

Iatrogen eosinofil bronkopneumopati hos labradorretriever efter langvarig tetracyclinbehandling

TEKST LOTTE LADEFOGED POULSEN¹ OG MICHAELA ROSSIL²

¹DVM, ²DVM, GPCERTSAM - EVIDENSIA FAXE DYREHOSPITAL

Resume

En 4 år gammel labradorretriever hanhund blev præsenteret i klinikken med tiltagende kloforandringer og gener herfra med kløer, der flækkede (oncholysis) og blødning. Hunden blev mistænkt for symmetrisk lupoid onychodystrofi og sat i behandling herfor initielt med prednisolon. Efterfølgende blev en længerevarende behandling påbegyndt med en kombination af tetracyclin og niacinamid samt supplement af omega 3- og 6-fedtsyrer og E-vitamin. Efter 4 måneders behandling med tetracyclin opstod luftvejssymptomer med hoste og ru respiration. Hvilerespirationen var ligeledes forøget.

Udredningsforløbet afslørede eosinofili og let forhøjet C-reaktivt protein på blodprøverne. Thoraxrøntgen viste fortætninger i hele venstre lungefelt og i mildere grad i højre lungefelt. Efter seponering af tetracyclin og efterfølgende behandling med prednisolon i immunsuppressiv dosis ophørte symptomerne, og blodprøveværdierne normaliserede sig. Denne case er et eksempel på iatrogen eosinofil bronkopneumopati udløst af et lægemiddel, som igennem en årrække har haft velbeskrevet anvendelse inden for luftvejslidelser og klovoldslidelser hos hund.

Infiltration af lungevævet med eosinofile granulocytter, benævnt eosinofil bronkopneumopati, er velbeskrevet veterinært³. De fleste beskrevne tilfælde har været idiopatiske. Den underliggende ætiologi mistænkes at være immunologisk hypersensitivitet^{4,5}, men i de fleste cases påvises antigenet dog aldrig. Beskrevne

cases med eosinofil bronkopneumopati er overvejende 4-6 årige hunde af store racer, heriblandt labradorretriever. Tilstanden er dog også beskrevet i små racer. Sygdommen viser sig primært som hoste, motionsintolerance og dyspnø. Paraklinisk ses eosinofili på blodprøven^{4,3}.

Humant er tetracycliner, herunder især

minocyclin, beskrevet som ætiologi for en tilsvarende lidelse, der benævnes pulmonær eosinofili^{6,8} med eosinofili på blodprøven og pulmonal infiltration af eosinofile granulocytter. Ved seponering af tetracyclin bedredes patienternes symptomer i de beskrevne cases.

Symmetrisk lupoid onychodystrofi (SLO) er en sjælden klosygdom hos hunde^{13,14}, hvor der ikke ses andre hudforandringer. Sygdommen kan udløses af forskellige faktorer og ses hyppigst hos unge til midaldrende og ellers raske hunde. Labradorretriever, greyhounds, schæfer og rottweiler er muligvis overrepræsenteret, men tilstanden kan ses hos mange racer^{13,7,10}. Diagnosen stilles på baggrund af det kliniske billede, men biopsi af klovolden kan bekræfte diagnosen. Tetracyclin er en anerkendt behandling af SLO¹⁰ i kombination med niacinamid^{13,7}.

Case-præsentation

En 4 år gammel intakt labradorhan præsenteredes i klinikken med porøse og flækkede kløer på 2 poter i maj 2017. Ejer havde i de forgange måneder set en tiltagende forekomst af frakturering af klø-



prednisolon (trist pels, polyuri, polydipsi (PU/PD)), og der blev skiftet til protokol for symmetrisk lupoid onychodystrofi med tetracyclin 500 mg q8timer i 6 måneder, så 500mg q12timer i 3 måneder og niacinamid 500 mg q8timer i 6 måneder, så 500 mg q12timer i 3 måneder. E vitamin 200-400IU po q12timer i 6 måneder.

Fire måneder inde i behandlingsforløbet udviklede hunden en tør, uproduktiv hoste. På 18 dage udviklede symptomerne sig til en auskultierbar øget vesikulær respiration og ru respiration i det craniale lungefelt. Temperatur i klinikken blev målt til 39. Respirationsfrekvens i klinikken var 80/min, hunden var utryg i klinikken. Ejer havde målt respirationsfrekvens i hjemmet i hvile til 40/min.

Diagnostik

Ud fra de kliniske undersøgelser med tiltagende respirationsvejssymptomer på trods af længere tids antibiotikabehandling blev det besluttet at udtage en blodprøve. Der blev ligeledes taget thoraxrøntgen i 3 plan, og ejer opsamlede afføringsprøver til undersøgelse for Angiostromylus vasorum, Crenosoma vulpis og Oslerus osleri ved Baermannsteknik.

Blodprøven blev analyseret i eget laboratorium. Hæmatologien viste let øgede totale leukocytter og eosinofili (skema 1, dag 0). Biokemien viste lav kolesterol, 2,60 mmol/L (reference 2,84-8,26), og forhøjet C-reaktivt protein, (CRP) 36,1 mg/L (reference 0-10). Angiodetect var negativ.

Thoraxrøntgen viste udtalte bronkointerstitielle forandringer med pletvis alveolært mønster i hele venstre lungefelt og

erne. Henover de næste uger til måneder bredte det sig til alle 4 poter. Enkelte kløer var normale og de resterende deforme (onychodystrofi), hvor keratinstrukturen havde løsnet sig fra den vaskulære del (onychorrhexis) og dermed forårsaget traume og blødning.

Hunden var normalvægtig 30,9 kg.

Der blev igangsat biotinsupplement (Biorin, Aptus) i kombination med Hills

j/d, som hunden blev tilbudt i forvejen.

Det blev vurderet, at der var tilstrækkeligt omega 3 og 6 i foderet til en begyndelse.

Poterne blev sæbebadet for at undgå infektion, og kløerne blev trimmet løbende, da de ofte frakturerede. Dermatomykose blev udelukket på PCR. Der blev påbegyndt prednisolon 20 mg q24timer i 7 dage med nedtrækning til 10 mg q24timer. Hunden oplevede en del bivirkninger på

Skema 1. Parakliniske undersøgelser og medicinsk behandling udført under behandlingsforløbet.

Dag efter første blodprøve	Eosinofile (ref 0,06-1,23 x10 ⁹ /L)	CRP (ref 0-10mg/L)	Thoraxrøntgen	Medicinsk behandling
0	3,84	36,1	Udtalt bronkointerstitielt mønster med pletvis alveolær tegning hele venstre lungefelt, samt midt i højre	Seponerer tetracyclin, fenbendazol påbegyndt 25mg/kg 20 dage
9	3,94	16,8	Som ved dag 0	Påbegyndt prednisolon 1mg/kg BID 14 dage
23	0,05	8,5	Mild bronkointerstitiel tegning hele venstre lungefelt + midt i højre	Udtrapper prednisolon over 14 dage
53	0,38	8,1	Mild bronkointerstitiel tegning hele venstre lungefelt + midt i højre	Medicin seponeret i 16 dage



Figur 1a. Thoraxrøntgen ventrodorsal dag 0.



Figur 1b. Thoraxrøntgen venstre laterolateral dag 0.

midt i højre lungefelt i moderat grad (figur 1a og 1b).

Hæmatologi, CRP samt thoraxrøntgen blev gentaget efter yderligere 9, 23 og 53 dage, se skema 1 og figur 1a-2b.

Terapi

Tetracyclinbehandlingen blev seponeret på dagen for thoraxrøntgen grundet mistanke om iatrogen lungelidelse. Fenbendazol blev påbegyndt med 25 mg/kg i 20 dage for eventuel udiagnosticeret Angiostrongylus vasorum indtil Baermannsvar. Baermann var negativ, men det blev besluttet alligevel at fortsætte fenbendazol af forsigtighedsgrunde.

To dage senere kom hunden til bronkoalveolær lavage. På grund af klar klinisk bedring på blot 2 dage blev undersøgelsen ikke udført. Syv dage senere (dag 9) blev blodprøve og thoraxrøntgen i 3 plan gentaget på en hund, der var klinisk normal. Blodværdier og thoraxrøntgen var dog fortsat afvigende: Eosinofili og let forhøjet CRP, se skema 1. Klinisk var hunden frisk, kontaktsøgende, halsende og med T38,0. Behandling med prednisolon 1 mg/kg q12timer i 14 dage blev igangsat

ud fra den sandsynlige diagnose eosinofil bronkopneumopati. Efter 14 dage blev der taget nye blodprøver og thoraxrøntgen i 3 plan (dag 23): Eosinofilen og CRP var faldet, og thoraxrøntgen viste kun milde fortætninger i lungevævet, se skema 1. Respirationsfrekvensen i klinikken blev målt til 35/min.

Der blev påbegyndt udtrækning af prednisolon over en periode på 14 dage. Prednisolonbehandlingen havde resulteret i tydelige bivirkninger med tab af muskelmasse, både tyggemuskelatur og muskulatur til lemmerne, vægttab på 3 kg samt PU/PD. Efter udtrækning af prednisolon vedblev hunden med at være symptomfri og begyndte at få muskelmasse tilbage igen. 16 dage efter ophør af prednisolon (dag 53) blev blodprøver og thoraxrøntgen i 3 plan gentaget. Hæmatologi og CRP var normale, og thoraxrøntgen viste fortsat kun milde interstitielle fortætninger i lungevævet, og de forventes ikke at forsvinde helt (skema 1, samt figur 2a og 2b). Patienten følges stadig, og 3 måneder senere er den fortsat frisk, som før luftvejssymptomerne begyndte.

Diskussion



Figur 2a. Thoraxrøntgen ventrodorsal dag 53.



Figur 2b. Thoraxrøntgen venstre laterolateral dag 53.

Klosygdomme (onychodystrofi) er ofte svære at diagnosticere og behandle. Traume, bakterielle og fungale infektioner, immunmedierede sygdomme (pemphigus, systemisk lupus erythematosus, cold agglutinin disease, drug eruption, vaskulitis), metaboliske sygdomme (hepatokutant syndrom) og neoplasier er alle foreslået som mulig ætiologi til syndromet^{7,10}. Genvækst af klørerne tager tid og er svært at monitorere præcist.

Diagnosen stilles på baggrund af de kliniske karakteristiske læsioner. Biopsi af klovold ved tåamputation kan bekræfte diagnosen, men blev fravalgt. Hunden havde ved den kliniske undersøgelse ikke andre symptomer, hudforandringer eller kliniske fund, og der blev således ikke foretaget yderligere diagnostik.

Protokollen for symmetrisk lupoid onychodystrofi består af tetracyclin 500 mg q8timer i 3-6 måneder, så 500 mg q12timer i 3 måneder og niacinamid 500 mg q8timer i 3-6 måneder så 500 mg q12timer i 3 måneder. E vitamin 200-400IU po q12timer^{7,10,13,14} i 3-6 måneder. Behandling anbefales indtil der ses ophelelse.

Diagnosen eosinofil bronchopneumopati stilles ud fra thoraxrøntgen, eosinofili på blodprøve samt eosinofil infiltration ved bronkoalveolær lavage (BAL). Derudover udelukkelse af kendte årsager til eosinofil infiltration af de nedre luftveje³. I denne case blev der taget beslutning om ikke at løbe risikoen ved anæstesi og BAL, da hunden var i klar klinisk bedring efter seponering af tetracyclin, men stadig havde udtalte lungeforandringer, som blev vurderet kritiske i forhold til anæstesi og udførelse af BAL. Derfor fik vi ikke endeligt bekræftet, at der var eosinofil infiltration i lungevævet foruden den påviste eosinofili på hæmatologien.

Bakteriel pneumoni blev udelukket, eftersom hunden var i antibiotikabehandling med tetracyclin, der tilhører en stofgruppe, som anvendes til behandling af øvre- og nedre bakterielle luftvejsinfektioner hos hund⁹. Ved bakteriel pneumoni ville der forventeligt have været leukocytose og større stigning i CRP^{15,11}. For eosinofil bronkopneumopati viser et studie af Vitane et al. (2014)¹⁵, at CRP lå normalt til let forhøjet 5-15 mg/L,

mens den for bakteriel pneumoni var signifikant forhøjet.

Angiostrongylus vasorum, Crenosoma vulpis og Oslerus osleri er af differentialdiagnostisk relevans og kan forårsage eosinofil infiltration i luftvejene³. Vi har testet for disse ved Baermannteknik på fæcesprøver og for Angiostrongylus på serum og valgt at begynde behandling med fenbendazol, indtil udredningsforløbet sandsynliggjorde, at diagnosen i stedet var eosinofil bronkopneumopati. Vi fortsatte behandlingen med fenbendazol trods negative test, da udskillelsen af Angiostrongyluslarver er fluktuerende^{16,12}. Hunden blev klinisk bedre 2 døgn efter, at tetracyclin blev seponeret, og 2 døgn efter fenbendazol blev påbegyndt. Ni dage efter denne ændring i behandling var CRP faldet, men i øvrigt var der ingen parakliniske ændringer. Røntgenforandringerne i denne case er

mere forenelige med dem, der beskrives for eosinofil bronkopneumopati³ modsat dem, der beskrives ved Angiostrongylus vasorum². Ud fra udviklingen af det kliniske billede, anamnese og de parakliniske fund blev diagnosen eosinofil bronkopneumopati derfor stillet og behandling igangsat.

Oral prednisolon i immunsuppressive doser 1mg/kg q12timer er velbeskrevet som terapi ved eosinofil bronkopneumopati med gradvis udtrapning. Recidiv ses i nogle tilfælde^{4,5}. I denne case valgte vi 14 dage med immunsuppressiv dosis og hurtig udtrapning over 2 uger grundet bivirkninger med tab af muskelmasse og sløvhed. Patienten har foreløbigt været fulgt i 3 måneder efter seponering af medicin og er fortsat symptomfri. Han har fået sin kondition igen, som før prednisolon blev igangsat. ■

Kilder

1. Auxilia S.T., Hill P.B., Thoday K.L. (2001) Canine symmetrical lupoid onychodystrophy: a retrospective study with particular reference to management. *Journal of Small Animal Practice* 42(2), 82-87.
2. Boag, A.K., Lamb, C.R., Chapman, P.S. & Boswood, A. (2004) Radiographic findings in 16 dogs infected with *Angiostrongylus vasorum*. *The Veterinary Record* 154, 426-430.
3. Clercx, C. & Peeters, D. (2007) Canine Eosinophilic Bronchopneumopathy. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 37, 917-935.
4. Clercx, C., Peeters, D., Snaps, F., Hansen, P., McEntee, K., Detilleux, J., Henroteaux, M. & Day, M.J. (2000) Eosinophilic Bronchopneumopathy in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 282-291.
5. Corcoran, B.M., Thoday, K.L., Henfrey, J.I., Simpson, J.W., Burnie, A.G. & Mooney, C.T. (1991) Pulmonary infiltration with eosinophils in 14 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 32, 494-502.
6. Dykhuizen, R.S., Zaidi, A.M., Godden, D.J. & Legge, J.S. (1995) Minocycline and pulmonary eosinophilia. *British Medical Journal* 310, 1520-1521.
7. Hnilica, K.A. (2011) *Small Animal Dermatology a colour atlas and therapeutic guide* 3rd ed.
8. Ho, D., Tashkin, D.P., Marshall, E.B. & Sharma, O. (1979) Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia Associated with Tetracycline. *Chest* 76, 33-36.
9. Jessen, L.R., Damborg, P.P., Spohr, A., Schjøth, B., Wiinberg, B., Houser, G., Willesen, J., Schjærff, M., Eriksen, T., Jensen, V.F., Guardabassi, L. (2012) Antibiotikavejledning til Familie-dyr. Den Danske Dyrlægeforenings Sektion for Hund, Kat & Smådyr, SvHKS.
10. Mueller R.S., Rosychuk A.W., Jonas L.D. (2003) A retrospective study regarding the treatment of Lupoid Onychodystrofi in 30 dogs and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:139-150
11. Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Kos-hino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008) C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *Journal of Veterinary Medical Science* 70(2), 127-131.
12. Oliviera-Júnior, S.D., Barvante, J.M.P., Bar-cante, T.A., Dias, S.R.C. & Lima, W.S. (2006) Lar-val output of infected and re-infected dogs with *Angiostrongylus vasorum* (Baillet 1866) Kamensky, 1905. *Veterinary Parasitology* 141, 101-106.
13. Santoro, D. (2012) *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* 3rd edition.
14. Scott D.V.V., Rousselle S., Miller W.H. Jr. (1995) Symmetrical lupoid onychodystrophy in dogs: a retrospective analysis of 18 cases (1989-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association* 31(3), 194-201.
15. Vitanen, S.J., Laurila, H.P., Lilja-Maula, L.I., Melamies, M.A., Rantala, M. & Rajamäki, M.M. (2014) Serum C-Reactive Protein as a Diagnostic Biomarker in Dogs with Bacterial Respiratory Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28(1), 84-91.
16. Willesen, J., Møller, J., Koch, J., Lundorff Jensen, A. & Kristensen, A.T. (2004) Early diagnosis of *Angiostrongylus vasorum* (French Heart-worm) and *Crenosoma vulpis* (fox lungworm) in dogs is possible by means of modified Baermann Technique (in Danish). *Dansk Veterinærtidsskrift* 87, 6-10.



Som medlem af DDD har du adgang til fordele og kontante rabatter

Forbrugsforeningen

Bliv medlem af forbrugsforeningen og gør en god handel. Jo mere kortet bruges, desto mere bonus optjener du.

Hotel- og kursusprisaftaler

DDD tilbyder alle medlemmer gode rabatter på næsten 100 hoteller landet over.

Favorabel forsikring til studerende

Tegn en forsikring i TRYG gennem DDD. Priserne matcher de billigste forsikringer på markedet for studerende.

Find flere medlemsfordele på ddd.dk