

CECILIA ROHDIN, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, specialist i neurologi, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology,
SOFIE VAN MEERVENNE, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, specialist i neurologi, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology och
KARIN HULTIN JÄDERLUND, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology, PhD*

Borrelia och Anaplasma ger sällan neurologiska symtom hos hund

Många av landets hundägare och en del veterinärer tror att de fästingburna bakterierna *Borrelia burgdorferi sensu lato* och *Anaplasma phagocytophilum* är en vanlig orsak till neurologiska symtom hos hund. Forskningen visar dock en motsatt situation. Även om många hundar har antikroppar mot bakterierna är det mycket ovanligt att kliniska symtom har kunnat kopplas till infektioner med dessa mikroorganismer.

INLEDNING

De fästingburna bakterierna *Borrelia burgdorferi sensu lato* och *Anaplasma phagocytophilum* tros, bland många av landets hundägare, vara en vanlig orsak till neurologiska symtom hos hund (Figur 1). Uppfattningen att dessa infektiösa ämnen orsakar ett stort spektrum av neurologiska problem hos hundar, t ex epilepsi och meningit, förekommer även bland landets veterinärer. Detta trots att flera studier har visat att *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum* mycket sällan (kanske aldrig) är orsaken till neurologiska symtom hos hund (4, 9, 23, 24, 27, 28, 31).

Positiva antikroppstitrar mot *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum* hos friska hundar är vanligt förekommande och indikerar att hunden har träffat på bakterierna. Positiva antikroppss-



FOTO: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

FIGUR 1. Fästingar (*Ixodes ricinus*, bilden) sprider bakterierna *Borrelia burgdorferi sensu lato* och *Anaplasma phagocytophilum*, som många felaktigt tror är en orsak till neurologiska symtom hos hund.

titrar hos sjuka hundar, oberoende av sjukdomssymtom, kan därför inte ses som bevis för klinisk sjukdom (23). En färsk pilotstudie från Läckeby djursjukhus visade en seroprevalens för *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum*

hos friska hundar från Kalmarregionen på 41 respektive 29 procent (33). I en större referenspopulation av svenska hundar, serologiskt undersökta 1991–1994, var seroprevalensen i Svealand och Götaland för *B burgdorferi sensu lato* och *A phago-* ➤

- *Cytophilum* fem procent respektive 20 procent (14).

BORRELIA BURGDORFERI SENSU LATO

B burgdorferi sensu lato överförs exklusivt via fästingar. Hundar har i olika experimentella studier avsiktligt infekterats med fästingöverförda *B burgdorferi sensu lato*-bakterier. För borrelios hos hund har Kochs postulat endast kunnat uppfyllas avseende övergående feber, nedsatt aptit och artrit, och bara på valpar. Experimentellt kunde man visa att vuxna hundar serokonverterade men de utvecklade inte sjukdom (1, 18). Valpar sex till tolv veckor gamla och immun-supprimerade unga hundar utvecklade feber och artritsymtom som gav med sig utan behandling (8, 10). Enligt "ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease" anses polyartrit och glomerulopati vara de symtom som kan associeras med infektion av *B burgdorferi sensu lato*. En rad olika andra syndrom (kardiologiska, dermatologiska och neurologiska) har i vissa fallbeskrivningar kopplats till seropositivitet avseende borrelios, utan att annan dia-



FOTO: JAMES GATHANY

FIGUR 2. På humansidan ger *Borrelia burgdorferi sensu lato* upphov till distinkta kliniska manifestationer såsom erytema migrans.

gnostik än serologisk undersökning har utförts (31).

På humansidan ger *B burgdorferi sensu lato* upphov till distinkta kliniska manifestationer (erytema migrans (Figur 2), lymfocytom, kronisk akrodermatit, neuroborrelios, artrit, kardit, ögonaffektion). Till skillnad från hund där 95 procent av exponerade individer förblir asymtomatiska (30) är bara ca tio procent på humansidan symtomfria efter infektion (36). Trots det beräknas risken för människa att drabbas av klinisk borrelios i södra Sverige vara så låg som 1 per 150 observerade fästingbett (Läkemedelshandtering av borreliainfektion – bakgrundsdocumentation. Information från läkemedelsverket 4:2009). Neuroborrelios på humansidan är en diagnos som ställs via bestämning av antikroppstitrar (IgM och IgG) i både serum och cerebrospinalvätska (CSF) samt cytologisk undersökning av CSF. Vidare kan PCR-diagnostik av CSF stötta diagnosen (5, 35).

ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM

Majoriteten av hundar som smittas av *A phagocytophilum* utvecklar inte sjukdom (5, 14, 15). Av de fåtalet hundar som utvecklar symtom ses, efter en inkubationstid på en till två veckor, feber i 66–90 procent av fallen, nedsatt aptit i 47–88 procent, ovilja att röra sig eller håla samt ibland hosta (9, 13, 19, 26). Mindre vanliga symtom är ökad törst, bleka slemhinnor, kräkning, diarré och blödningar (13). Neurologiska symtom har rapporterats hos enstaka hundar men det är tveksamt om dessa problem verkligen har uppstått till följd av *A phagocytophilum* (13, 19).

A phagocytophilum har vid seroepidemiologiska studier på humansidan visat sig kunna ge allt från akuta influensaliknande symtom som karaktäriseras av hög feber i kombination med stelhet, muskelsmärta och kraftig huvudvärk (2) till i vissa fall multiorgansvikt (11, 38). Subklinisk infektion är vanlig (3, 17, 21).

DISKUSSION

Ett samband mellan neurologiska symtom och infektion med *B burgdorferi sensu lato* eller *A phagocytophilum* kunde inte påvisas i en retrospektiv studie av

248 serologiskt undersökta svenska hundar med sjukdomar i nervsystemet. Däremot kunde andra etiologiska och/eller patologisk-anatomiska förklaringar till de neurologiska symtomen påvisas hos de seropositiva hundarna i en absolut majoritet av fallen. En korrekt utredning av den neurologiska patienten leder således i de allra flesta fall till att en annan diagnos än klinisk infektion med *B burgdorferi sensu lato* eller *A phagocytophilum* kan ställas (24).

B burgdorferi sensu lato eller *A phagocytophilum* kunde inte heller påvisas som orsak till CNS-sjukdom hos ett 50-tal svenska hundar med neurologiska symtom vid undersökning av CSF-prover, varken via PCR-diagnostik eller antikropps nivåer i CSF (23). En amerikansk studie har inte kunnat påvisa *B burgdorferi sensu lato* eller *A phagocytophilum* via PCR-teknik i CSF och hjärnvävnad från ett hundratal hundar med neurologisk sjukdom (4). I en annan studie har man heller inte kunnat påvisa neurologiska symtom, *Borrelia burgdorferi*-DNA eller immunhistokemiska bevis för organismen i det centrala nervsystemet efter experimentell infektion av tolv unga hundar (27).

Ett fåtal fall av anaplasmos hos hund med neurologiska symtom finns rapporterade. Gemensamt för dessa är att de är dåligt utredda. Adekvat diagnostik avseende symtom från nervsystemet är således inte utförd och diagnosen kan starkt ifrågasättas (13, 19). Att patienter med misstänkt *Anaplasma phagocytophilum*-infektion svarar på behandling med doxycykliner framhålls dessutom ofta felaktigt som bevis för att bekräfta en fästingburen bakterieinfektion, trots att det är väl känt att tetracykliner är verksamma även mot andra mikroorganismer samt har antiinflammatoriska och analgetiska egenskaper (5, 12, 25, 29, 34, 38).

Ovanlig orsak till symtom hos hundar

Förmodligen är *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum* sällan eller aldrig orsak till neurologiska symtom hos hundar i Sverige. En hög prevalens av antikroppar mot båda agens hos friska hundar gör det dessutom omöjligt att



FOTO: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

FIGUR 3. Mörkfältsmikroskopisk bild av *Borrelia burgdorferi*, 400 gångers förstoring. Antikroppar kan påvisas under månader till år efter att en hund påträffat *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum*.

ställa diagnosen endast genom att påvisa antikroppar i serum. Antikroppar kan påvisas under lång tid (månader till år) efter att individen påträffat *B burgdorferi sensu lato* (Figur 3) och *A phagocytophilum*.

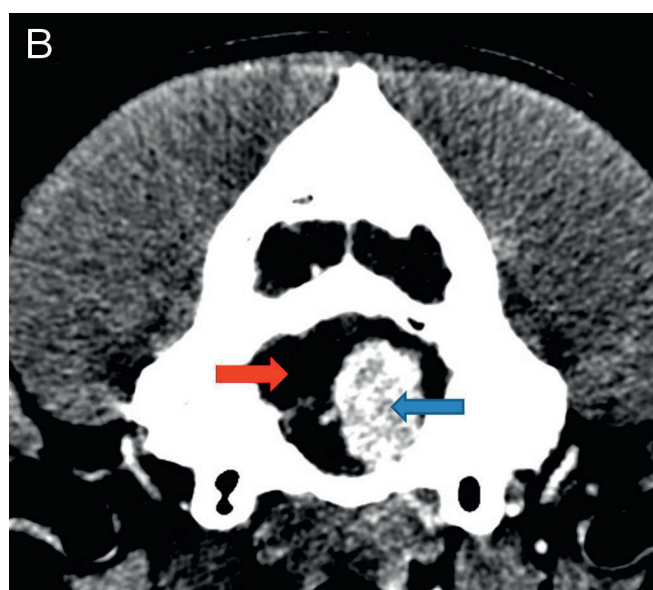
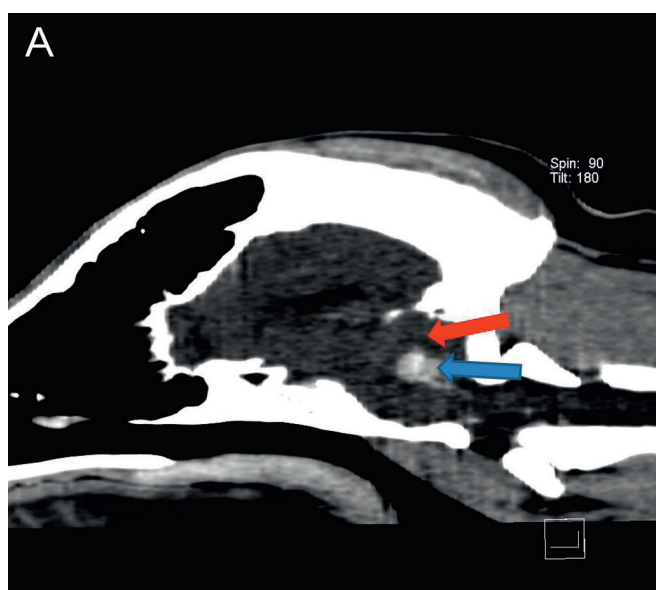
Vid diagnostisk utredning av hundar med neurologiska symtom bör man utgå

från den lokalisering den neurologiska undersökningen indikerar. Det innebär att för att ställa diagnos på hundar med symtom från det centrala nervsystemet bör avancerad bilddiagnostik (magnetkameraundersökning alternativt dator-tomografi eller, vid ryggproblem, myelografi) utföras samt cerebrospinalvätske-

prov analyseras (Figur 4a och 4b). Om man sedan i CSF skulle påvisa intratekalt producerade antikroppar mot någon av bakterierna eller nukleinsyror från någon av dem via PCR-teknik, kan man konstatera att diagnosen neuroborrelios eller neuroanaplasmos hos en svensk hund har fastställts för första gången.

På humansidan har tidigare studier visat att såväl överdiagnostisering som överbehandling av fall med misstänkt neuroborrelios är vanligt förekommande. Det resulterar i överkonsumtion av antibiotika, biverkningar av felaktig behandling och fördröjning av korrekt diagnosställande (32, 37). Smittskyddsinstitutet beskriver i sin översyn av europeiska rekommendationer och aktuell metodik av borreliainfektion, från september 2013, att serologi förknippas med ett antal problem: förutom att seroprevalensen i den vuxna, friska befolkningen är hög är det ofta svårt att skilja mellan aktuell och genomgången infektion. Med anledning av detta diagnostiska dilemma fastställer ett flertal artiklar om smitta hos människor att diagnosen borrelia aldrig ska ställas enbart utifrån serologiska tester (6, 16, 22, 32).

Många svenska hundar med neurologiska symtom behandlas fortfarande för dessa agens utan vidare utredning än ➤



FIGUR 4A OCH 4B. Fem år gammal hund som behandlats upprepade gånger med doxycyklin för höga anaplasmaantikropstitrar. Vid neurologisk undersökning uppvisade den ett paradoxalt vestibulärt syndrom och datortomografi-(DT)-undersökningen kunde bekräfta en neoplastisk förändring i cerebellum. 4A: Sagittal DT-bild genom hjärnan visar nybildningen (blå pil) i cerebellum (röd pil). 4B: Transversal DT-bild genom hjärnan visar nybildningen (blå pil) i cerebellum (röd pil).

- serologiska tester. Misstolkningen av ett positivt svar på serologiska blodprover för *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum* medför i alldeles för många fall att det dröjer innan en hund med neurologiska symtom får en korrekt diagnos och en adekvat behandling. Behandling sätts in trots att det inte har kunnat visas att *B burgdorferi sensu lato* och *A phagocytophilum* förorsakar neurologiska symtom hos hund och trots att positiva antikroppstitrar mot dessa infektionssämnen inte kan ses som bevis för pågående infektion.

SUMMARY

Borrelia and Anaplasma seldom cause clinical signs in dogs

There is a widespread opinion among Swedish dog owners that the tick-borne bacteria *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* are common causes of neurological disease in dogs. The conception that these infections are causing a large spectrum of neurological problems, like meningitis and seizures, seem to be present also among Swedish veterinarians. In contrast, several studies have shown that *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* very rarely (if ever), are the cause of neurological disease in the dog. Positive antibody titers against *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* in healthy dogs are commonly present and indicate that the dog has been exposed to the bacteria. Positive serology in sick dogs, independent of the clinical signs, can therefore never be taken as proof for clinical significance and may delay reaching a correct diagnosis and adequate treatment in dogs with neurological disease.

Referenser

- Appel M, Allan S, Jacobson R et al. Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. J Infect Dis, 1993, 167, 651–664.
- Barber R, Li Q, Diniz P et al. Evaluation of brain tissue or cerebrospinal fluid with broadly reactive polymerase chain reaction for *Ehrlichia*, *Anaplasma*, spotted fever group *Rickettsia*, *Bartonella*, and *Borrelia* species in canine neurological diseases (109 cases). J Vet Intern Med, 2010, 24, 372–378.
- Beall M, Chandrashekar R, Eberts M et al. Serological and molecular prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia* species in dogs from Minnesota. Vector Borne Zoonotic Dis (Larchmont, NY), 2008, 8, 455–464.
- Bunikis J & Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. Med Clin North Am, 2002, 86, 311–340.
- Carrade D, Foley J, Borjesson D et al. Canine granulocytic anaplasmosis: a review. J Vet Intern Med, 2009, 23, 1129–1141.
- Chang Y, Novosel V, Chang C et al. Experimental induction of chronic borreliosis in adult dogs exposed to *Borrelia burgdorferi*-infected ticks and treated with dexamethasone. Am J Vet Res, 2001, 62, 1104–1112.
- Eberts MD, Vissotto de Paiva Diniz PP, Beall MJ et al. Typical and atypical manifestations of *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs. J Am Anim Hosp Assoc, 2011, 47, 86–94.
- Egenvall A, Bonnett BN, Gunnarsson A et al. Sero-prevalence of granulocytic *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Swedish dogs 1991–94. Scand J Infect Dis, 2000, 32, 19–25.
- Graf P, Chretien J, Ung L et al. Prevalence of seropositivity to spotted fever group rickettsiae and *Anaplasma phagocytophilum* in a large, demographically diverse US sample. Clin Infect Dis, 2008, 46, 70–77.
- Greene R, Levine J, Breitschwerdt E et al. Clinical and serologic evaluations of induced *Borrelia burgdorferi* infection in dogs. Am J Vet Res, 1988, 49, 752–757.
- Greig B, Asanovich K, Armstrong P et al. Geographic, clinical, serologic, and molecular evidence of granulocytic ehrlichiosis, a likely zoonotic disease, in Minnesota and Wisconsin dogs. J Clin Microbiol, 1996, 34, 44–48.
- Hofmann H. Lyme borreliosis – problems of serological diagnosis. Infection, 1996, 24, 470–472.
- Jäderlund K, Bergström K, Egenvall A, et al. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in dogs with neurological signs. J Vet Intern Med, 2009, 23, 669–672.
- Jäderlund K, Egenvall A, Bergström K, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs with neurological signs. Vet Rec, 2007, 160, 825–831.
- Kohn B, Galke D, Beelitz P, et al. Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs. J Vet Intern Med, 2008, 22, 1289–1295.
- Krimer PM, Miller AD, Li Q, et al. Molecular and pathological investigations of the central nervous system in *Borrelia burgdorferi*-infected dogs. J Vet Diagn Invest, 2011, 23, 757–763.
- Krupka I & Straubinger RK. Lyme borreliosis in dogs and cats: background, diagnosis, treatment and prevention of infections with *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2010, 40, 1103–1119.
- Levy S & Magnarelli L. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. J Am Vet Med Assoc, 1992, 200, 344–347.
- Littman M, Goldstein R, Labato M, et al. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. J Vet Intern Med, 2006, 20, 422–434.
- Prasad A & Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. Postgrad Med J, 1999, 75, 650–656.
- Proceedings, 25th Symposium ESVN-ECVN, Ghent, Belgium, 13th–15th September 2012. J Vet Intern Med, 2013, 27, 390–420.
- Sapadin A & Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol, 2006, 54, 258–265.
- Steere AC. Lyme disease. New Engl J Med, 2001, 345, 115–125.
- Svenungsson B & Lindh G. Lyme borreliosis – an overdiagnosed disease? Infection, 1997, 25, 140–143.

En fullständig referenslista (38 referenser) kan fås från försteförfattaren

***CECILIA ROHDIN**, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Specialist i neurologi, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology, Universitetsdjursjukhuset, Sveriges lantbruksuniversitet, Box 7040, 750 07 Uppsala och Djursjukhuset Albano, Rinkebyvägen 23, 182 36 Danderyd.
SOFIE VAN MEERVENNE, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Specialist i neurologi, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology, Läckby Djursjukhus, Örnortorp 201, 395 98 Läckby.
KARIN HULTIN JÄDERLUND, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Diplomate of the European College of Veterinary Neurology, PhD, Instituttt för sports- och familjedyrmedicin, Norges veterinærhøgskole, Ullevålsveien 72, 0033 Oslo, Norge.

Jobbat dygnet runt?

Läs mer om arbetstid på AVFs hemsida www.svf.se/sv/AVF under Arbetsmiljö.