

Necrotiserende encefalitis bij de yorkshire terriër: een retrospectieve studie (1990-2008)

Necrotizing encephalitis in the Yorkshire terrier: a retrospective study (1990-2008)

¹A. Bolckmans, ²I. Gielen, ¹I. Van Soens, ¹S. Bhatti, ³L. Poncelet, ⁴K. Chiers, ¹L. Van Ham

¹ Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren

² Vakgroep Medische Beeldvorming en Orthopedie van de Kleine Huisdieren

⁴ Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,

Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

³ Vakgroep Anatomie en Embryologie

Faculteit Geneeskunde, Vrije Universiteit Brussel,

Route de Lennik 808, B-1070 Brussel

annemie_bolckmans@msn.com

SAMENVATTING

In deze retrospectieve studie worden dertien yorkshire terriërs beschreven waarbij necrotiserende encefalitis bevestigd werd op basis van histopathologisch onderzoek. Alle honden vertoonden progressieve neurologische symptomen die wezen op een aandoening van de grote hersenen en/of de hersenstam. Bij bloedonderzoek werd vaak een gestegen serum creatinine kinase (CK) gevonden. De analyse van het cerebrospinaal vocht toonde meestal een eiwittoename en een mononucleaire pleocytose. Bij computer tomografisch (CT) onderzoek zag men op de precontrastbeelden hypodense zones en hydrocephalus of ventrikulomegalie. Na de toediening van intraveneus contrast zag men op de CT-beelden een duidelijke contrastcaptatie. Alle dertien honden werden geëuthanaseerd wegens het progressieve verloop van deze hersenaandoening en het gebrek aan een effectieve behandeling.

ABSTRACT

In this retrospective study thirteen Yorkshire terriers with histopathologically confirmed necrotizing encephalitis were studied. All the dogs had progressive neurologic symptoms compatible with a cerebral or a brainstem disease. The blood work revealed increased creatinine kinase (CK) levels in most cases. The cerebrospinal fluid analysis was characterized by elevated protein concentrations and mononuclear pleocytosis. Computed tomography (CT) scans revealed hypodense areas, ventriculomegaly and contrast enhancement. All thirteen Yorkshire terriers were euthanized due to the progressive course of this brain disease and the lack of an effective treatment.

INLEIDING

Necrotiserende encefalitis bij yorkshire terriërs (NEYT) is een non-purulente, chronische en progressieve ontsteking van de hersenen die meestal leidt tot euthanasie van de aangetaste honden (Lezmi *et al.*, 2007). Deze aandoening werd bij dit ras voor het eerst beschreven in Zwitserland in 1993 (Tipold *et al.*, 1993). Eerder werd necrotiserende encefalitis al vermeld bij de mopshond (Pug Dog Encephalitis) (Cordy en Holliday, 1989). Later werd een gelijkaardige ziekte beschreven bij maltezers (Stalis *et al.*, 1995) en andere "toyassen", zoals shi tzu's en chihuahua's (Higginbotham *et al.*, 2007). Eén enkel geval van necrotiserende encefalitis werd beschreven bij de Franse bulldog (Timmann *et al.*, 2007), bij de pekinnees (C. Cantille *et al.*, 2001) en de

west highland white terriër (Aresu *et al.*, 2007). Het is nog niet helemaal duidelijk of deze encefalitiden rasgebonden ziekten dan wel verschillende variaties van hetzelfde ziekteproces zijn (Ducoté *et al.*, 1999; Fearnside *et al.* 2004). De ziekte wordt gekenmerkt door het optreden van ernstige corticale degeneratie en een multifocale cavitatieneecrose ter hoogte van de cortex en/of de hersenstam. Verder ziet men een inflammatoire reactie met perivasculaire infiltratie van lymfocyten, plasmacellen en histiocyten ter hoogte van het hersenparenchym (Kuwamura *et al.*, 2002).

De etiologie evenals de pathogenese van deze hersenaandoening zijn onbekend. Protozoa, bacteriën, mycosen, evenals caniene distempervirus konden tot nu toe niet aangetoond worden (Schatzberg *et al.*, 2005). Men denkt in de richting van een auto-immuun ziekte,

waarbij autoantistoffen tegenover de astrocyten worden gevormd (Uchida *et al.*, 1999; Shibuya *et al.*, 2006; Toda *et al.*, 2007).

De progressieve neurologische symptomen die men ziet bij deze aandoening bestaan uit abnormaal gedrag, epilepsie, abnormaal bewustzijn, blindheid, proprioceptiestoornissen, centraal vestibulaire stoornissen en uitval van craniale zenuwen. Deze symptomen wijzen op een aandoening van de grote hersenen en/of hersenstam. Verder zijn de honden klinisch normaal. Het ziekteproces kan acuut of chronisch verlopen, maar is altijd progressief (Kitagawa *et al.*, 2007).

De diagnose van necrotiserende encefalitis is bij levende dieren moeilijk te stellen. Door een combinatie van diagnostische technieken kan men tot een waarschijnlijkheidsdiagnose komen. De verschillende diagnosemiddelen die men kan aanwenden zijn: bloedonderzoek, analyse van het cerebrospinaal vocht, CT, nucleaire magnetische resonantie (NMR) (Von Praun *et al.*, 2006; Flegel *et al.*, 2008) en positron emissie tomografie (PET) (Eom *et al.*, 2008). Voor een definitieve diagnose is histopathologisch onderzoek, na het overlijden van het dier, vereist. Stalen voor histopathologisch onderzoek kunnen van het levende dier bekomen worden door het nemen van hersenbiopten (Koblik *et al.*, 1999; Moissonnier *et al.*, 2002), maar deze techniek wordt nog niet routinematig toegepast.

Necrotiserende encefalitis is moeilijk te behandelen. Glucocorticoiden aan een immunosuppressieve dosis is de traditionele manier om de ziekte te behandelen. De respons op deze therapie is echter variabel en vaak hervallen de dieren bij het geleidelijk afbouwen van de dosis. Een langdurige therapie met corticosteroiden heeft daarenboven verschillende nevenwerkingen, zoals polyurie, polydipsie, polyfagie en gewichtstoename.

De prognose van necrotiserende encefalitis is sterk gereserveerd, omwille van het progressieve verloop. De overlevingstijd na het stellen van de diagnose varieert van enkele dagen tot enkele maanden. De sterfte van de patiënten wordt meestal voorafgegaan door een periode van coma of status epilepticus (Beltran and Ollivet, 2000). In deze retrospectieve studie werden dertien yorkshire terriërs onderzocht waarbij necrotiserende encefalitis bevestigd werd op basis van histopathologisch onderzoek.

MATERIAAL EN METHODEN

Alle yorkshire terriërs met neurologische symptomen wijzend op een aandoening van de hersenen en die op de kliniek werden aangeboden tussen 1990 tot 2008, werden retrospectief geëvalueerd. Bij elke hond werd een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek uitgevoerd. De inclusiecriteria voor necrotiserende encefalitis waren gebaseerd op het werk van Tipold *et al.*, (1993). Men evalueerde volwassen yorkshire terriërs, die routinematig werden gevaccineerd, in het bijzonder tegen caniene distempervirus, minder dan een jaar vóór de presentatie. Alle bestudeerde honden vertoonden

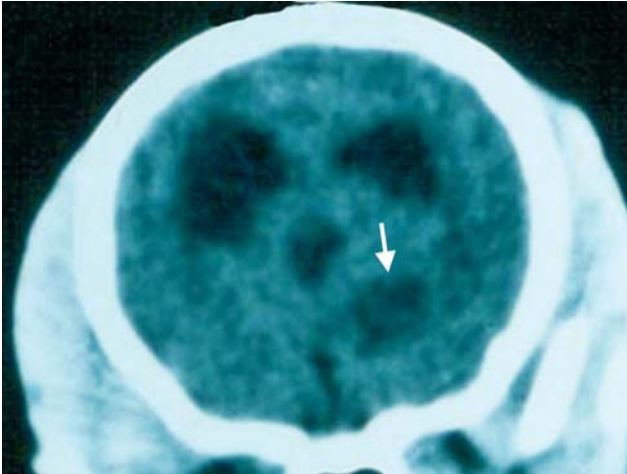
progressieve neurologische symptomen suggestief voor een aandoening van de hersenstam en/of het cerebrum (abnormaal gedrag, epilepsieaanvallen, verminderd bewustzijn, centrale blindheid, centraal vestibulair syndroom en/of tekenen van een andere craniale zenuwstoornis). Bij deze honden werd de diagnose van encefalitis vermoed of bevestigd door de analyse van het cerebrospinaal vocht, CT en/of een histopathologisch onderzoek. Stalen van cerebrospinaal vocht werden routinematig verzameld ter hoogte van de *cisterna magna* onder algemene anesthesie. Het totale cel- en eiwitgehalte werd bepaald volgens conventionele technieken. Normaal hersenvocht heeft een celgehalte lager dan 8 cellen/ μL en een eiwitgehalte van minder dan 27,5 mg%. Als het celgehalte verhoogd was (> 8 cellen / μL), werd een celdifferentiatie uitgevoerd, gebruik makend van een cytopspin. De beeldvorming werd van 1990 tot 1998 uitgevoerd met een somatom DR-H (Siemens) scanner (humaan hospitaal) en van 1998 tot 2008 met een 3^e generatie spiral CT (Prospeed, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) (Vakgroep Medische Beeldvorming, Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Merelbeke, België). Voor het intraveneus toedienen van contrast werd gebruik gemaakt van een geïodeerde contraststof aan een dosis van 300 mgI/kg. Ter vergelijking werd ook van 6 gezonde yorkshire terriërs een CT-scan genomen (Vermeersch *et al.*, 1995). Voor het histologisch onderzoek werden monsters genomen van het cerebrum, de hersenstam, het cerebellum en het cervicale ruggenmerg. De weefsels werden gefixeerd in een 4 % fosfaatgebufferde formaldehyde oplossing. Ze werden routinematig verwerkt, voorts ingebed in paraffine en in 5 μm dunne coupes gesneden. Vervolgens werden alle coupes gekleurd met hematoxyline en eosine (HE).

RESULTATEN

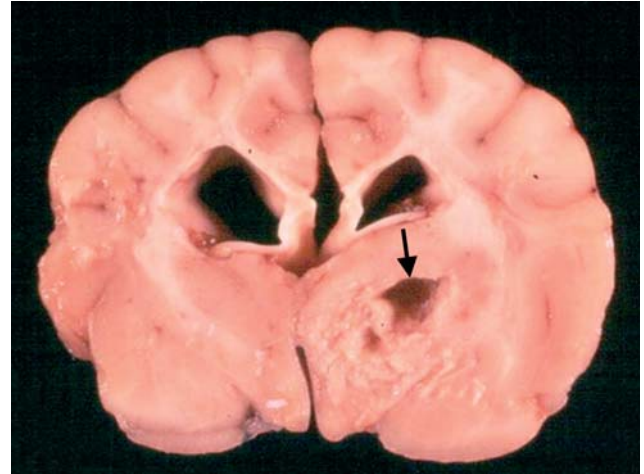
Gedurende de periode van 1990 tot 2008 werd bij dertien yorkshire terriërs, die aangeboden werden op de dierenkliniek te Merelbeke met symptomen wijzend op een aandoening van de hersenen, necrotiserende encefalitis bevestigd aan de hand van histopathologisch onderzoek. Op basis van de medische dossiers van deze dieren konden gegevens verkregen worden in verband met het signalement, de klinische symptomen, de diagnostische middelen die gebruikt werden, de eventuele behandeling en het al dan niet overleven.

Voorkomen en symptomen

Van de dertien aangetaste yorkshire terriërs waren er vier vrouwelijke en negen mannelijke honden. De leeftijd varieerde van één tot zeven jaar, met een gemiddelde leeftijd van 3,7 jaar. De klinische symptomen, tot op het moment van presentatie, deden zich voor gedurende een periode van vijf dagen tot twee jaar (met een gemiddelde van veertien weken). Eén



Figuur 1a. Transversaal CT-beeld ter hoogte van de hersenen van een yorkshire terriër met necrotiserende encefalitis. Er is een hypodense zone te zien in het linkercerebrum intra-axiaal (witte pijl) en er zijn asymmetrische en gedilateerde laterale ventrikels te zien, evenals een mild massaffect naar rechts.



Figuur 1b. Macroscopisch anatomische coupe van de hersenen van dezelfde yorkshire terriër (Figuur 1a). De plaats van de cavitatieneecrose (zwarte pijl) komt overeen met de hypodense zone te zien op CT. Ook hier zijn de asymmetrisch vergrote ventrikels duidelijk aanwezig.

yorkshire terriër vertoonde reeds twee jaar symptomen. Het was een vrouwelijk dier van 3,5 jaar met een geschiedenis van intermitterende aanvallen van bewustzijnsverlies en omvalneiging. Deze symptomen werden progressief erger ondanks een behandeling met anti-epileptica en een eiwitarm dieet.

Zeven van de dertien honden vertoonden abnormaal gedrag, drie honden hadden epileptische aanvallen, drie een verminderd bewustzijn, acht vertoonden uni- of bilaterale blindheid, vier honden hadden een centraal vestibulair syndroom, twee honden vertoonden een craniale zenuwstoornis (dysfagie en uitval van de *nervus opticus*) en één hond cerebellaire ataxie. De meeste honden vertoonden meerdere neurologische symptomen. Steunend op het neurologisch onderzoek situeerde men de letsels bij vijf honden voornamelijk ter hoogte van het cerebrum (cerebrale cortex en/of subcorticale nuclei), bij twee honden ter hoogte van de hersenstam, bij vier honden zowel in het cerebrum als de hersenstam, bij één hond zowel ter hoogte van het cerebellum als van de hersenstam en bij één hond situeerde men de letsels diffuus over de hersenen.

Bloedonderzoek

Bij twee honden werden geen verdere diagnostische testen uitgevoerd. De dieren werden geëuthanaseerd op vraag van de eigenaars, omwille van een slechte prognose. Bij de andere elf honden werden wel bijkomende diagnostische testen gedaan. Een hematologisch en biochemisch bloedonderzoek werd bij negen van deze elf honden uitgevoerd. Opvallend was vooral de toename van CK (1,5 tot 3,5 keer de normale waarden) en alanine transaminase (ALT) (1,5 tot 7 keer de normale waarden) bij zes van deze negen honden van de voorliggende retrospectieve studie.

Cerebrospinaal vocht

Bij negen van de dertien honden werd een analyse van het cerebrospinaal vocht uitgevoerd. Bij drie van de negen honden was het cel- en eiwitgehalte normaal. Vier honden vertoonden een milde pleocytose (gestegen celgehalte), variërend van 22 tot 27 cellen/ μL , en een mild gestegen eiwitgehalte gaande van 28,5 tot 76,4 mg%. Bij alle honden waren voornamelijk de mononucleaire cellen gestegen. Verder had één hond een normaal celgehalte (drie cellen/ μL) en een mild gestegen eiwitgehalte (52,6 mg%) en één hond vertoonde een matige pleocytose (124 cellen/ μL) en een matig gestegen eiwitgehalte (151,4 mg%).

Computer tomografie

Een CT-scan werd bij negen van de dertien honden uitgevoerd. Op de natieve beelden (of precontrastbeelden) zag men bij zeven van deze negen honden letsels (Figuur 1). Bij vijf van de zeven honden ging het over één enkel letsel, bij de andere twee waren er meerdere letsels te zien. Deze laesies situeerden zich bij alle honden intra-axiaal. Bij zes van de zeven honden lokaliseerden de letsels zich ter hoogte van de grote hersenen en bij één hond ter hoogte van de hersenstam. Bij vier van de zeven honden lokaliseerden de letsels zich ter hoogte van de linkerhersenhalft, bij twee honden ter hoogte van de rechterhersenhalft en bij één hond kwamen de laesies zowel ter hoogte van de linker- als de rechterhersenhalft voor. De densiteit van de letsels op de precontrastbeelden varieerden van hypo- tot hyperdens. Bij vijf honden waren de letsels hypodens, bij één hond hyperdens en bij één hond isodens. Wat betreft de regelmatigheid en het patroon van de laesies waren bij vijf van de zeven honden homogene letsels te zien. Bij één hond waren er zowel

homogene als heterogene letsels te zien en bij één hond was dit onduidelijk en moeilijk te beoordelen.

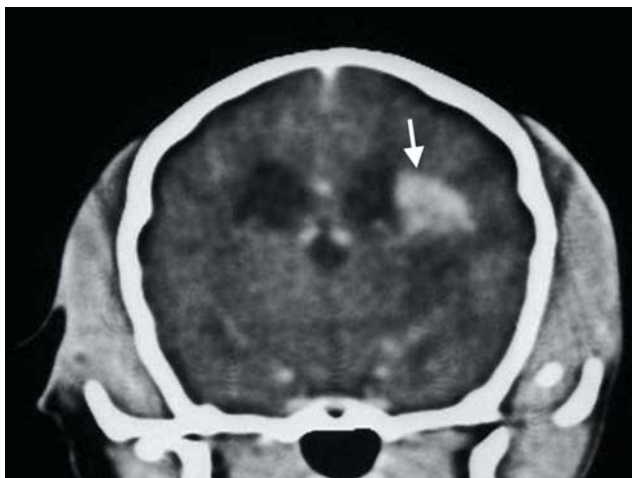
De vorm van de letsels op de precontrastbeelden konden bij zes honden als sferisch beschreven worden en bij één hond waren de letsels diffuus. Bij twee van de zeven honden waren de letsels goed afgelijnd, bij vier honden was er geen duidelijke aflijning en bij één hond waren de letsels ter hoogte van de rechterhersenhelft goed afgelijnd en deze van de linkerhersenhelft slecht afgelijnd. Bij twee honden konden geen letsels op de natieve beelden waargenomen worden, maar wel na een intraveneuze contrasttoediening.

Een massaffect op de CT-beelden kon bij twee van de negen honden gezien worden. Het gaat over ruimte-innemende letsels, die compressie veroorzaken op het hersenparenchym en op de hersenventricels. Vandaar dat men spreekt van een massaffect (Fike *et al.*, 1986). Bij de ene hond was dit minimaal, bij de andere hond matig. De zeven andere honden vertoonden geen massaffect. Een matige hoeveelheid perilesionaal oedeem werd slechts bij één hond gezien. Dit werd niet opgemerkt bij de andere acht honden.

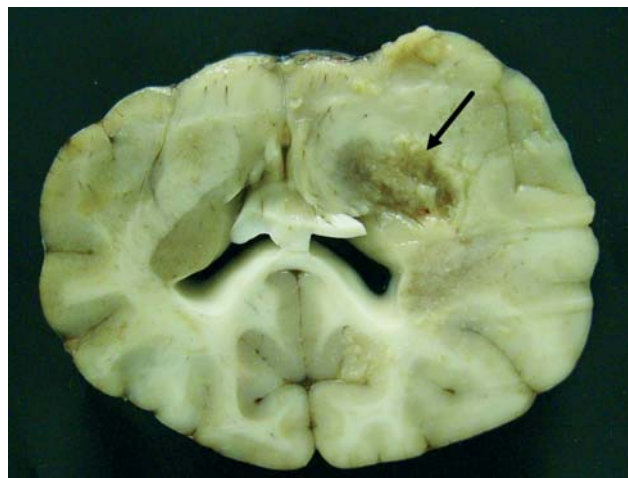
Bij drie honden kon corticale atrofie vastgesteld worden: bij één hond was dit minimaal, bij de andere twee honden was dit matig. Hydrocephalus kon bij alle negen honden gezien worden. Bij twee honden waren enkel de laterale ventriekels vergroot: bij de ene hond waren deze licht vergroot en symmetrisch, bij de andere hond waren ze matig en asymmetrisch vergroot (links > rechts). Bij twee honden waren de laterale ventriekels en de derde ventrikel vergroot: bij één hond waren deze matig vergroot en asymmetrisch (links > rechts), bij één hond waren ze licht en asymmetrisch vergroot (links > rechts). Bij de overige vier honden waren alle ventriekels vergroot (zowel de laterale als de derde en vierde ventrikel): bij één van deze vier honden was dit zeer uitgesproken en symmetrisch, bij één hond was dit minimaal en symmetrisch, bij één hond was het matig en asymmetrisch (links > rechts)

en bij één hond was dit minimaal en asymmetrisch (rechts > links). Bij geen van de negen honden konden er calcificaties, cysteuze letsels, hemorragieën, hernia's, betrokkenheid van het schedeldak of otitis opgemerkt worden.

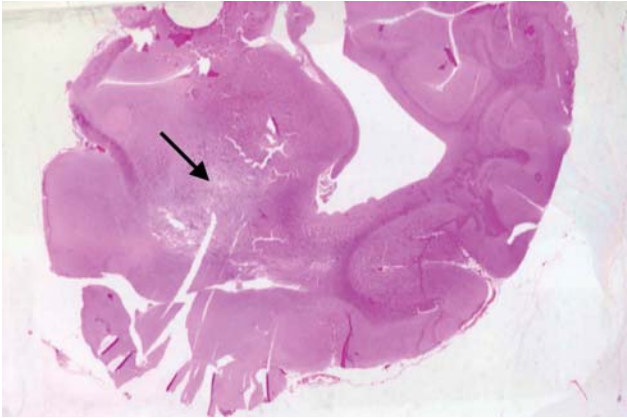
Bij acht van de negen honden, waarbij CT werd uitgevoerd, werd eveneens een contrastonderzoek gedaan (Figuur 2). Bij twee van deze acht honden waren er op de precontrastbeelden geen laesies te zien. Enkel na contrasttoediening konden letsels opgemerkt worden. Bij één van deze twee honden waren er multipiele, intra-axiale laesies te zien, die ter hoogte van de linkerhersenhelft op het niveau van het cerebellum en ter hoogte van de rechterhersenhelft op het niveau van het cerebrum gelokaliseerd waren. De letsels bij deze hond vertoonden een homogeen patroon, ze waren goed afgelijnd, ze hadden een sferische vorm en er was zowel links als rechts een ringvormige opklaring (contrastcaptatie) te zien. Op de precontrastbeelden waren de letsels isodens en dus niet te onderscheiden. Bij de andere hond waren na de contrasttoediening homogene, intra-axiale, sferische letsels te zien ter hoogte van het cerebellum. Bij vijf van de acht honden werden zowel op de pre- als op de postcontrastbeelden letsels gezien waarvan er bij één hond meer letsels te zien waren na de contrasttoediening. Bij deze hond werden op het contrastonderzoek multipiele, intra-axiale laesies gezien ter hoogte van het cerebrum. Er werd een enkele ringvormige contrastcaptatie gezien, terwijl de rest van de letsels een homogeen patroon vertoonden. Bij de overige vier honden kwam de lokalisatie van de letsels op de precontrastbeelden overeen met deze op de postcontrastbeelden. Twee van deze vier honden vertoonden homogene letsels. Bij één hond zag men een heterogeen letsel en één hond vertoonde een homogeen letsel en meerdere ringvormige letsels (alle intra-axiaal ter hoogte van het cerebrum). Bij één hond werd na de contrasttoediening geen contrastcaptatie gezien.



Figuur 2a. Transversaal CT-beeld ter hoogte van de hersenen van een yorkshire terriër met bevestigde necrotiserende encefalitis. Na het intraveneus toedienen van contraststof is er een duidelijke zone van contrastcaptatie te zien ter hoogte van het linkercerebrum (witte pijl).



Figuur 2b. Macroscopisch anatomische coupe van de hersenen van dezelfde yorkshire terriër (Figuur 2a). Het letsel ter hoogte van de linkerhersenhelft (pijl), komt duidelijk overeen met de plaats van contrastcaptatie op CT.



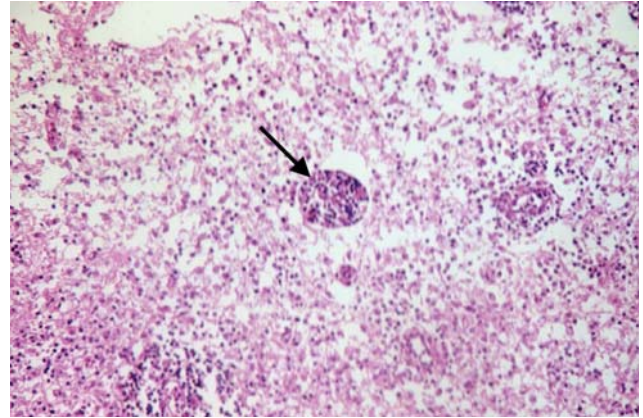
Figuur 3. Transversale doorsnede van een aangetast cerebrum met een duidelijke necrotische zone (pijl). (HE 16 x)

Behandeling

Men probeerde een behandeling met corticosteroiden bij vier van de dertien honden. Prednisolone werd gegeven aan een dosis van 1 mg/kg gedurende de eerste week, 1 mg/kg om de andere dag gedurende de tweede week en 0,5 mg/kg om de andere dag gedurende de derde week. Daarna werd de behandeling verdergezet met 0,25 mg/kg om de andere dag als onderhoudstherapie. Bij één van deze vier honden trad enkel tijdens de eerste week verbetering op. Daarna herviel de hond en na één maand werd hij geëuthanaseerd. Bij twee andere honden zag men een tijdelijke verbetering maar ook deze honden hervielen tijdens hun onderhoudstherapie (respectievelijk na twee en drie maanden) en werden vervolgens geëuthanaseerd. Eén van deze vier honden bleef lange tijd stabiel dankzij deze cortisonetherapie en werd pas vier jaar later geëuthanaseerd. Er werden weinig of geen nevenwerkingen van corticosteroiden gezien, omwille van de lage dosis voor de onderhoudstherapie (0,25 mg/kg om de andere dag) en de beperkte duur van de behandeling (één, twee en drie maanden). Ook bij de vierde hond, die gedurende vier jaar behandeld werd, werden geen nevenwerkingen gezien. Als therapie werden enkel corticosteroiden toegediend. De meeste van deze honden werden gezien in de jaren '90, en toen werd cyclosporine nog niet routinematig gebruikt als alternatief voor corticosteroiden.

Histopathologisch onderzoek

De belangrijkste letsels op histopathologisch onderzoek lokaliseerden zich voornamelijk ter hoogte van de witte stof. In sommige gevallen was ook de grijze stof aangetast, maar dit was altijd in associatie met de letsels ter hoogte van de witte stof. Bij tien van de dertien honden was het cerebrum aangetast. Bij vijf van die honden waren er ook letsels te zien ter hoogte van de hersenstam en bij twee van die vijf honden eveneens ter hoogte van het cerebellum. Bij één hond was enkel de hersenstam aangetast. Bij twee honden waren de letsels diffuus verspreid.



Figuur 4. Aangetaste witte stof van het cerebrum, waarin een solitair afgelijnde, met celmateriaal gevulde capillair ligt (pijl) in het necrotische en ontstoken stroma. (HE 160 x)

De belangrijkste veranderingen die zich voordeden, kunnen beschreven worden als demyelinisatie en necrose, met een infiltratie van ontstekingscellen, hoofdzakelijk lymfocyten en een diffuse aanwezigheid van macrofagen (*Gitter cells*). Het gefragmenteerde stroma ter hoogte van de laesies was doorweven met een proliferatie van fibrillaire astrocyten en congestieve capillairen. Deze capillairen waren duidelijk omgeven met een dense zone van lymfocyten. De neuronen van de hersenstam waren normaal en vertoonden geen degeneratieve veranderingen, hoewel er soms een ernstige ontstekingsreactie van de omgevende witte stof te zien was. De meningen waren in de meeste gevallen intact met uitzondering van enkele zones van perivasculaire aanwezigheid van lymfocyten en in sommige gevallen werden dezelfde letsels opgemerkt als in de witte stof (Figuur 3 en 4).

DISCUSSIE

In deze retrospectieve studie bestonden de symptomen van de onderzochte yorkshire terriërs uit abnormaal gedrag, epilepsie, verminderd bewustzijn, blindheid, een centraal vestibulair syndroom en craniale zenuwstoornissen. Telkens met een progressief verloop. Dezelfde progressieve neurologische symptomen in verband met necrotiserende encefalitis vindt men in de literatuur (Ducoté *et al.*, 1999; Kuwamura *et al.*, 2002). Gelijkaardige symptomen kunnen ook voorkomen bij andere aandoeningen van de hersenen, zoals andere vormen van encefalitis (distemper, bacterieel, toxoplasmose, neosporose en vooral granulomateuze meningo-encefalitis), hersentumoren, hydrocephalus en metabole encefalopathieën, zoals hepato-encefalopathie. Verder onderzoek door middel van bloedonderzoek, beeldvorming en onderzoek van CSV, laat meestal toe om deze aandoeningen verder te differentiëren. Om necrotiserende encefalitis en granulomateuze meningo-encefalitis van elkaar te differentiëren, is een histopathologisch onderzoek vereist.

In deze studie had de ziekte bij enkele honden een chronisch verloop, gaande van vijf maanden tot twee

jaar. Bij meerdere honden verliep de ziekte eerder acuut, van vijf dagen tot drie weken. Zowel de chronische als de acute vorm van necrotiserende encefalitis wordt beschreven in de literatuur, met een chronisch verloop van vier tot zes maanden en een acuut verloop van twee weken (Kitagawa *et al.*, 2007). De yorkshire terriër die gedurende twee jaar symptomen vertoonde, was een vrouwelijk dier van 3,5 jaar oud met een geschiedenis van intermitterende aanvallen van bewustzijnsverlies en omvalneiging. Deze symptomen werden progressief erger gedurende die periode van twee jaar, ondanks de behandeling met anti-epileptica en een eiwitarm dieet. Eén van de vier yorkshire terriërs uit deze studie die behandeld werden met corticosteroiden, overleefde zelfs vier jaar.

Bij de analyse van het cerebrospinaal vocht vertoonden de meeste honden een mild tot matig gestegen cel- en eiwitgehalte. In verband met het gestegen celgehalte spreekt men van een mononucleaire pleocytose, omdat er een stijging wordt waargenomen van hoofdzakelijk mononucleaire cellen. Het gaat voornamelijk over een gestegen aantal lymfocyten. Verschillende andere studies vermelden ook een mononucleaire pleocytose en een mild tot matig gestegen eiwitgehalte in het hersenvocht bij honden met necrotiserende encefalitis (Tipold *et al.*, 1993; Ducoté *et al.*, 1999). Enkele van de onderzochte honden vertoonden geen afwijkingen in het hersenvocht. Dit kan verklaard worden door het feit dat deze honden reeds behandeld werden met corticosteroiden alvorens een analyse van het cerebrospinaal vocht werd uitgevoerd. Een mononucleaire pleocytose en een gestegen eiwitgehalte ter hoogte van het hersenvocht zijn niet specifiek voor necrotiserende encefalitis. Andere hersenaandoeningen, zoals granulomateuze meningo-encefalitis, kunnen dezelfde afwijkingen geven in het cerebrospinaal vocht (Lotti *et al.*, 1999; Fliegner *et al.*, 2006). Een analyse van het cerebrospinaal vocht alleen is dus niet voldoende voor een definitieve diagnosestelling, maar in combinatie met andere diagnostische middelen kan dit een indicatie geven in de richting van necrotiserende encefalitis.

Tijdens het bloedonderzoek bleken in de voorliggende studie vooral de bepalingen van ALT, CK, haptoglobine, ureum, albumine, hematocriet en neutrofielen afwijkend te zijn. Enkele van deze afwijkende parameters worden ook gevonden in de literatuur. Opvallend is vooral de toename van CK (1,5 tot 3,5 keer de normale waarden) en ALT (1,5 tot 7 keer de normale waarden), bij zes van de negen honden van deze retrospectieve studie. Een gestegen CK-gehalte in het bloed bij yorkshire terriërs met necrotiserende encefalitis werd nog maar éénmaal beschreven en is waarschijnlijk te wijten aan de progressieve destructie van het hersenparenchym, in dit geval door necrose van het hersenweefsel (Sawashima *et al.*, 1996). CK is niet alleen een indicator voor spierweefsel maar ook voor hersenweefsel. Er zijn vijf iso-enzymen van CK en één ervan wordt aangetroffen in hersenweefsel. Andere hersenaandoeningen die gepaard gaan met een de-

structie van het hersenparenchym zouden echter eveneens een stijging van het CK-gehalte kunnen geven (Sawashima *et al.*, 1996). Een gestegen ALT-gehalte ten gevolge van necrotiserende encefalitis werd in nog twee andere studies beschreven (Garma-Avina et Tyler, 1999; Timmann *et al.*, 2007). Andere studies in verband met necrotiserende encefalitis vermelden een normaal bloedbeeld zonder enige afwijkende parameters (Tipold *et al.*, 1993; Lotti *et al.*, 1999).

Alle honden uit de retrospectieve studie waarbij CT-onderzoek werd uitgevoerd, vertoonden duidelijke afwijkingen op de CT-beelden. Op de precontrastbeelden bestonden de voornaamste afwijkingen uit hypodense zones in het hersenparenchym en het voorkomen van hydrocephalus of ventrikulomegalie. In de literatuur beschrijft men eveneens een dilatatie van de ventrikels en het voorkomen van hypodense zones op de CT-beelden van honden met necrotiserende encefalitis (Ducoté *et al.*, 1999; Kuwamura *et al.*, 2002). In de voorliggende studie kon bij enkele yorkshire terriërs een mild massaffect gezien worden op CT. Dit massaffect wordt niet beschreven in de literatuur. Na het intraveneus toedienen van contraststof bij de onderzochte honden trad een duidelijke contrastcaptatie op. In enkele gevallen was dit een ringvormige opklaring. Bij slechts één hond kon geen contrastcaptatie gezien worden. In de literatuur vindt men tegenstrijdige bevindingen wat betreft contrastcaptatie bij honden met necrotiserende encefalitis. Enkele studies beschrijven wel degelijk een contrastcaptatie na het intraveneus toedienen van contraststof (Beltran *et al.*, 2000). Plummer *et al.* (1991) beschrijven een ringvormige opklaring bij een hond met mopshondencefalitis, die nauw geassocieerd is met necrotiserende encefalitis. Andere studies vermelden dat er geen contrastcaptatie te zien is (Ducoté *et al.*, 1999; Kuwamura *et al.*, 2002).

Om tot een definitieve diagnose van necrotiserende encefalitis te komen, is een histopathologisch onderzoek van de hersenen nodig. Dit onderzoek toonde in de voorliggende studie een necrotiserende demyeliniserende encefalitis. De meningen waren in de meeste gevallen intact, in sommige gevallen werden dezelfde letsels opgemerkt als in de witte stof. De aandoening wordt histopathologisch gekenmerkt door inflammatoire reacties bestaande uit een infiltratie van lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. Verder ziet men tijdens het histopathologisch onderzoek duidelijke necrosehaarden en caverneuze holten in het parenchym ter hoogte van de cerebrale cortex. Macrofagen komen verspreid in de letsels voor. Op basis van deze bevindingen kan necrotiserende encefalitis histopathologisch onderscheiden worden van granulomateuze meningo-encefalitis, wat een belangrijke differentiaaldiagnose is.

Er is verwarring mogelijk met mopshondencefalitis (Cordy en Holliday, 1989). Bij mopshondencefalitis wordt vooral necrotiserende meningo-encefalitis gezien met eventueel een aantasting van de meningen en de oppervlakkige cortex, bij yorkshire terriërs ziet men vooral een necrotiserende leuko-encefalitis met

eventueel een aantasting van de dieper gelegen cerebrale witte stof en met uitbreiding naar de aanpalende grijze stof (Cordy en Holliday, 1989; Tipold *et al.*, 1993). De ene of de andere vorm werd ook reeds beschreven bij chihuahua's, maltezers, lhasa apso's en shih-tzu's. Bovendien wordt er dikwijls een overlap in de topografie van beide vormen waargenomen. Daarom zijn beide aandoeningen waarschijnlijk eerder gerelateerd aan elkaar, dan dat ze twee verschillende pathogenetische aandoeningen zijn (de Lahunta en Glass, 2009).

Momenteel worden beide aandoeningen beschouwd als auto-immune ontstekingen en zijn de betrokken antigenen mogelijk verschillend bij de beide aandoeningen. Een moleculaire gelijkenspeel speelt mogelijk een rol in de pathogenese van deze twee aandoeningen, waarbij een infectieus virus gelijkaardige antigenen kunnen hebben als cellen uit het parenchym van het CZS, zoals de oligodendrocyt. Wanneer het immuunsysteem tegen het virale eiwit reageert, valt het ook het eiwit van het centrale zenuwstelsel aan en dit resulteert in een auto-immune ontsteking en destructie van het weefsel van het centrale zenuwstelsel. Er wordt verondersteld dat er een familiale predispositie is voor deze inflammatoire aandoeningen, in het bijzonder bij mopshonden, waarbij verwante honden aangetast kunnen zijn. Verder onderzoek is nodig om deze hypothese te bevestigen en de betrokken infectieuze agentia te identificeren (de Lahunta en Glass, 2009).

De mogelijkheid van een caniene distempervirusinfectie kon uitgesloten worden door het feit dat er geen intranucleaire of intracytoplasmatische inclusielichaampjes gevonden konden worden in het aangetaste hersenweefsel en doordat de ontsteking voornamelijk gesitueerd was in de witte en zelden in de grijze stof, met duidelijke necrose bij elk onderzocht geval. Bij de mens wordt necrotiserende encefalitis dikwijls veroorzaakt door herpes simplexvirus. Het betreft hier een acute encefalitis, meestal bij volwassenen, met een hoge morbiditeit en mortaliteit (Sköldenberg, 1996; Shoji *et al.*, 2002). Herpes virusencefalitis bij de hond is een acute, snel progressieve systemische aandoening, meestal bij pups van één tot drie weken oud, met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Specifieke neurologische uitvalsverschijnselen worden hierbij zelden gezien (Percy *et al.*, 1968). Bij necrotiserende encefalitis bij volwassen honden werden tot nu toe nog nooit herpes of andere virussen, bacteriën of protozoa geïsoleerd (Stalis *et al.*, 1995; Schatzberg *et al.*, 2005; Lezmi *et al.*, 2007). In deze retrospectieve studie werd geen onderzoek gedaan naar mogelijke infectieuze oorzaken.

Bij enkele van de onderzochte honden werd een behandeling met corticosteroiden ingesteld. Deze behandeling kan de evolutie van de aandoening vertragen, maar ze kan de dieren niet genezen. Uiteindelijk werden alle behandelde honden geëuthanaseerd. Omwille van de verschillende nevenwerkingen van corticosteroiden wordt gezocht naar alternatieve behandelingsmethoden, onder andere een combinatie van predniso-

lone en cyclosporine (Jung *et al.*, 2007). Cyclosporine wordt gebruikt voor het onderdrukken van het immuunsysteem bij auto-immune aandoeningen. Door deze combinatie kan de dosis prednisolone verlaagd worden en kunnen de nevenwerkingen beperkt worden. Bovendien zag men dat de overlevingstijd van honden behandeld met deze combinatie duidelijk langer was dan deze van honden die enkel prednisolone kregen toegediend (Jung *et al.*, 2007).

Bij geen enkele van de honden in deze retrospectieve studie werd een MRI-scan genomen (MRI nog niet beschikbaar), hoewel MRI gevoeliger is om het hersenweefsel te evalueren. Verschillende studies beschrijven de letsels op MRI die gezien worden bij honden met necrotiserende encefalitis (Von Praun *et al.*, 2006; Kitagawa *et al.*, 2007; Flegel *et al.*, 2008). Net als op CT ziet men hier gedilateerde ventrikels en multifocale letsels ter hoogte van het cerebrum. Deze letsels zijn hypo-intens op T1-beelden en hyperintens op T2-beelden. Dit wijst op de aanwezigheid van een cysteus letsel, wat typisch is voor necrotiserende encefalitis.

CONCLUSIE

Necrotiserende encefalitis bij de yorkshire terriër is een moeilijk te diagnosticeren en moeilijk te behandelen ziekte. Voor de diagnose is CT of MRI zeer nuttig, dit in combinatie met de klinische symptomen en analyse van het cerebrospinaal vocht. Bloedonderzoek kan hierbij zinvol zijn, in het bijzonder om na te gaan of er een gestegen CK-gehalte is. De combinatie van diagnostische middelen laat een sterk vermoeden van necrotiserende encefalitis toe. Dit kan echter enkel bevestigd worden aan de hand van histopathologisch onderzoek. Om de symptomen te onderdrukken en de levensduur van de hond te verlengen, kan men een beroep doen op corticosteroiden, eventueel in combinatie met cyclosporine. De prognose is hoe dan ook gereserveerd.

REFERENTIES

- Aresu L., D'Angelo A., Zanatta R., Valenza F., Capucchio M.T. (2007). Canine necrotizing encephalitis associated with anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Journal Compendium Pathology* 136, 279-282.
- Beltran W.A., Ollivet F.F.M. (2000). Homonymous hemianopia in a pug dog with necrotising encephalitis. *Journal of Small Animal Practice* 41, 161-164.
- Cantille C., Chianini F., Arispici M., Fratzer R. (2001). Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a Pekinese dog. *Veterinary Pathology* 38, 119-122.
- Cordy D.R., Holliday T.A. (1989). A necrotizing meningoencephalitis of pug Dogs. *Veterinary Pathology* 26, 191-194.
- de Lahunta A., Glass E. (2009). Necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leucoencephalitis. In: Alexander de Lahunta, Eric Glass (editors). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 3rd Ed., Saunders, St. Louis, Missouri, 411-412.

- Ducoté J.M., Johnson K.E., Dewey C.W., Walker M.A., Coates J.R., Berridge B.R. (1999). Computed tomography of necrotizing meningoencephalitis in 3 Yorkshire terriers. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 40, 617-621.
- Eom K., Lim C.Y., Gu S.H., Kang B.T., Kim Y.B., Jang D.P., Woo E.J., Kim D., Cho Z.H., Park H.M. (2008). Positron emission tomography features of canine necrotizing meningoencephalitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 49, 595-599.
- Fearnside S.M., Kessel A.E., Powe J.R. (2004). Cervical hyperaesthesia in a Maltese terrier with necrotising meningoencephalitis. *Australian Veterinary Journal* 8, 550-552.
- Fike J.R., Cann C.E., Turowski K., Norman D., Ax L. (1986). Contrast enhancement of brain tumors and irradiated normal brain: a comparison of iohexol and iothalamate. *Neuroradiology* 28, 61-64.
- Flegel T., Henke D., Boettcher I.C., Aupperle H., Oechtering G., Matiasek K. (2008). Magnetic resonance imaging findings in histologically confirmed pug dog encephalitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 49, 419-424.
- Fliegner R.A., Holloway S.A., Slocombe R.F. (2006). Granulomatous meningoencephalomyelitis with peripheral nervous system involvement in a dog. *Australian Veterinary Journal* 84, 358-361.
- Gamma-Avina A., Tyler J.W. (1999). Large granular lymphocyte pleocytosis in the cerebrospinal fluid of a dog with necrotizing meningoencephalitis. *Journal Comparative Pathology* 121, 83-87.
- Higginbotham M.J., Kent M., Glass E.N. (2007). Non-infectious inflammatory central nervous system diseases in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 29, 488-497.
- Jung D., Kang B.T., Park C., Yoo J.H., Gu S.H., Jeon H.W., Kim J.W., Heo R.Y., Sung H.J., Eom K.D., Lee J.H., Woo E.J., Park H.M. (2007). A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Medicine* 69, 1303-1306.
- Kitagawa M., Okada M., Kanayama K., Sato T., Sakai T. (2007). A canine case of necrotizing meningoencephalitis for long-term observation: clinical and MRI findings. *Journal of Veterinary Medicine* 69, 1195-1198.
- Koblik P.D., LeCouteur R.A., Higgins R.J., Fick J., Kortz G.D., Sturges B.K., Pascoe P.J. (1999). Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Veterinary Radiology Ultrasound* 40, 424-433.
- Kuwamura M., Adachi T., Yamate J., Kotani T., Ohashi F., Summers B.A. (2002). Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *Journal of Small Animal Practice* 43, 459-463.
- Lezmi S., Toussaint Y., Prata D., Lejeune T., Ferreira-Neves P., Rakotovo F., Fontaine J.J., Marchal T., Cordonnier N. (2007). Severe necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier: topographic and immunohistochemical study. *Journal of Veterinary Medicine A* 54, 186-190.
- Lotti D., Capucchio M.T., Gaidolfi E., Merlo M. (1999). Necrotizing encephalitis in a Yorkshire terrier: clinical, imaging and pathologic findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 40, 622-626.
- Moissonnier P., Blot S., Devauchelle P., Delisle F., Beuvon F., Boulha L., Colle M.A., Lefrancois T. (2002). Stereotactic CT-guided brain biopsy in the dog. *Journal Small Animal Practice* 43, 115-123.
- Percy D.H., Olander H.J., Carmichael L.E. (1968). Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Pathologia Veterinaria* 5, 135-145.
- Plummer S.B., Wheeler S.J., Thrall D.E., Kornegay J.N. (1992). Computed tomography of inflammatory brain disorders in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 33, 307-312.
- Sawashima Y., Sawashima K., Taura Y., Shimada A., Umemura T. (1996). Clinical and pathological findings of a Yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *Journal of Veterinary Medicine* 58, 659-661.
- Schatzberg S.J., Haley N.J., Barr S.C., de Lahunta A., Sharp N.J.H. (2005). Polymerase chain reaction screening for DNA viruses in paraffin-embedded brains from dogs with necrotizing meningoencephalitis, necrotizing leukoencephalitis, and granulomatous meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 553-559.
- Shibuya M., Matsuki N., Fujiwara K., Imajoh-ohmi S., Fukuda H., Pham N.T., Tamahara S., Ono K. (2006). Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (gfap) in cerebrospinal fluids from pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *Journal of Veterinary Medicine* 69, 241-245.
- Shoji H., Imaizumi T. (2002). Diagnosis and treatment of acute viral encephalitis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 91, 198-202.
- Sköldenberg B. (1996). Herpes simplex encephalitis. *Scandinavian Journal Infectious Diseases Suppl.* 100, 8-13.
- Stalis I.H., Chadwick B., Dayrell-Hart B., Summers B.A., Van Winkle T.J. (1995). Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Veterinary Pathology* 32, 230-235.
- Timman D., Konar M., Howard J., Vandeveld M. (2007). Necrotising encephalitis in a French bulldog. *Journal of Small Animal Practice* 48, 339-342.
- Tipold A., Fatzner R., Jaggy A., Zurbriggen A., Vandeveld M. (1993). Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice* 34, 623-628.
- Toda Y., Matsuki N., Shibuya M., Fusioka I., Tamahara S., Ono K. (2007). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Veterinary Record* 161, 261-264.
- Uchida K., Hasegawa T., Ikeda M., Yamaguchi R., Tateyama S. (1999). Detection of an autoantibody from pug dogs with necrotizing encephalitis (pug dog encephalitis). *Veterinary Pathology* 36, 301-307.
- Vermeersch K., Van Ham L., Van Bree P. (1995). CT onderzoek bij Yorkshire terriers met necrotiserende encephalitis. *Scriptie*, Merelbeke, 1-85.
- Von Praun F., Matiasek K., Grevel V., Alef M., Flegel T. (2006). Magnetic resonance imaging and pathologic findings associated with necrotizing encephalitis in two Yorkshire terriers. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 47, 260-264.