

# Syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique aigu chez un rottweiler

S. Drouot<sup>1</sup>, L. Lobsiger<sup>2</sup>, E. Huber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre vétérinaire Les Grillières, Montcherand-Orbe, <sup>2</sup>Laboratoire Dr. Gräub AG, Berne

## Résumé

Le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique fait partie des maladies encore très peu connues et dont l'étiologie reste hypothétique. Ce syndrome est caractérisé par une hyperéosinophilémie variable ainsi qu'une infiltration massive de plusieurs organes par des éosinophiles matures. Ces derniers causent des dommages tissulaires importants et conduisent au dysfonctionnement des organes ayant pour conséquence le décès du patient. Dans ce cas rapporté, le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique aigu fut diagnostiqué chez une chienne rottweiler de 4 ans en raison d'une éosinophilémie augmentée et d'une infiltration de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon, du pancréas, de la rate, des ganglions, de la peau, des poumons et de la moelle osseuse par des éosinophiles matures. L'évolution aiguë de la maladie a rendu illusoire toute tentative thérapeutique.

**Mots clés:** rottweiler, hyperéosinophilie, gastro-entérite aiguë, idiopathique

## Acute idiopathic hypereosinophilic syndrome in a rottweiler

The idiopathic hypereosinophilic syndrome is a part of the yet rather unknown diseases and the aetiology remains at the least hypothetical. This syndrome is characterized by a variable hypereosinophilia as well as a massive infiltration of several organs by mature eosinophils, causing an important tissue damage leading to organ dysfunctions and resulting in the patient death. In this reported case, the acute idiopathic hypereosinophilic syndrome was diagnosed in a 4-year rottweiler female dog based on an increased eosinophilia and the infiltration of stomach, small intestine, colon, pancreas, spleen, ganglions, skin, lungs and bone marrow by mature eosinophils. The acute development of the disease precluded any therapeutical hope success.

**Keywords:** rottweiler, hypereosinophilia, acute gastroenteritis, idiopathic

## Anamnèse

Une chienne rottweiler de quatre ans pesant 35.2 kg, stérilisée, correctement vaccinée et vermifugée, est présentée en urgence le samedi 18 février 2006 au matin avec l'anamnèse suivante : vomissements biliaires et diarrhées hémorragiques depuis deux jours, résistants aux traitements symptomatiques, antiémétique, spasmolytique et antibiotique (enrofloxacin, Baytril®, Bayer, Provet AG, Lyssach). L'hématologie et la chimie du sang n'ont révélé aucune anomalie.

## Examen clinique et traitement initial

Lors de l'examen clinique, l'animal présente une excroissance modérée évaluée à 5%. Il est hospitalisé et mis sous perfusion de Ringer-Lactate à la vitesse de 80 ml/h. Un bilan sanguin est effectué. La chienne révèle une légère hypoprotéïnémie ainsi qu'une légère hypoalbuminémie (50 g/l et 20 g/l respectivement). Les enzymes hépatiques sont dans la norme. Aucune protéinurie n'est constatée. L'héogramme ne révèle au-

cune éosinophilie (Tab. 1). La chienne reçoit comme thérapie du métronidazole, (Flagyl®, Aventis Pharma AG, Zürich, 30 mg/kg, 1×/j), du métoprolol (Primperan®, Sanofi-Synthélabo SA, Meyrin, 0.4 mg/kg, 3×/j) et de la cimétidine (Zitac®, Veterinaria AG, Zürich, 5 mg/kg, 3×/j). Le traitement à l'enrofloxacin (5 mg/kg, 1×/j) est conservé. Un jeûne est instauré.

Durant le week-end la chienne n'a présenté aucun vomissement, mais l'entérite de type grêle (non hémorragique) persiste encore.

Le lundi 20 février, la chienne étant en meilleure forme, le jeûne est levé progressivement avec une alimentation diététique (i/d Hill's) complétée par des ferments lactiques (Inorgan®, Vetoquinol AG, Bern). Une bactériologie des selles est effectuée, révélant une flore mixte avec E.coli hémolisants sensibles aux antibiotiques administrés. Un vomissement biliaire en très petite quantité est encore constaté. Le mardi 21 février, l'hydratation étant corrigée et les selles retrouvant une consistance presque normale la fluidothéra-

pie est interrompue d'autant plus que la chienne s'alimente à présent. Aucun vomissement n'est constaté. Le mercredi 22 février, son état se détériore brusquement. Une hyperthermie (T: 39.8°) ainsi qu'une tachypnée (52/min) et dyspnée de type costo-abdominal sont constatées. La fréquence cardiaque (112/min), le pouls et le temps de remplissage capillaire sont sans particularité. La palpation abdominale n'est pas douloureuse, mais une masse caudale à l'estomac est localisée. L'examen radiologique de l'abdomen confirme la présence d'une masse d'environ 4 × 6 cm. On constate également une légère hépatosplénomégalie. Un bilan sanguin est effectué. L'hématologie révèle une légère granulocytose avec éosinophilie. Les enzymes pancréatiques (amylase + lipase) sont massivement augmentées. Les taux sanguins de protéines et d'albumine restent pratiquement inchangés (50 g/l et 19 g/l respectivement) (Tab. 1). Une fluidothérapie à base de colloïde (Haes 6%, 20 ml/kg/j) est instaurée. Vu la dégradation soudaine de l'état général et n'ayant pas accès dans l'urgence à une échographie de qualité, une laparotomie exploratrice est décidée. Lors de la tonte préopératoire, des vésicules érythémateuses cutanées généralisées sur tout le corps et la tête sont constatées (Fig. 1). Des biopsies et une bactériologie des lésions cutanées sont effectuées.

### Laparotomie exploratrice

L'intervention nous a permis de mettre en évidence une ascite modérée, une forte inflammation généralisée sur tout le tractus digestif (plaques de Peyer fortement réactives), des ganglions mésentériques et du mésocôlon massivement augmentés, un pancréas enflammé et oedémateux, et un important épaississement de l'iléum correspondant probablement à la masse palpée et mise en évidence radiologiquement. Une entérotomie longitudinale de l'iléum est réalisée

dévoilant une muqueuse fortement hémorragique, ainsi qu'un épaississement marqué de la sous-muqueuse et de la musculaire. Un prélèvement du contenu de l'iléum est réalisé pour l'examen bactériologique. Enfin, des biopsies de l'iléum, du jejunum, du côlon, du pancréas, des ganglions du mésentère et du mésocôlon sont effectuées. Temps opératoire: 90 min. Après consultation avec le Dr. méd. vét. Cécile Rohrer-Kaiser de Zürich, consultant en médecine interne du Centre vétérinaire, nous instaurons une transfusion de plasma frais congelé (600 ml) afin d'aider la cicatrisation postopératoire sachant que l'hypoalbuminémie et l'hypoprotéïnémie lui portent préjudice. Le traitement est complété par l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique (Synulox®, Pfizer AG, Zürich, 12.5 mg/kg, 2×/j), de méloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim, Basel, 0.1 mg/kg, 1×/j) et de buprénorphine (Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, 0.01 mg/kg, 2×/j).

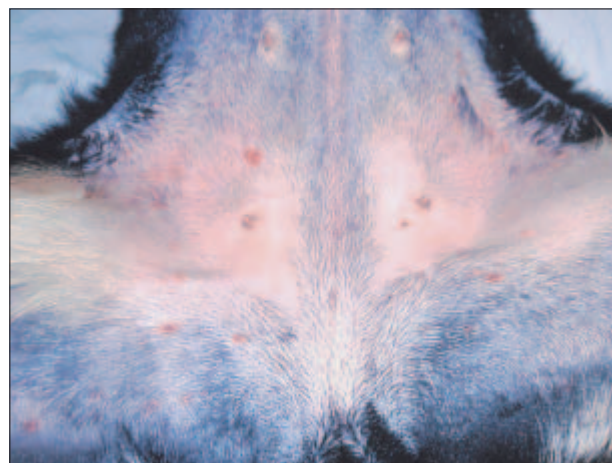


Figure 1: Vésicules érythémateuses cutanées constatées lors de la tonte préopératoire.

Tableau 1: Résultats sanguins.

	18 février	22 février	24 février	25 février	27 février
Na <sup>+</sup> (mmol/l)	148	157	-	-	150
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)	116	<b>125</b>	-	-	114
K <sup>+</sup> (mmol/l)	4.2	4.9	-	-	<b>6.2</b>
TP (g/l)	<b>50</b>	<b>50</b>	-	<b>50</b>	55
Albumine (g/l)	<b>20</b>	<b>19</b>	-	<b>17</b>	25
Amylase (U/l)	368	> <b>3000</b>	-	-	> <b>3000</b>
Lipase (U/l)	-	> <b>6000</b>	-	-	-
Urée (mmol/l)	6.3	3.9	-	-	<b>30.8</b>
Créatinine (mmol/l)	86	133	-	-	<b>332</b>
Phosphore (mmol/l)	1.28	1.88	-	-	<b>3.49</b>
Hématocrite (%)	51.5	42.9	51	50	50.3
Leucocytes (109/l)	9.8	<b>17.2</b>	<b>13.7</b>	<b>16.4</b>	<b>24.4</b>
Eosinophiles (109/l)	< 0.6	<b>2.5</b>	<b>2.88</b>	<b>2.9</b>	<b>3.1</b>

## Diagnostic de suspicion et suivi post-opératoire

A cet instant le diagnostic le plus probable est une néoplasie iléale. L'augmentation de l'amylase et de la lipase n'étant pas forcément spécifique au pancréas, on ne peut conclure à une pancréatite, d'autant plus que cette augmentation plasmatique pourrait être observée lors de néoplasie. Une cause rénale de l'augmentation est exclue, étant donné qu'aucune insuffisance rénale n'a été mise en évidence. Les lésions cutanées ne peuvent être mises en relation avec aucun syndrome paranéoplasique connu, telle qu'une dermatofibrose nodulaire (associée à un cystadénocarcinome rénal), une dermatite nécrolytique superficielle (associée à un carcinome pancréatique), ou encore un «Flushing» cutané (associé à un phéochromocytome). Le jeudi 23 février, lendemain de l'opération, la chienne est faible. Les vésicules se percent pour finalement se nécroser (Fig. 2). L'hyperthermie est intermittente et l'appétit diminué. La fluidothérapie se poursuit avec du Ringer-Lactate à la vitesse de 70 ml/h.

## Diagnostic définitif et suivi clinique

Le vendredi 24 février, les résultats histologiques indiquent que le derme supérieur est en partie oedémateux. Il est infiltré de façon massive par des éosinophiles et quelques neutrophiles (Fig. 3). La bactériologie des biopsies cutanées est négative, tandis que la bactériologie du contenu de l'iléum confirme une culture pure d'E.Coli. Le pancréas ne présente qu'un œdème interstitiel sans infiltration. L'iléum et le côlon sont fortement oedémateux et ulcérés. La paroi très endommagée est infiltrée massivement par des éosinophiles ainsi qu'en partie par des neutrophiles (Fig. 4, 5 et 6). Le jéjunum semble moins touché quoique éga-



Figure 2: Percement et nécrose des vésicules érythémateuses cutanées au niveau de la face.

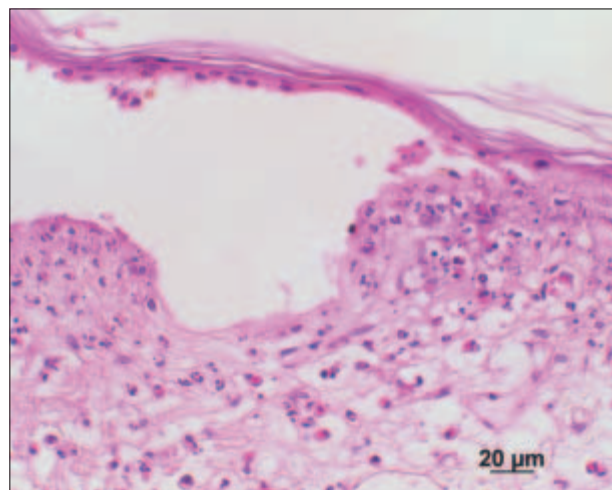


Figure 3: Coupe histologique de la peau. On constate une vésicule sous-épidermale ainsi qu'un derme supérieur oedémateux infiltré massivement par des éosinophiles et quelques neutrophiles.

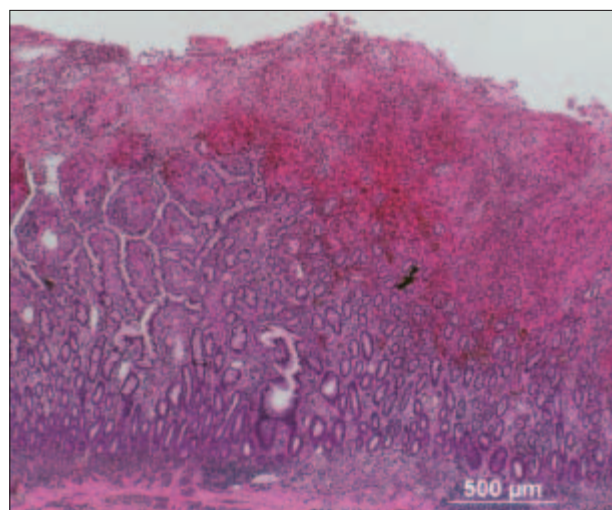


Figure 4: Coupe histologique de l'iléum en vue générale: infiltration massive de la paroi par des éosinophiles.

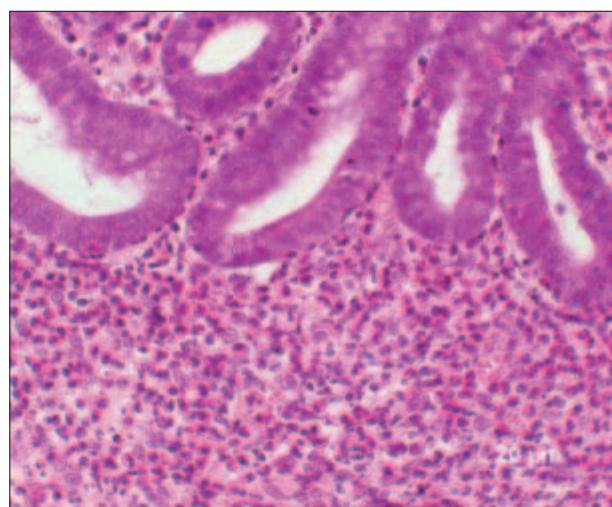


Figure 5: Coupe histologique de l'iléum à fort grossissement: zone de transition entre la muqueuse et la sous-muqueuse infiltrée d'éosinophiles.

lement abondamment infiltré d'éosinophiles. Les ganglions du mésentère et du mésocolon sont aussi massivement infiltrés par des éosinophiles (Fig. 7). Dès lors un syndrome d'hyperéosinophilie est diagnostiqué avec une prédominance intestinale. De la prednisolone (Prednisolone®, Streuli & Co AG, Uznach) est administrée au dosage de 1 mg/kg/j p.o. Du sang EDTA et des frottis sanguins sont envoyés en laboratoire afin de confirmer l'éosinophilie.

Le samedi 25 février, la chienne ne s'alimente pas, un ptyalisme est constaté, l'hyperthermie intermittente persiste, les lésions cutanées cicatrisent. Les selles sont pâteuses et glaireuses. Les résultats sanguins confirment l'éosinophilie ( $2.9 \times 10^9/l$ ) ainsi qu'une légère leucocytose ( $13.7 \times 10^9/l$ ) et une déviation à gauche des

neutrophiles. La chimie révèle une chute de l'albumine à 17 g/l (Tab. 1). Une transfusion de 900 ml de sang frais est alors décidée en urgence à la vitesse de 70 ml/h durant les premières heures, puis de 300 ml/h. Deux vomissements sont constatés pendant la nuit. Le dimanche 26 février, le signe du flot est positif (ascite) et une abdominocentèse révèle une ascite au poids spécifique de 1020 (transsudat modifié). Sur le frottis apparaissent bon nombre de neutrophiles peu segmentés (5–6 cellules par champ (400×)), quelques érythrocytes, mais l'absence de bactéries permet de conclure à une péritonite aseptique postopératoire. Le lundi 27 février, nausées et ptyalisme sont toujours plus importants. L'ascite est massive. Une radio du thorax révèle une microcardie ainsi qu'une veine cave de diamètre diminué permettant de conclure à une hypovolémie. L'hypoprotéïnémie et l'hypoalbuminémie sont corrigées (54 g/l et 25 g/l respectivement). Une augmentation des valeurs rénales (urée, créatinine, phosphore) peut s'expliquer par l'hypovolémie ainsi que par une septicémie (Tab. 1). L'abdominocentèse permet finalement le diagnostic d'une péritonite septique (bactéries dans le cytoplasme des neutrophiles). Vu la gravité de la situation, l'euthanasie est décidée.

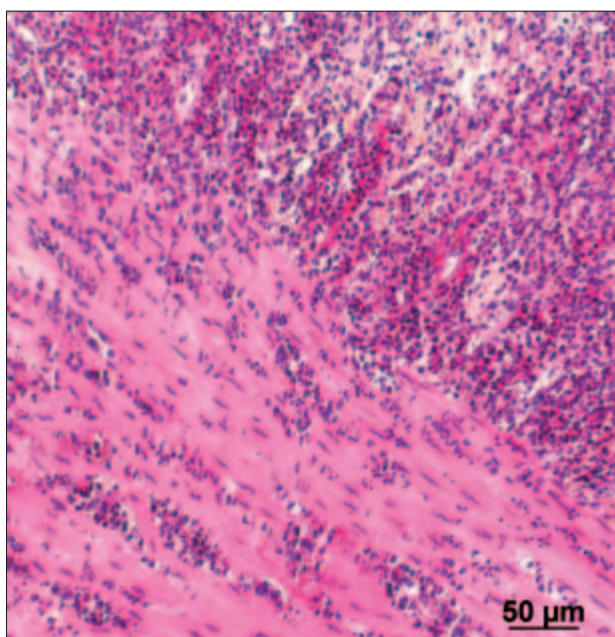


Figure 6: Coupe histologique du côlon: frontière entre la sous-muqueuse et la tunique musculaire infiltrée massivement d'éosinophiles.

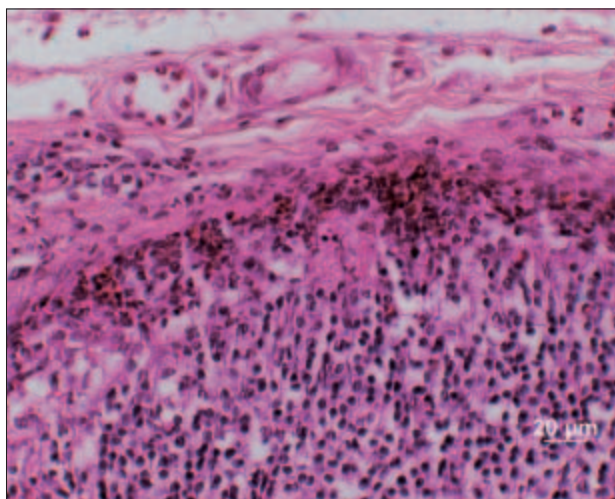


Figure 7: Coupe histologique d'un ganglion du mésocolon: accumulation d'éosinophiles dans le sinus périphérique du cortex.

## Autopsie

L'autopsie révèle une péritonite hémorragique septique (effusion sanguine importante), un mésentère couvert de caillots de sang, une déhiscence des sutures de l'iléum et du jéjunum, et des suffusions sanguines sous-séreuses multiples sur l'estomac. Le foie et la rate apparaissent macroscopiquement normaux et aucun épanchement thoracique ni péricardique n'est détecté. Le ganglion thoracique cranial est réactif. Les résultats histologiques des prélèvements effectués indiquent une infiltration éosinophilique modérée dans les poumons, le pancréas et l'estomac, une infiltration éosinophilique plus massive dans la rate, l'iléum, le jéjunum et le côlon. La moelle osseuse présente une population augmentée d'éosinophiles fort bien différenciés excluant toute leucémie.

## Discussion

A ce jour, le syndrome d'hyperéosinophilie chez le chien reste encore très peu connu et donc malheureusement très peu décrit dans la littérature. Cette maladie rare et idiopathique est plus communément trouvée chez le chat. Il semble toutefois exister une prédisposition pour certaines races dont le rottweiler fait partie. En effet selon une étude sur 125 chiens atteints d'éosinophilie, 34% d'entre eux étaient des rottweilers (Lilliehöök et al., 2000). La surproduction d'éosinophiles dans la moelle osseuse serait due, selon

les hypothèses les plus probables, à une sévère réaction à un antigène inconnu ou à un dérèglement du système immunitaire dans la production des éosinophiles (Tilley and Smith Jr, 2004).

Les éosinophiles contiennent dans leurs granules beaucoup de protéines cytotoxiques et neurotoxiques. Parmi elles, se trouvent notamment, les protéines basiques majeures et les protéines éosinophiles cationiques responsables de lésions tissulaires importantes ainsi que de l'agrégation et l'activation plaquettaires causant des thromboses. De plus, les éosinophiles produisent un large éventail de cytokines permettant l'entretien d'une inflammation locale et par la suite de fibrose (Perkins and Watson, 2001). Les organes touchés subissent de ce fait des dommages considérables. Les organes infiltrés sont le plus souvent le tractus intestinal, le foie, la rate et les ganglions lymphatiques (plus spécialement ceux du mésentère). Moins communément la peau, les muscles, les reins, le cœur, les poumons et le pancréas peuvent aussi être infiltrés (Tilley and Smith Jr, 2004).

Les signes cliniques prédominants sont ceux d'une gastro-entérite (amaigrissement, vomissement, diarrhée, anorexie) et peuvent être accompagnés de fièvre. A la palpation une hépatosplénomégalie ainsi qu'un épaissement (diffus ou segmenté) des intestins non douloureux et une lymphadénopathie mésentérique (parfois aussi périphérique) peuvent être notés (Tilley and Smith Jr, 2004). Des troubles respiratoires (dyspnée, toux) ont aussi été rapportés chez un chien (Perkins and Watson, 2001), de même que des troubles cardiovasculaires (tachycardie, muqueuses pâles, pouls fémoral faible) associés à des troubles respiratoires (tachypnée, dyspnée) chez un autre chien (Aroch et al., 2001). Les analyses sanguines révèlent une leucocytose avec éosinophilie accompagnée ou non d'une neutrophilie secondaire. Une anémie est aussi possible. Dans le sérum les Ig E sont le plus souvent fortement élevées. Une augmentation non spécifique des enzymes pancréatiques (amylase, lipase) n'est pas rare en raison des dommages intestinaux engendrés (Sykes et al., 2001; 2 rottweilers sur 3). Et dans notre cas rapporté, suite aux lésions intestinales, une hypoalbuminémie et une hypoprotéinémie s'en sont logiquement suivies (protein losing enteropathy).

Lors de syndrome d'hyperéosinophilie, en dehors d'un traitement symptomatique, une thérapie à base d'immunorégulateurs est obligatoire (corticostéroïdes et cyclosporine). Au vu des connaissances actuelles, une combinaison de prednisolone et d'hydroxyurée semble la plus efficace si l'on en croit les auteurs d'un cas rapporté (Perkins and Watson, 2001). Une dose initiale de 25 mg/kg pour l'hydroxyurée et de 1,5 mg/kg pour la prednisolone, deux fois par jour, ont donné de bons résultats. Le but étant par la suite d'obtenir une dose de maintien la plus faible possible (15 mg/kg d'hydroxyurée et 0.8 mg/kg de prednisolone

un jour sur deux) et d'éviter les effets secondaires tels qu'une anémie.

Il est difficile de poser avec certitude le diagnostic d'un syndrome d'hyperéosinophilie. Il est important d'exclure toute autre étiologie pouvant causer une éosinophilie. Dans notre cas, les parasites, les réactions allergiques et les désordres néoplasiques furent écartés tour à tour en raison de l'anamnèse et de l'évolution clinique du chien. Les biopsies sont le plus souvent indispensables pour établir le diagnostic. En effet la maturité des éosinophiles est essentielle pour différencier un syndrome d'hyperéosinophilie d'une leucémie éosinophilique aussi bien dans les tissus que dans le sang, mais surtout dans la moelle osseuse. La frontière entre ces deux maladies reste malgré tout très incertaine. Il pourrait être envisagé que le syndrome d'hyperéosinophilie puisse être une forme pré-maligne de la leucémie éosinophilique (Brigden, 1999), ou alors qu'une gastro-entérite éosinophile puisse évoluer en un syndrome d'hyperéosinophilie généralisée (Mala-guarnera et al., 1997). Dans notre cas, le syndrome d'hyperéosinophilie généralisée a pu être diagnostiqué en raison de la multitude des organes infiltrés tels que l'estomac, l'iléum, le jéjunum, le côlon, les ganglions, le pancréas, la rate, les poumons, la peau et la moelle osseuse. De plus la maturité des éosinophiles excluait toute leucémie. En médecine humaine, il a été noté que le nombre d'éosinophiles dans les tissus et la moelle osseuse ne reflète pas nécessairement les éosinophiles circulant dans le sang (De Vriese, 1997). En d'autres termes le taux d'éosinophilémie ne reflète pas le degré d'infiltration des organes touchés et donc des dommages tissulaires engendrés. En effet dans notre cas, l'éosinophilémie relativement peu importante ne reflétait pas la gravité des lésions tissulaires.

L'un des caractères particuliers de ce cas est son développement très aigu (du moins cliniquement). Aucun cas rapporté chez le chien ne fait mention d'une évolution aussi fulgurante. En médecine humaine, la maladie est décrite comme chronique et présentant une hyperéosinophilie pendant plus de 6 mois (Brigden, 1999). Dans notre cas, le caractère aigu de la maladie a fortement compromis la mise en place d'une thérapie adaptée et l'a même rendue impossible.

En conclusion, l'échec de la thérapie et l'issue fatale de ce cas ont plusieurs raisons. Tout d'abord, comme précédemment cité, le caractère aigu du développement de la maladie y a grandement contribué. De plus, selon une étude effectuée sur 121 chiens, le taux de déhiscence après anastomose ou entérotomie de l'intestin grêle est de 15.7% comprenant un taux de mortalité de 73.7% et peut atteindre un taux de 31.5% lors de traumatisme important des tissus (Allen et al., 1992). Dans notre cas, l'ampleur des lésions intramurales intestinales était telle que le risque de déhiscence des sutures intestinales dépassait donc les 30%, sans compter l'hypoalbuminémie et l'hypoprotéinémie

préopératoire ainsi que l'emploi pourtant obligatoire de prednisolone (1 mg/kg/j) qui sont autant de facteurs négatifs au bon déroulement de la cicatrisation. Toujours selon cette étude, il est intéressant de noter que l'intervalle de temps entre la chirurgie et l'identification de la déhiscence est en moyenne de  $4 \pm 2$  jours, ce qui correspond parfaitement à notre cas.

## Remerciements

Les remerciements vont à Madame Cécile Rohrer-Kaiser, Dr méd. vét., ACVIM, ECVIM consultante de la clinique ; ainsi qu'à Monsieur Beat Hauser, Dr méd. vét. FVH pour l'exécution des clichés histopathologiques.

## Références

- Allen D. A., Smeak D. D., Schertel E. R.: Prevalence of Small Intestinal Dehiscence and Associated Clinical Factors : A Retrospective Study of 121 Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1992, 28: 70–78.
- Aroch I., Perl S., Markovics A.: Disseminated eosinophilic disease resembling idiopathic hypereosinophilic syndrome in a dog. *Vet. Rec.* 2001, 149: 386–389.
- Brigden M. L.: A practical workup for eosinophilia. *Postgrad Med.* 1999, 105: 193–210.
- De Vriese A. S., Kips J. C., Vögelaers D. P. et al.: Pitfalls in the diagnosis of hypereosinophilic syndrome : a report of two cases. *J. Intern. Med.* 1997, 241: 165–170.
- Lilliehöök I., Gunnarsson L., Zakrisson G. et al.: Diseases associated with pronounced eosinophilia: A study of 125 dogs in Sweden. *J. Small Anim. Pract.* 2000, 41: 248–253.
- Lilliehöök I., Tvedten H.: Investigation of hypereosinophilia and potential treatments. *Vet. Clin. Small Anim.* 2003, 33: 1359–1378.
- Malaguarnera M., Restuccia N., Pistone G. et al.: Eosinophilic gastroenteritis. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 1997, 9: 533–537.
- Perkins M. C., Watson A. D. J.: Successful treatment of hypereosinophilic syndrome in a dog. *Aus. Vet. J.* 2001, 79: issue 10.
- Sykes J. E., Weiss D. J., Buoen L. C., Blauwelt M. M., Hayden D. W.: Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome in 3 Rottweilers. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, 15: 162–166.
- Tilley L. P., Smith Jr F. W. R.: *The 5-Minute veterinary consult*, Eds Williems & Wilkins, 2004, 615.

## Correspondance

Méd. vét. Stéphane Drouot c/o Dr méd. vét. Edouard Huber, ECVS, Centre vétérinaire Les Grillières, CH-1354 Montcherand, Tél: 024 441 27 20, Fax: 024 441 53 16, E-mail: info@cvtlg.ch

Enregistrement: 10 novembre 2006

Accepté: 29 mars 2007