentes V.L. en Swift S. (Editors) *BSAVA Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine en Surgery*, 1st edition, British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, p. 35-51.
- Nelson O.L., Sellon R.K. (2005). Pulmonary parenchymal disease. In: Ettinger S.J. en Feldman E.C. (Editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*, 6th edition, Elsevier Saunders, Missouri, p. 1256-1259.
- Norris C.R., Mellema M.S. (2004). Eosinophilic pneumonia. In: King L.G. (Editor). *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, 1st edition, Saunders, Missouri, p. 541-547.
- Ramsey I.K., Foster A., McKay J., Herrtage M.E. (1997). *Pneumocystis carinii* pneumonia in two Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record* 140, 372-373.
- Sukura A., Laakkonen J., Rudbäck E. (1997). Occurrence of *Pneumocystis carinii* in canine distemper. *Acta Veterinaria Scandinavica* 38(2), 201-205.
- Sukura A., Saari S., Järvinen A., Olsson M., Kärkkäinen M., Ilvesniemi T. (1996). *Pneumocystis carinii* pneumonia in dogs – a diagnostic challenge. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 8, 124-130.
- Watson P.J., Wotton P., Eastwood J., Swift S.T., Jones B., Day M.J. (2006). Immunoglobulin deficiency in Cavalier King Charles spaniels with *Pneumocystis* pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 523-527.

Uit het verleden

ETTERIGE NEUSUITVLOEIING BIJ PAARDEN

Absyrtos (eerste helft 4^{de} eeuw n.C.)

Een paard met etterige neusvloeïing (doorlopend of na sterke beweging) is niet ernstig ziek. Andere vormen van neusvloeïing echter kunnen wijzen op ernstige etterige of catarrale ontsteking van de bovenste luchtwegen. De klinische tekens daarvan zijn als volgt. Uit de neusgaten komt enkel wat dik, witachtig en stinkend secreet. Hoewel het paard moeite doet, kan het niet hoesten, het heeft geen eetlust en vermagert. Bij wentelen zal het zich niet helemaal omrollen, en het schudt daarna ook niet met het hoofd, want dat is pijnlijk. De aders zwellen op in de gezichtstreek.

Bron: Het tekstfragment (vrije vertaling uit de *Hippiatrika*, 10^{de} eeuw n.C.) is afkomstig van de befaamde Absyrtos, die in 332 – 334 als militair paardenarts de veldtocht van Konstantijn de Grote tegen de Sarmaten meemaakte. Hij onderwijst in het fragment de dierenarts Pasikrates in Alexandrië. De aandoening wordt “kopreuma” genoemd, maar komt overeen met ademhalingsaandoeningen die gepaard gaan met onder andere ernstige sinusitis, speekselklier- en luchtzakontsteking.

Luc Devriese (met dank aan Paul Desmet)