

Ehrlichia- en Babesia-infecties bij de hond in Nederland

M.M.J.M. Zandvliet¹, E. Teske¹ en C.J. Piek¹

Tijdschr Diergeneeskd 2004; 129: 740-5

Overzichtsartikel

SAMENVATTING

Retrospectieve analyse van 75 honden met een *Babesia canis*- en/of *Ehrlichia canis*-infectie toont dat de meeste honden een endemisch gebied (Middellandse zeegebied of de Nederlandse Antillen) hebben bezocht, maar er werden ook twee autochtone *Babesia*-infecties gezien. Bij *Babesia*-infecties zijn de duur van het verblijf in het endemisch gebied en de incubatieperiode significant korter dan bij een *Ehrlichia*- of co-infectie. De meest genoemde redenen voor bezoek aan de dierenarts, de bevindingen bij lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek zijn aspectief, zodat bevestiging van de diagnose met specifiek onderzoek (serologie of PCR) noodzakelijk is. Antigene stimulatie door de parasiet leidt bij een deel van de honden tot immuunmedieerde aandoeningen. Gerichte therapie is noodzakelijk en gezien het frequent voorkomen van co-infecties verdient, in afwachting van de definitieve diagnose, een behandeling tegen beide parasieten de voorkeur. De prognose is redelijk tot goed, met ruim de helft van de patiënten klachtenvrij na behandeling. Een *Babesia*- of co-infectie is echter geassocieerd met een significant langere overlevingstijd dan een infectie met *Ehrlichia*.

SUMMARY

Ehrlichia and *Babesia* infections in dogs in the Netherlands

A retrospective study was performed at the Department of Clinical Sciences of Companion Animals at Utrecht University amongst 75 dogs diagnosed with a *Babesia canis* and/or an *Ehrlichia canis* infection. The majority of the dogs had visited an endemic area (most often the Mediterranean area or the Dutch Antilles), but two dogs became infected with *Babesia* in the Netherlands. *Babesia* infections were associated with a stay in an endemic area and an incubation period that are both significantly shorter (less than 3 months) than those for *Ehrlichia* and co-infections (more than 3 months). Reasons for the owner to seek veterinary attention (lethargy, anorexia, fever), findings from the physical examination (pale mucous membranes, hepato-/splenomegaly) and laboratory results (anemia, thrombocytopenia, hypo-albuminemia) were highly specific, making serology or PCR mandatory for diagnosing infections. Antigenic stimulation by the parasite sometimes resulted in immune-mediated diseases such as immune-mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, glomerulonephritis, and polyarthrititis and in the case of ehrlichiosis in hypergammaglobulinemia. Specific therapy (imidocarb-dipropionate and/or doxycycline) was necessary, and because combined infections were common, it was considered appropriate to administer both drugs while the definitive diagnosis was being established. The prognosis was reasonably good, with almost half of all patients showing no clinical signs after treatment, although *Babesia* and co-infections were associated with a significantly longer survival sometimes resulted than *Ehrlichia* infections.

Inleiding

Babesiose en ehrlichiose zijn door teken overgedragen ziektes, die wereldwijd voorkomen bij onder andere honden en

hondachtigen. In Europa worden bij de hond voornamelijk infecties met *Ehrlichia canis* en *Babesia canis* gezien, maar in mindere mate ook met *Babesia vogeli* en *Babesia gibsoni*. *E. canis* is een obligaat intracellulaire bacterie, die de monocytoten parasiteert, en wordt overgedragen door de teek *Rhipicephalus sanguineus*. *Babesia sp.* zijn intracellulaire protozoën (Piroplasmidae) die de erythrocyten infecteren. *B. canis* wordt overgedragen door *Dermacentor*-teken (*D. reticulatus* en *D. marginatus*). De in Europa klinisch minder relevante *B. vogeli* en *B. gibsoni* worden ook door *R. sanguineus* overgebracht. De genoemde teken komen in Europa voor in de gebieden rond de Middellandse zee en bepalen zo het verspreidingsgebied van beide ziekten.

Het doel van deze studie is een overzicht te geven van de ziektebeelden veroorzaakt door *E. canis* en/of *B. canis*, de relevantie van deze ziektes te benadrukken en de klinische verschijnselen, het verloop van de ziekte en de prognose van een *Babesia*- en *Ehrlichia*-infectie te beschrijven en te vergelijken met dat wat in de, meest uit endemische gebieden afkomstige, literatuur is beschreven.

MATERIAAL EN METHODEN

Uit het archief van het laboratorium van de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren (UKG) werden alle honden geselecteerd die gediagnosticeerd waren met een *B. canis*- en/of *E. canis*-infectie in de periode van 1 januari 1992 tot 1 januari 2001. De infectie was vastgesteld met serologisch onderzoek (indirecte immunofluorescentietest) of door het aantonen van één of beide parasieten in een bloeduitstrijkje. Honden met een gelijktijdige *Leishmania*-infectie en honden waarbij de *B. canis*- en/of *E. canis*-infectie en niet de oorzaak van het iatrotrope probleem² was, werden uitgesloten van deelname aan deze studie. De honden werden verdeeld over drie groepen, te weten de *Babesia*, de *Ehrlichia* of de co-infectie (*Babesia* en *Ehrlichia*) groep.

Het signalement (ras, geslacht, leeftijd op moment van eerste waarneming van de symptomen), gewicht en, indien aanwezig, relevante gegevens ten aanzien van de buitenlandanamnese (waar, wanneer, verblijfsduur, eventueel opgemerkte infectie met teken), het iatrotrope probleem en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek werden geanalyseerd. De resultaten van het bloed- en urineonderzoek (hematocriet, reticulocyten, leukocyten, trombocyten en differentiatie van het witte bloedbeeld, aanwezigheid van parasieten in het bloeduitstrijkje, Coombs' test, totaal eiwit, albumine, globulines, ureum en kreatinine, de eiwit/kreatinine-ratio in de urine) voorzover plaatsgevonden, werden geregistreerd.

Een anemie werd als regeneratief beschouwd als het gecorrigeerde reticulocytenpercentage (reticulocytenpercentage x $(Ht_{\text{patiënt}}/Ht_{\text{controle}})$) hoger was dan twee procent. De plasma-kreatinine-concentratie werd gestandaardiseerd voor het lichaamsgewicht (18) volgens de formule: $kreatinine_{\text{max}} = 70 + (0,7 \times \text{lichaamsgewicht (kg)})$, waarna de actuele waarde werd gedeeld door de berekende $kreatinine_{\text{max}}$. De ratio van

¹ Hoofdafdeling Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Yalelaan 8, 3508 TD Utrecht.
* Correspondentie met eerste auteur via post of email (M.M.J.M.Zandvliet@vet.uu.nl)

² Iatrotrope probleem: de reden voor de eigenaar om naar de dierenarts te gaan (14).

Tabel 1. Aantal honden per groep (*Babesia*-, *Ehrlichia*- of co-infectie) gerangschikt naar geografische locatie waar de infectie vermoedelijk is opgelopen.

	<i>Babesia</i>	<i>Ehrlichia</i>	Co-infectie
Frankrijk	26	3	6
Spanje	4	1	2
Portugal	1	1	2
Griekenland	0	2	2
Antillen	0	9	3
Rest Europa	5	2	0
Rest wereld	2	4	3
Geen buitenlandamense	2	0	0

Tabel 2. Overzicht van aantal honden per groep (*Babesia*, *Ehrlichia* of co-infectie) gerangschikt naar verblijfsduur (maanden) in het buitenland en duur tot waarneming van ziekteverschijnselen (maanden) na terugkeer uit het buitenland.

	Verblijf in het buitenland		Incubatieperiode	
	<3 maanden	>3 maanden	<3 maanden	>3 maanden
<i>Babesia</i>	24/30 (80%)	6/30 (20%)	16/19 (84%)	3/19 (16%)
<i>Ehrlichia</i> of co-infectie	8/28 (29%)	20/28 (71%)	1/24 (4%)	23/24 (96%)

de gemeten plasma-kreatinine-waarde en de kreatinine_{max} zal bij een hond met een kreatinine-waarde die gelegen is binnen de referentiewaarden 1 of minder zijn. Een ratio groter dan 1 suggereert een verminderde glomerulaire filtratie. Een eiwit/kreatinine-ratio in de urine (eiwit_{urine} (g/l)/kreatinine_{urine} (μmol/l) x 10⁵) groter dan 10 werd als bevestigend voor proteïnurie beschouwd (22).

De therapie bestond uit doxycycline³ (10 mg/kg/dag PO, gedurende twee weken) en een injectie met imidocarb-diproprionaat⁴ (0.025-0.05 ml/kg, overeenkomend met 3 mg imidocarb/kg, SC). Na twee weken werd, afhankelijk van de uitslag van het serologisch onderzoek, de doxycycline-therapie met twee weken verlengd in het geval van een *Ehrlichia*-infectie en een tweede injectie met imidocarb-diproprionaat gegeven in het geval van een *Babesia*-infectie.

Aan het eind van de studie (februari 2001) werden de eigenaren van de honden, die na behandeling nog in leven waren, telefonisch geënuquëerd. De dieren werden op basis van het huidig functioneren in vier categorieën ingedeeld. Volledig herstel werd gedefinieerd als het afwezig blijven van verschijnselen passend bij een *Ehrlichia*- of *Babesia*-infectie na staken van de behandeling. Recidief werd gedefinieerd als het terugkeren van de klinische verschijnselen. Geen verbetering betekent dat de klinische symptomen niet verbeterden ondanks de ingestelde behandeling. Een hond die binnen twee weken na het vaststellen van de diagnose overleed, werd beschouwd als overleden in de acute fase.

Statistische analyse van de gegevens werd uitgevoerd met een commercieel software-pakket⁵. Voor vergelijking van de verschillende groepen is in het geval van de continue variabelen vanwege het kleine aantal dieren gekozen voor een non-parametrische test (Mann-Whitney test), tenzij de gegevens normaal verdeeld bleken (F-toets). Voor berekening van de overlevingsduur werd de Kaplan-Meier-methode gebruikt en de resultaten worden weergegeven als het bere-

³ Doxycycline, verschillende fabrikanten.

⁴ Imizol[®] Schering-Plough, 120 mg/ml.

⁵ SPSS 11.0 voor Windows.

Tabel 3. Overzicht van de iatrotrope problemen bij honden met een *Babesia*-, *Ehrlichia*- of co-infectie. Bevindingen die slechts één keer optraden zijn niet vermeld.

Symptomen	<i>Babesia</i>	<i>Ehrlichia</i>	Co-infectie	Totaal
Sloom	20	9	4	33
Anorexie	15	7	2	24
Koorts	10	3	3	16
Vermageren	4	5	2	11
Verminderd uithoudingsvermogen	4	5	1	10
Rode urine	5	3	0	8
Moelijk lopen / kreupel	4	2	1	7
Polyurie en polydipsie	2	5	0	7
Epistaxis	0	4	3	7
Braken	3	2	2	7
Diarree	3	2	1	6
Bleke slijmvliezen	3	2	1	6
Huidproblemen	1	0	3	4
Melena	2	1	0	3
Icterus	2	0	1	3
Hemorrhagische diathese	0	2	1	3
Niet willen lopen	3	0	0	3
Dyspneu	1	2	0	3

kende één-jaar overlevingspercentage en het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) alsmede een survival-curve. Toetsing van verschil in overlevingsduur tussen verschillende groepen is gedaan met de log-rank-test. De uitkomsten werden als significant beschouwd bij een p<0.05.

RESULTATEN

In totaal werden in de periode 1992-2001 89 honden gediagnosticeerd met een *Babesia*- en/of *Ehrlichia*-infectie. Veertien honden werden uitgesloten vanwege een gelijktijdige aanwezige *Leishmania*-infectie (n=12) of doordat het iatrotrope probleem niet werd veroorzaakt door een *Babesia*- en/of *Ehrlichia*-infectie (n=2).

Van deze 75 honden hadden 39 honden een *Babesia*-infectie, twintig honden een *Ehrlichia*-infectie en zestien honden een co-infectie. Het betrof voornamelijk middelgrote tot grote honden (mediaan 25 kg; range 3-53 kg). Drieëntwintig hon-

Tabel 4. Overzicht van de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek per groep (*Babesia*-, *Ehrlichia*- of co-infectie) gerangschikt op frequentie van voorkomen.

	<i>Babesia</i>	<i>Ehrlichia</i>	Co-infectie	Totaal
Bleke slijmvliezen	16	8	4	28
Lever of milt vergroot	7	3	0	10
Tachycardie	5	3	1	9
Mager	1	4	3	8
Icterus	5	1	2	8
Koorts	6	0	1	7
Sloomheid	1	3	3	7
Lymfadenopathie	4	0	1	5
Epistaxis	0	3	2	5
Huidproblemen	2	0	2	4
Polyarthritis*	2	0	1	3
Petechiën	1	0	2	3
Geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek	0	5	3	8

* De diagnose polyarthritis werd in alle gevallen gesteld op basis van cytologisch onderzoek van synovia.

Tabel 5. Overzicht van de bevindingen bij hematologisch en biochemisch laboratoriumonderzoek in honden met *Babesia*-, *Ehrlichia*- of co-infectie. Afwijkingen voor continue variabelen zijn gepresenteerd als mediaan met range en voor discrete variabelen als proportie afwijkende uitslagen.

	<i>Babesia</i>	<i>Ehrlichia</i>	Co-infectie	Referentiewaarden
Hematocriet	0.23 (0.09-0.42)	0.29 (0.09-0.46)	0.28 (0.14-0.53)	0.42-0.57 l/l
Anemie	36/37	18/20	12/15	<0,42 l/l
Non-regeneratieve anemie	21/31	13/16	9/10	
Leukocyten	13.4 (3.2-46.0)	9.4 (0.5-52.8)	12.9 (3.7-34.0)	5.9-13.8 10 ⁹ /l
Thrombocyten	40 (2-308)	59 (0-445)	45 (0-503)	150-400 10 ⁹ /l
Thrombocytopenie	27/35	12/16	11/14	<150 10 ⁹ /l
Coombs' test positief	9/22	3/7	3/7	
Totaal eiwit	58 (32-77)	70 (35-116)	71 (45-111)	54-70 g/l
Hyperproteïnemie	2/20	9/19	7/13	> 70 g/l
Albumine	23 (15-39)	23 (8-30)	24 (6-30)	25-37 g/l
Hypoalbuminemie	13/22	10/19	8/13	<25 g/l
Alfa-globulines	14 (8-27)	15 (7-23)	13 (10-20)	10-22 g/l
Beta-globulines	11 (7-20)	12 (5-26)	15 (7-47)	9-17 g/l
Gamma-globulines	5 (2-10)	14 (4-70)	8 (4-58)	2-6 g/l
Totaal globulines	33 (13-45)	47 (25-108)	48 (22-95)	29-33 g/l
Kreatinine/Kreatinine _{max} ratio	0.76 (0.51-2.37)	1.34 (0.55-11.15)	1.10 (0.67-3.65)	<1
Eiwit/Kreatinine _{urine} -ratio	2 (0-21)	36 (19-158)	36 (26-153)	94 <10
Proteïnurie	1/4	6/6	4/4	
Parasiet in bloeduitstrijkje	17/39	1/20	1/16	

den waren kruisingen en de overige 52 honden waren verdeeld over 33 rassen. Reuen en teven waren in gelijke mate vertegenwoordigd, evenals gecastreerde en intacte dieren. Er was geen leeftijdsprevalentie.

De meeste infecties werden opgelopen in landen rond de Middellandse zee en de Antillen (Tabel 1). Drie honden waren in meerdere geografische gebieden geweest (één hond met *Babesia* (Frankrijk, Zwitserland en Italië), één hond met *Ehrlichia* (Saudi-Arabië en St. Maarten) en één patiënt met een gecombineerde infectie (Griekenland, Spanje, Portugal en Frankrijk)). Twee honden met een *Babesia*-infectie waren nooit buiten Nederland geweest.

Honden met een *Babesia*-infectie verbleven significant ($p < 0.01$) korter in het buitenland en ontwikkelden significant sneller ($p < 0.01$) na terugkeer in Nederland de eerste symptomen dan honden met een *Ehrlichia*- of co-infectie (Tabel 2). In enkele gevallen van ehrlichiose ontstonden ziekteproblemen pas vele jaren na terugkeer in Nederland. De aanwezigheid van teken gedurende het verblijf in het buitenland werd gemeld bij vijftien van de 39 honden met *Babesia*, vijf van de twintig honden met *Ehrlichia*-infectie en vijf van de vijftien honden met een co-infectie.

De iatrotrope problemen en de bij lichamelijk onderzoek gevonden afwijkingen zijn vermeld in respectievelijk tabel 3 en tabel 4. Afwijkingen die slechts éénmalig werden genoemd zijn niet in de tabel vermeld.

Resultaten van het laboratoriumonderzoek toonde op het moment van de diagnose in alle drie de groepen anemie,

thrombocytopenie en hypo-albuminemie (Tabel 5). Het totaal-eiwit-gehalte, de beta-, gamma- en totale hoeveelheid globulines, als ook de eiwit-kreatinine en kreatinine-kreatinine_{max}-ratio waren significant hoger in de *Ehrlichia*-en co-infectie groep in vergelijking met de *Babesia*-groep, maar niet significant verschillend tussen de *Ehrlichia*- en co-infectie-groep. Microscopisch onderzoek van een buffy-coat preparaat bleek in de helft van de *Babesia*-infecties positief, in tegenstelling tot de *Ehrlichia*- of co-infecties waarbij het in beide groepen slechts bij één hond mogelijk bleek op deze wijze de diagnose te stellen.

Telefonische follow-up was mogelijk bij 56 honden (Tabel 6). De gemiddelde follow-up duur was 28 maanden (range 0-108 maanden, mediaan van 21 maanden). In deze studie bleken 35 honden geen ziekteverschijnselen meer vertoond te hebben na beëindiging van de therapie. Van de resterende honden overleden acht dieren binnen de eerste twee weken van behandeling en verbeterden dertien honden slechts tijde-

Tabel 6. Effect van behandeling bij honden met *Babesia*-, *Ehrlichia*- of co-infectie.

	<i>Babesia</i>	<i>Ehrlichia</i>	Co-infectie	Totaal
Overleden in acute fase	4	3	1	8
Volledig herstel	25	4	6	35
Geen verbetering	2	5	2	9
Recidive	1	2	1	4
Niet te traceren	7	6	6	19
Totaal	39	20	16	75

