

Broncopneumopatia eosinofílica em cães

Eosinophilic Bronchopneumopathy in Dogs

Paulo Eduardo Ferian¹, Marília Gabriela Luciani¹, Fabiano Zanini Salbego¹, Joandes Henrique Fontequê¹,
Julieta Volpato¹, Giovana Biezus¹, Bruno Lunardeli² & Thiago Rinaldi Müller¹

ABSTRACT

Background: The eosinophilic bronchopneumopathy (EBP) is characterized by pulmonary infiltration with eosinophils. The etiology of canine EBP remains unclear, although hypersensitivity to aeroallergens is suspected. Dogs affected are usually young. The persistent cough is the most common clinical sign, often associated with respiratory difficulty and exercise intolerance. The diagnosis is based on signalment, radiographic and bronchoscopic findings, and the tissue eosinophilic infiltration demonstrated by cytology of bronchoalveolar lavage (BAL). No reports were found in Brazil. The aim of this paper is report four cases of canine BPE, with emphasis on clinical aspects, diagnosis and therapy.

Cases: *Case 1.* A 18-month-old female dog with 12 kg of body weight was presented for consultation with a 60-day history of cough, inappetence and weariness. It presented cough and tachypnea. The complementary exams demonstrated peripheral eosinophilia, bronchointerstitial pulmonary pattern on radiography, moderate amount of mucus on bronchoscopy and tissue eosinophilic infiltration on the BAL. The treatment was based on steroids, with improvement of clinical signs. *Case 2.* A 24-month-old female dog with 16 kg of body weight was presented for consultation with one-year history of cough, inappetence and lethargy. It presented only cough, and in complementary exams showed transitory peripheral eosinophilia, bronchointerstitial pattern on radiography and predominantly eosinophilic inflammation on cytology of BAL. The therapy was based on steroids, with improvement followed by worsening of signs, with need of readjustment of doses. *Case 3.* A 8-year-old male dog with 6.2 kg of body weight was presented for consultation with 3-weeks history of productive cough, vomiting and weight loss. The complementary exams showed peripheral eosinophilia, bronchointerstitial pulmonary pattern on radiography and eosinophils infiltration on cytology of BAL. It was used steroids as therapy, with improvement of signs. *Case 4.* A 2-month-old female dog with 2.8 kg of body weight was presented for consultation with 3-days history of cough, nasal discharge and inappetence. It presented severe expiratory dyspnoea, tachypnea, harsh cough, lung crackles on auscultation and lethargy. The complementary exams demonstrated leukocytosis by peripheral eosinophilia and neutrophilia, bronchointerstitial and alveolar pulmonary radiographic pattern. The therapy was started with steroids, febendazole and antibiotics. Tracheal swab was obtained and it showed eosinophilic inflammation on cytology. After 20-days treatment, the signs improved. Maintenance therapy was performed with steroids.

Discussion: The EBP is usually reported in young patients, as described in three cases. The cough showed predominant clinically, associated with lethargy and inappetence in half of cases, as well as with dyspnea and weariness. The peripheral eosinophilia was observed in all patients, although transient in one of them, not being mandatory for the diagnosis. Despite there are not a specific radiographic pattern to the diagnosis, the bronchointerstitial pattern was common to the four animals, with worsening of the radiographic findings possibly related to worsening clinical findings. The definitive diagnosis made through identification of eosinophilic inflammatory infiltration by bronchoalveolar lavage (BAL). Steroid therapy proved to be effective in the four cases.

Keywords: eosinophils, bronchus, lung parenchyma, dog.

Descritores: eosinófilos, brônquios, parênquima pulmonar, cão.

INTRODUÇÃO

A broncopneumopatia eosinofílica (BPE) é caracterizada pela infiltração dos brônquios e parênquima pulmonar por eosinófilos, por isso também denominada infiltrado pulmonar com eosinófilos e pneumonia eosinofílica [3]. Em oposição a outras doenças respiratórias que apresentam componente inflamatório eosinofílico, tais como as parasitoses pulmonares, na BPE a causa não é identificável [2].

Embora não haja definição da etiologia, estudos recentes demonstram maior atividade de linfócitos TCD4 nesses pacientes, indicando envolvimento de respostas de hipersensibilidade do tipo I e sugerindo que a enfermidade seja ocasionada por reação alérgica a agentes inalados [3,8,9]. A tosse persistente é o principal sinal clínico relacionado, contudo quadros graves de dispnéia são frequentemente reportados [2].

Os primeiros relatos da doença em cães datam da década de 1970 [6], contudo o reconhecimento como processo mórbido distinto, semelhante ao que se observa na medicina, data do início dos anos 1990 [1,5]. Desde então, as informações a respeito da enfermidade são basicamente provenientes da Europa [3,7,10]. Não foram encontrados descrições da doença no Brasil.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é relatar quatro casos de BPE em cães, abordando os seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

CASOS

Caso 1. Foi atendida no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do CAV/UDESC uma cadela, SRD, com 12 kg e 18 meses de idade, apresentando tosse com dois meses de desenvolvimento, evoluindo para intolerância ao exercício, hiporexia e apatia. Foram realizados tratamentos com antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores e esteroides, observando-se melhora parcial e posterior recidiva dos sintomas. No dia da avaliação, o proprietário referiu tosse grave e cansaço, inclusive em repouso. O protocolo vacinal rotineiro estava atualizado, a everminação era periódica (combinação de pirantel, praziquantel e febantel) e mantinha contato com outro cão sem sinais respiratórios. Ao exame físico notou-se taquipnéia (72 mrm), sem dispnéia evidente. No hemograma observou-se leucocitose (24.890/ μ L; referência: 5.500-16.500/ μ L) com marcante eosinofilia (11.201/ μ L; referência: 100-1.250/ μ L). Os valores de bioquímica sérica estavam normais. O exame radiográfico de tórax demonstrou

grave padrão broncointersticial difuso. Testes para dirofilariose e exame fecal encontravam-se negativos, e a avaliação ecocardiográfica não demonstrou alterações. Foi então recomendada a broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar (LBA), realizada por meio de um fibrobroncoscópio com 50 mm de diâmetro e 55 cm de comprimento (Huger[®] FN53-A)¹, estando o paciente sob anestesia geral, utilizando propofol (Provive[®])² para indução e manutenção. O fornecimento de oxigênio foi mantido com uma sonda uretral inserida na traqueia. A avaliação endoscópica das vias respiratórias mostrou acentuado acúmulo de muco nos brônquios. O LBA foi realizado com a instilação de alíquotas de 20 ml de solução fisiológica estéril (Solução de cloreto de sódio 0,9%)³ em cada pulmão. A amostra foi processada em citocentrífuga (Fanem[®] Serocito 2400)⁴ e as lâminas coradas em kit de coloração rápida (Panótico rápido LB)⁵. A análise citológica demonstrou predominância de eosinófilos (92%; referência: <5%) [Figura 1A]. Não foram observados microrganismos ou parasitas, nem houve crescimento bacteriano na análise microbiológica do LBA. Assim, o diagnóstico de BPE foi firmado, instituindo-se como terapêutica uma dose endovenosa (EV) de 1 mg kg⁻¹ de dexametasona (Dexaflan[®])⁶ seguida de 2 mg kg⁻¹ de prednisona (Meticorten[®])⁷ via oral (VO) por 10 dias uma vez ao dia (SID). O paciente foi reavaliado após 5 dias, com remissão completa dos sintomas e melhora significativa no padrão radiográfico. A dose da prednisona foi reduzida gradativamente (1 mg kg⁻¹ SID por 10 dias, seguida por 0,5 mg kg⁻¹ SID por mais 10 dias e, posteriormente manutenção de 0,5 mg kg⁻¹ a cada 48 h durante um mês), totalizando 60 dias de tratamento. Estando os sinais clínicos em remissão, a terapia foi suspensa, sem recidiva em reavaliação após 6 meses.

Caso 2. Foi atendida no HCV- CAV/UDESC uma cadela, SRD, com 16 kg e 24 meses de idade, apresentando histórico de tosse há doze meses, hiporexia e apatia. O paciente não era vacinado, a everminação era realizada anualmente (combinação de pirantel, praziquantel e febantel) e ficava em contato com outros cães sem sinais respiratórios. No exame físico observou-se apenas tosse. O hemograma mostrou discreta eosinofilia (1.968/ μ L) e o exame parasitológico de fezes se mostrou negativo. Não foi solicitado teste para dirofilariose em função do animal não ser proveniente de área endêmica. O exame radiográfico de tórax denotou padrão broncointersticial moderado, sendo

recomendada broncoscopia com coleta de LBA. Um novo hemograma foi obtido no dia do procedimento, sem alterações. A endoscopia foi realizada conforme descrito no paciente anterior. Na avaliação endoscópica das vias respiratórias notaram-se áreas discretamente hiperêmicas e presença moderada de muco. A análise citológica do LBA demonstrou predominância de eosinófilos (58%), com aumento concomitante de neutrófilos (28%; referência: < 5%) [Figura 1B]. Não foram observados microrganismos ou parasitas. A análise microbiológica do LBA resultou em crescimento não significativo de bacilo gram negativo ($2,10^2$ UFC/ml; referência $1,7.10^3$ UFC/mL). O diagnóstico de BPE foi firmado e instituída terapêutica com uma dose EV de hidrocortisona 5 mg kg^{-1} (Androcodil[®])⁸ e prescrição de prednisona⁷ 1 mg kg^{-1} SID VO por 15 dias. Em contato telefônico 15 dias após o procedimento, os sintomas encontravam-se em remissão, sendo recomendada alteração da dose para $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ SID, com posterior redução progressiva. Em novo contato 60 dias depois do início da terapêutica, o animal apresentava-se em remissão, sendo que o proprietário havia interrompido a medicação por conta própria há cerca de 30 dias. Quatro meses após o início do tratamento foi realizado novo contato telefônico, no qual o proprietário relatou recrudescimento da tosse. Reinstituição da terapêutica foi realizada com prednisona⁷ 1 mg kg^{-1} SID, resultando em remissão dos sinais após três dias. Atualmente o animal encontra-se em remissão clínica e terapia de manutenção com esteroides.

Caso 3. Chegou para atendimento no HCV-CAV/UEDESC um canino, macho, oito anos e 6,2 kg, com tosse produtiva há três semanas, associada a vômito e perda de peso. O paciente não era vacinado e havia passado por everminação há cinco meses. Outros cães com os quais mantinha contato não apresentavam sinais respiratórios. Ao exame físico tinha somente tosse. No hemograma notou-se eosinofilia ($5.885/\mu\text{L}$), e os exames de bioquímica sérica mostraram-se normais. Realizadas radiografias torácicas, visibilizou-se moderado padrão pulmonar broncointersticial. O paciente foi encaminhado para broncoscopia, durante a qual se realizou LBA, da mesma forma que anteriormente descrito. No exame citológico do fluido detectou-se processo inflamatório misto, com predominância de eosinófilos (72%), seguido por neutrófilos (17%), sem crescimento bacteriano na análise microbiológica. Dessa forma, o diagnóstico de BPE foi firmado, iniciando-

-se o tratamento a base de prednisona⁷ (VO - 1 mg kg^{-1} por 15 dias), seguida por redução gradativa a cada 10 dias ($0,75 \text{ mg kg}^{-1}$ SID, $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ SID, $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ a cada 48 h e $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ a cada 72 h). Após 60 dias de tratamento a medicação foi cessada, sendo que o paciente encontrava-se em remissão dos sinais. Passados dois dias da suspensão do tratamento, percebeu-se retorno esporádico da tosse, sendo prescrita novamente a terapêutica anterior. Após outro ciclo de tratamento a medicação foi suspensa, sendo indicado retorno ao veterinário caso os sinais clínicos retornassem.

Caso 4. Uma cadela, SRD, com 2 meses de idade e 2,8 kg foi atendida no HCV-CAV/UEDESC apresentando tosse há três dias, secreção nasal serosa e hiporexia. O paciente não era vacinado e havia sido everminado há um mês. Ao exame físico notou-se taquipneia (62 mrm), grave dispneia expiratória, crepitação à ausculta pulmonar, desidratação de 6% e prostração. O hemograma demonstrou leucocitose ($43.330/\mu\text{L}$) por acentuada eosinofilia ($12.999/\mu\text{L}$) e neutrofilia madura ($22.532/\mu\text{L}$; referência 3.000-11.500/ μL). Exames de bioquímica sérica mostraram-se normais. À radiografia torácica visibilizou-se grave opacificação pulmonar broncointersticial, com áreas de dilatação bronquial sugestivas de bronquiectasia, padrão alveolar em porção caudal do lobo pulmonar cranial esquerdo associada a desvio mediastinal (consolidação) e discreta em lobo pulmonar médio direito (Figura 2). O exame parasitológico de fezes foi negativo e teste de dirofilariose não foi realizado devido à origem não endêmica do animal. Com suspeita de broncopneumonia bacteriana associada a pneumopatia parasitária ou eosinofílica, iniciou-se tratamento com o uso de antibióticos - ceftriaxona (Celltrixon[®])⁹ 30 mg kg^{-1} 2 vezes ao dia (BID) EV por 14 dias e gentamicina (Gentatec[®])¹⁰ $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ SID EV por 3 dias, vermífugo a base de praziquantel, pirantel, febantel e ivermectina (Endogard[®] $2,5 \text{ mg VO}$)¹¹ e esteroides (dexametasona⁶ 1 mg kg^{-1} EV no primeiro dia, seguido por prednisona⁷ 1 mg kg^{-1} SID VO). Após 4 dias de tratamento a paciente persistia com dispneia expiratória e tosse. Outro hemograma demonstrou persistência da leucocitose ($36.040/\mu\text{L}$) por neutrofilia madura ($14.056/\mu\text{L}$), eosinofilia ($12.974/\mu\text{L}$) e basofilia ($3.964/\mu\text{L}$). Exame radiográfico torácico indicou redução da opacificação pulmonar alveolar, persistindo o achado em região de lobo pulmonar médio direito associado a padrão broncointersticial difuso. Então, realizou-se

broncoscopia e swab traqueal, sendo possível avaliação citológica do material. Não se sucedeu ao LBA devido ao pequeno porte do paciente e ao quadro grave em que se encontrava. Apesar da ausência de alterações endoscópicas, detectou-se na citologia processo inflamatório pulmonar com predominância de eosinófilos, seguida por neutrófilos. Com diagnóstico mais provável de BPE, continuou-se o uso de prednisona⁷, agora numa dose inicial de 2 mg kg⁻¹ SID por 10 dias, seguido por redução gradativa da dose a cada 7 dias (1 mg kg⁻¹ SID e depois 0,5 mg kg⁻¹ SID). Em associação utilizou-se febendazol (Panacur[®])⁷ 15 mg kg⁻¹ BID VO por 15 dias. Após uma semana de tratamento a paciente apresentava remissão dos sinais clínicos. Ao hemograma percebeu-se redução da resposta inflamatória eosinofílica, apesar de ainda importante (11.922/ μ L), associada à neutrofilia madura (21.377/ μ L). Passada mais uma semana de tratamento a base de esteroides, antibiótico e antiparasitário, o paciente encontrava-se estável e se notou evidente redução da leucocitose (19.230/ μ L) e eosinofilia (3.259/ μ L) no hemograma. À radiografia visibilizou-se persistente opacificação pulmonar broncointersticial, sem manchas alveolares. A terapia manteve-se então somente com o uso de prednisona.

DISCUSSÃO

A BPE é caracterizada por infiltração da mucosa bronquial e interstício pulmonar por eosinófilos, sem etiologia definida [2]. Todos os pacientes descritos

apresentavam critérios diagnósticos consistentes com a enfermidade, já que não foi possível identificar a causa, como dirofilariose, parasitas pulmonares, bronquite crônica ou granulomatose pulmonar eosinofílica [1,2].

A exemplo do que é descrito na literatura em pacientes com BPE, os sinais clínicos se manifestaram na sua maioria em animais jovens (entre 2 e 24 meses), sendo observado tosse como sinal predominante, além de apatia e hiporexia. Distrição respiratória significativa foi observada nos pacientes 1 e 4. Em três estudos que descreveram um total de 57 casos de BPE, 95 a 100% dos pacientes apresentavam tosse e a ocorrência de dispneia/taquipneia variou de 10 a 90% dos animais avaliados, indicando o envolvimento do parênquima pulmonar [4,5,10].

Não há predisposição comprovada da doença em relação a raça ou gênero, apesar de estudos citarem fêmeas como mais frequentemente afetadas [2,4] e da predominância de cadelas neste relato.

Embora a maioria dos animais com BPE demonstrem alterações radiográficas, não há um padrão específico que permita o diagnóstico. Padrão broncointersticial moderado a grave parece ser o mais comumente reportado [7], como visibilizado nos quatro casos descritos. A opacificação alveolar, identificada no caso 4, também é comum, ocorrendo em até 40% dos casos [4], podendo indicar atelectasia por obstrução do fluxo aéreo secundário ao acúmulo de fluido ou broncopneumonia secundária. A bronquiectasia é descrita em menor número [7], com ocorrência no paciente 4.

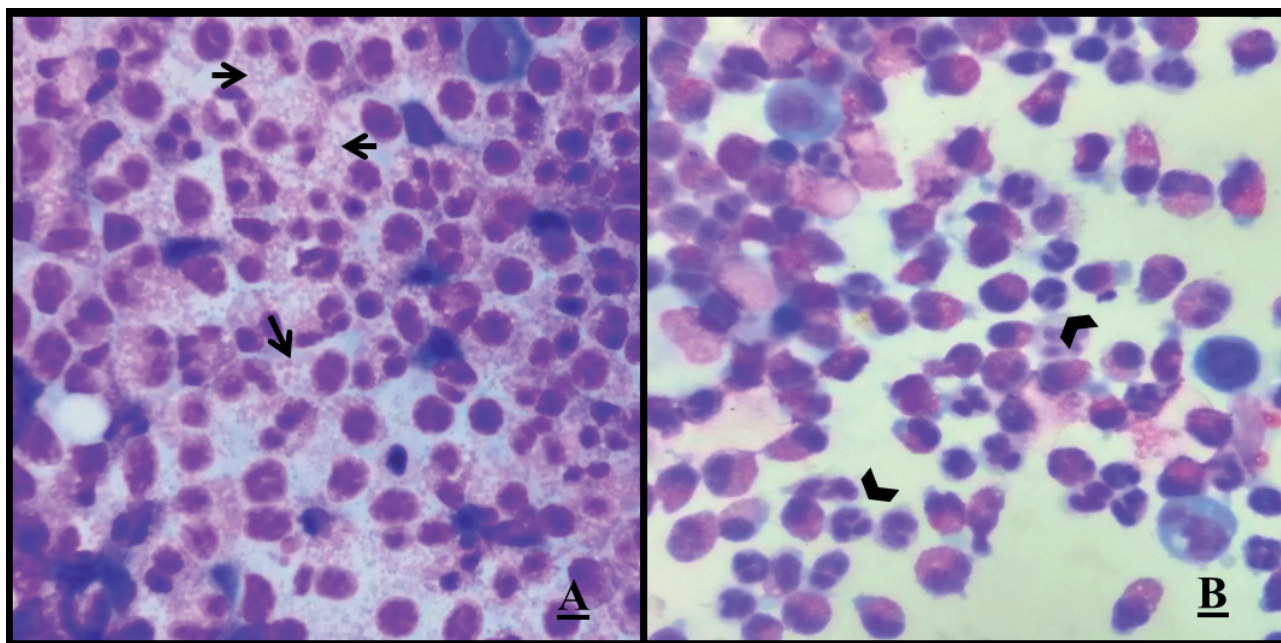


Figura 1. Fotomicrografia da citologia de LBA de caninos diagnosticados com BPE (Panótico, 40X). A- Cadela, SRD, 18 meses. Nota-se predominância marcante de eosinófilos (setas pretas). B- Cadela, SRD, 24 meses. Observa-se padrão inflamatório misto, com predominante eosinofilia associada a aumento concomitante de neutrófilos (cabeças de setas pretas).

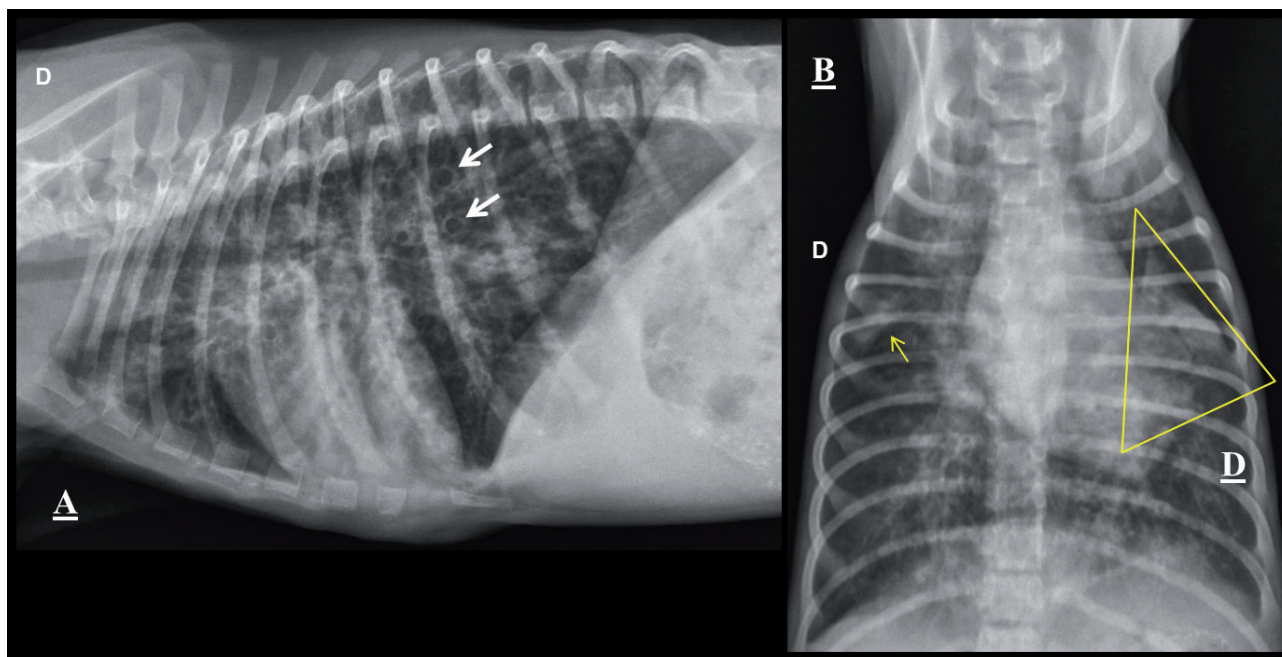


Figura 2. Radiografia de tórax de uma cadela, dois meses, com diagnóstico de BPE. Projeção laterolateral direita (A) e ventrodorsal (B). Visibiliza-se opacificação broncointersticial difusa de campos pulmonares, associada a áreas sugestivas de bronquiectasia (setas brancas), discreta mancha alveolar em lobo médio direito (seta amarela) e sinais de consolidação da porção caudal do lobo pulmonar cranial esquerdo (triângulo amarelo).

Parece existir uma correlação direta entre a gravidade dos achados radiográficos, a contagem de células no LBA e a gravidade das manifestações clínicas [5,10], como observado no paciente 4, no qual a gravidade dos achados radiográficos foi mais intensa, incluindo área de consolidação pulmonar, compatível com a grave manifestação clínica. Em estudo recente, a tomografia computadorizada demonstrou alterações em 93% dos pacientes, num total de 15 cães com BPE avaliados, contudo não foram determinadas características de imagem específicas da doença [7].

A eosinofilia periférica ocorre em cerca de 50 a 60% dos pacientes com BPE, podendo variar de discreta a acentuada [4,5,10]. Embora a presença de eosinofilia periférica em pacientes com sintomas respiratórios suscite suspeita, a ausência da mesma não descarta o diagnóstico de BPE. Nas pacientes 1 e 4 observou-se eosinofilia marcante, achado este que levantou imediatamente a hipótese diagnóstica de BPE. A cadela 2 apresentou eosinofilia discreta no primeiro hemograma, contudo num segundo exame realizado não denotou alterações, sugerindo que a eosinofilia, além de não obrigatória, pode ocorrer de forma intermitente [2].

A avaliação broncoscópica revelou sinais de inflamação em dois pacientes, incluindo hiperemia e secreção mucopurulenta. Sinais de compressão das vias aéreas, descritos em outros estudos, não foram observados [2].

A característica marcante do LBA é o predomínio de resposta inflamatória eosinofílica, observada

nos quatro casos [1]. Inflamação neutrofílica pode ser constatada em conjunto, conforme observado nos pacientes 2, 3 e 4. Sinais de infecção bacteriana, como presença de bactérias intracelulares e degeneração celular, não foram detectados; embora no paciente 4 os sinais clínicos e exames de imagem tenham sugerido pneumonia, sendo iniciado tratamento antes de obtido o LBA. Nos estudos de levantamento de casos, a infecção bacteriana não foi um fator complicador [4,5,10].

A terapêutica consiste fundamentalmente da utilização de corticoides, como a prednisona [4,5]. Em três dos pacientes relatados, a resposta terapêutica foi excelente, com remissão dos sinais poucos dias após a instituição do tratamento. Apesar do maior tempo para remissão da tosse e dispnéia no paciente 4, houve boa resposta terapêutica após dez dias do início da corticoterapia.

Em reavaliações após a interrupção da medicação, a paciente 1 não apresentava sinais de recidiva da doença, enquanto os pacientes 2 e 3 demonstraram evidências de recrudescimento da enfermidade, com retorno da tosse. A recidiva é descrita em parte dos animais com BPE, podendo variar de meses a anos após a interrupção do tratamento esteroide, indicando a necessidade de redução gradual e prolongada das doses [2].

Não existe até o presente momento uma recomendação definitiva sobre a dose inicial e tempo de tratamento, sendo preconizados esquemas de decréscimo progressivo da dose de acordo com a resposta

clínica do paciente. Embora raro, alguns cães podem mostrar-se refratários à terapia com esteroides [4].

CONCLUSÃO

A BPE é uma importante enfermidade das vias aéreas e parênquima pulmonar que deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial de caninos com tosse, especialmente em pacientes jovens. Embora as características clínicas, laboratoriais e de imagem suscitem a suspeita de BPE, o LBA é imprescindível para o diagnóstico definitivo. Novos estudos sobre os fatores etiológicos e fisiopatológicos são necessários para melhorar o entendimento da doença, permitindo novas recomendações diagnósticas e terapêuticas.

MANUFACTURERS

¹Huger Medical Instrument Co. Ltda. Shanghai, China.

²Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda. Barueri, SP, Brazil.

³Fresenius Medical Care Ltda. Jaguariúna, SP, Brazil.

⁴Fanem. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda. Pinhais, PR, Brazil.

⁶Lema-Injex Biologic. São Paulo, SP, Brazil.

⁷MSD Saúde Animal. Cruzeiro, SP, Brazil.

⁸Laboratório Teuto Brasileiro S/A. Anápolis, GO, Brazil.

⁹Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda. Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

¹⁰Chemitec Agroveterinária Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

¹¹Virbac. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- Brownlie S.E. 1990.** A retrospective study of diagnosis in 109 cases of canine lower respiratory disease. *Journal of Small Animal Practice.* 31(8): 371-376.
- Clercx C. & Peeters D. 2007.** Canine eosinophilic bronchopneumopathy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.* 37(5): 917-935.
- Clercx C., Peeters D., German A.J., Khelil Y., McEntee K., Vanderplasschen A., Schynts F., Hansen P., Detilleux J. & Day M.J. 2002.** An immunologic investigation of canine eosinophilic bronchopneumopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 16(3): 229-237.
- 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(3): 282-291.
- 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(10): 494-501.
- Lord P.F., Schaer M. & Tilley L. 1975.** Pulmonary infiltration with eosinophils in the dog. *Journal of the American College of Veterinary Radiology.* 16(4): 115-120.
- Mesquita L., Lam R., Lamb C.R. & McConnell J.F. 2015.** Computed tomographic findings in 15 dogs with eosinophilic bronchopneumopathy. *Veterinary Radiology and Ultrasound.* 56(1): 33-39.
- Peeters D., Day M.J. & Clercx C. 2005.** Distribution of leucocyte subsets in bronchial mucosa from dogs with eosinophilic bronchopneumopathy. *Journal of Comparative Pathology.* 133(2): 128-135.
- Peeters D., Peters I.R., Clercx C. & Day M.J. 2006.** Real-time RT-PCR quantification of mRNA encoding cytokines, CC chemokines and CCR3 in bronchial biopsies from dogs with eosinophilic bronchopneumopathy. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 110(1): 65-77.
- Rajamaki M.M., Jarvinen A-K., Sorsa T. & Maisi P. 2002.** Clinical findings, bronchoalveolar lavage fluid cytology and matrix metalloproteinase-2 and -9 in canine pulmonary eosinophilia. *Veterinary Journal.* 163(2): 168-181.

