

Hämobartonellose - neue Erkenntnisse über eine alte Erkrankung

Hämobartonellen- und Eperythrozoon Spezies wurden bereits Mitte letzten Jahrhunderts als Krankheitserreger bei Katzen und Hunden beschrieben. Da die Organismen sich außerhalb eines Wirtes nicht kultivieren lassen, blieben viele Fragen bislang ungeklärt. In den letzten Jahren haben jedoch neue molekularbiologische Methoden einige weitere Erkenntnisse über die Erreger und die durch sie hervorgerufenen Krankheiten ergeben.



Klassifizierung und Epidemiologie

Die früher als *Haemobartonella felis* und *Haemobartonella canis* bezeichneten Organismen wurden neu klassifiziert und sind jetzt der Gattung *Mycoplasma* zugeordnet. Das Ohio Isolat (große Form) von *Haemobartonella felis* wird dabei als *Mycoplasma haemofelis* bezeichnet, während die kleine Form (California Isolat) inzwischen zu *Candidatus Mycoplasma haemominutum* umbenannt ist. *Haemobartonella canis* wird als *Mycoplasma haemocanis* ebenfalls der Gattung *Mycoplasma* zugeordnet. Neuere Studien deuten darauf hin, dass auch beim Hund verschiedene Spezies vorkommen.

Die Krankheitserreger der Katze, *Mycoplasma haemofelis* und *Candidatus M. haemominutum* wurden weltweit, auch in Europa, nachgewiesen. Die caninen hämatotrophen Mycoplasmen sind ebenfalls weit verbreitet. Unter anderem wurden Stämme in Deutschland und Frankreich isoliert.

Übertragung

Der Übertragungsweg für die hämatotrophen Mycoplasmen der Katze ist noch nicht vollständig geklärt. Als Vektoren werden insbesondere Zecken, Läuse und Flöhe diskutiert. So konnte gezeigt werden, dass mit *Mycoplasma haemofelis* infizierte Flöhe den Erreger auf Katzen übertragen und eine Erkrankung auslösen können. Experimentell konnten die Erreger durch parenterale Injektion und durch orale Gabe infizierten Blutes übertragen werden. Auch gilt eine vertikale Transmission als wahrscheinlich.

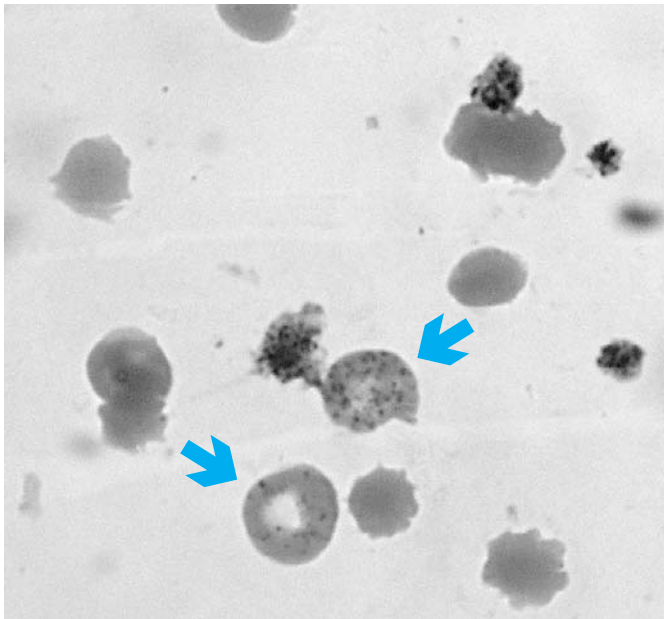
Der Übertragungsweg von *Mycoplasma haemocanis* ist ebenfalls noch nicht vollständig gesichert. Auch hier wird eine Übertragung über Vektoren wie z.B. Zecken vermutet.

Ein weitere Möglichkeit der Übertragung stellen Bluttransfusionen dar. Auch eine direkte Übertragung von Tier zu Tier über Bisse und Verletzungen ist nicht vollständig auszuschließen.

Klinische Erscheinungen bei der Katze

Bei der Katze unterscheidet man eine akute, rekonvaleszente, chronische oder subklinische Form der Erkrankung.

In der akuten Phase zeigen betroffene Tiere Anorexie, Lethargie, Schwäche, Gewichtsverlust, teilweise intermittierendes Fieber und Dehydratation. Eine bestehende Anämie manifestiert sich in blassen Schleimhäuten, Tachycardie und Tachypnoe. Splenomegalie, selten auch Ikterus können vorkommen.



Hämatotrophe Mycoplasmen
im Blutausstrich bei der Katze

Die klinische Symptomatik hängt dabei von dem Grad der Anämie, dem Stadium der Infektion, dem Immunstatus des Patienten und von der Pathogenität der jeweiligen Spezies ab. *Mycoplasma haemofelis* scheint pathogener als *Candidatus Mycoplasma haemominutum* zu sein und kann auch bei immunkompetenten Tieren eine Erkrankung auslösen. Eine Infektion mit *Candidatus Mycoplasma haemominutum* verläuft dagegen bei gesunden Tieren meistens mild oder subklinisch. Bei gleichzeitiger Immunsuppression (z.B. FeLV-Infektion) entwickeln infizierte Tiere auch schwerere, einer Infektion mit *Mycoplasma haemofelis* vergleichbare, Krankheitsverläufe.

Nach experimenteller Infektion mit *Mycoplasma haemofelis* kommt es ca. 2-3 Wochen p.i. zur Ausbildung einer akuten klinischen Phase, welche ca. 18-30 Tage andauert. Die Inkubationszeit scheint dabei variabel zu sein und kann auch 4-6 Wochen betragen. Todesfälle sind möglich. Bei überlebenden Tieren erreicht der Hämatokrit wieder normale Werte (Rekonvaleszenzphase). Obwohl sich der Erreger dann im peripheren Blut meist nicht mehr nachweisen lässt, bleiben die Tiere in der Regel persistent infiziert. Das chronische Stadium der Erkrankung verläuft in der Regel subklinisch. Manchmal sind Gewichtsverlust, eine milde Anämie sowie intermittierendes Fieber zu beobachten. Ein Wiederaufflammen akuter Krankheitserscheinungen ist möglich. Auch wird vermutet, dass die Infektion die körpereigene Abwehr betroffener Tiere schwächt und diese für Infektionen mit anderen Erregern empfänglicher macht.

Die Infektion mit *Candidatus Mycoplasma haemominutum* verläuft in der Regel mild oder subklinisch, aber auch hier ist aufgrund der Erregerpersistenz die Möglichkeit der Reaktivierung gegeben. Welcher Mechanismus letztendlich für die wiederkehrende Symptomatik einer Infektion mit hämatotropen Mycoplasmen verantwortlich ist, ist derzeit noch nicht geklärt. Faktoren wie Stress, Trächtigkeit, gleichzeitig vorhandene Infektionen, Immunsuppression oder Neoplasien werden zwar vermutet, jedoch konnte dies bisher noch nicht sicher wissenschaftlich belegt werden. Eine Doppelinfektion

mit beiden feline hämatotropen Mycoplasmen kann zu einer Verstärkung klinischer Symptome führen.

Häufig bestehen Co-Infektionen mit FeLV und feline hämatotropen Mycoplasmen. Hierbei scheint die gleichzeitige Infektion die Virulenz von FeLV zu erhöhen und eventuell die Ausbildung einer myeloproliferativen Erkrankung zu begünstigen. Ebenso ist es möglich, dass das klinische Erscheinungsbild der feline hämatotropen Mycoplasmosen durch Co-Infektionen verstärkt wird. So kann bei FeLV-positiven Katzen eine Infektion mit *Candidatus Mycoplasma haemominutum* zu klinisch signifikanter Anämie führen.

Im Gegensatz hierzu scheinen Co-Infektionen mit *Mycoplasma haemofelis* und FIV den jeweiligen Infektionsverlauf nicht zu verstärken, wobei zur abschließenden Beurteilung sicher noch weitere Studien erforderlich sind.

Klinische Erscheinungen beim Hund

Beim Hund unterscheidet man eine akute und eine chronische Form der Erkrankung.

Immunsupprimierte, splenektomierte oder mit anderen Erregern gleichzeitig infizierte Tiere zeigen meist akute Krankheitsverläufe mit Lethargie, Anorexie, Gewichtsverlust und Fieber. Todesfälle können vorkommen, die Mehrheit der akut erkrankten Hunde erholt sich jedoch wieder und bleibt chronisch infiziert. Dabei weisen die Tiere in der Regel keine spezifischen klinischen Erscheinungen auf. In seltenen Fällen kann eine milde Anämie und Leukopenie beobachtet werden.

Diagnostik bei der Katze

Die Erreger sind außerhalb des Wirtes nicht anzüchtbar. Daher basiert die Diagnosestellung hauptsächlich auf dem Direktnachweis im **Blutausstrich** und auf der **PCR**.

Im **Blutausstrich** können Mycoplasmen leicht mit Howell-Jolly-, je nach Färbung auch mit Heinz' Körpern oder Artefakten verwechselt werden, so dass die Gefahr falsch positiver Resultate gegeben ist. Der Direktnachweis gelingt meist nur in der akuten Krankheitsphase. Die Zahl infizierter Erythrozyten im peripheren Blut ist dabei starken zyklischen Schwankungen unterworfen. So können die Erreger innerhalb von wenigen Stunden im Blutausstrich nicht mehr nachweisbar sein. Hierfür werden verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert. Es wird vermutet, dass eine Anhäufung infizierter Erythrozyten in der Milz zur Phagozytose durch Makrophagen für das Phänomen verantwortlich sein könnte. Denkbar wäre auch eine Fähigkeit, die dem Erreger erlaubt, sich kurzzeitig von der Erythrozytenoberfläche abzulösen und später wieder anzuheften. Des Weiteren könnten Makrophagen in Lunge, Leber oder Knochenmark eine besondere Bedeutung haben. Die Sensitivität der Methode liegt daher wahrscheinlich unter 50%.

Für die Beurteilung von Blutausstrichen ist besonders auf eine korrekte Herstellungstechnik zu achten. Ihre Anfertigung sollte dabei direkt nach der Entnahme aus möglichst unkoaguliertem Blut erfolgen. So scheinen hohe EDTA-Konzentrationen die Organismen von der Erythrozytenoberfläche innerhalb von Stunden abzulösen. Für Heparin trifft dies vermutlich nicht in gleichem Maße zu.

Mit der Einführung der **PCR** in der Diagnostik hat sich die Nachweiswahrscheinlichkeit von hämatotropen Mycoplasmen deutlich erhöht. In experimentellen Studien gelang der Erregernachweis mittels PCR ab dem 8.Tag p.i. Je nach verwendetem Protokoll lassen sich auch die beiden Erreger voneinander unterscheiden. Bei subklinisch infizierten Katzen ist der Erregernachweis dabei nicht immer möglich. Während einer Antibiotikatherapie ergibt die PCR in der Regel negative Resultate, 3 Tage bis 5 Wochen nach Behandlungsende ist ein direkter Erregernachweis erneut möglich. Dies macht deutlich, dass ein positives PCR-Ergebnis nicht gleichbedeutend mit einer klinischen Erkrankung ist. Zur Interpretation sollten Kriterien wie klinische Symptomatik, hämatologischer Befund sowie aufgrund der unterschiedlichen Pathogenität auch die Art des Stammes mit in Betracht gezogen werden. Gleichzeitig schließt ein negatives PCR-Ergebnis die Infektion nicht sicher aus.

Das **Blutbild** zeigt in der Regel eine regenerative Anämie mit Reticulozytose, Anisozytose, Makrozytose und Polychromasie, ggf. auch Normoblastämie. Der Hämatokrit liegt teilweise unter 20%. Im Gegensatz dazu wurde auch eine nicht regenerative Anämie bei infizierten Katzen beobachtet. Diese steht häufig in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen FeLV-Infektion, jedoch wurden auch Fälle ohne Co-Infektion mit FeLV, die eine makrozytäre oder normozytäre nicht regenerative Anämie zeigten, beschrieben. Die Anzahl weißer Blutzellen kann normal, erhöht oder erniedrigt sein, oft wird eine Thrombozytose festgestellt. Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen. Weitere mögliche Veränderungen sind Hyperproteinämie, Hyperbilirubinämie, Azotämie und eine erhöhte ALT.

Dem **Antikörpernachweis** kommt nur eine geringe Bedeutung zu. Experimentell konnten mittels indirektem Immunfluoreszenztest ab dem 21. Tag p.i. Antikörper nachgewiesen werden. Diese persistierten mindestens 6 Monate, auch wenn keine klinischen Krankheitserscheinungen mehr zu beobachten waren. Dabei können Antikörper sowohl bei klinisch erkrankten als auch bei subklinisch infizierten Tieren nachgewiesen werden.



Diagnostik beim Hund

Beim Hund kann der Erreger, ähnlich der Katze, direkt im gefärbten Blutaussstrich und mittels PCR nachgewiesen werden. Das Blutbild zeigt in der akuten Phase meist eine hämolytische Anämie mit Anisozytose und Polychromasie. Auch wurden Thrombozytopenien beschrieben. Der Coombs-Test kann positiv sein.

Therapie bei der Katze

Bei Katzen mit klinischen Erscheinungen und auffälligen Laborwerten sollte eine Therapie durchgeführt werden. Da eine vollständige Elimination des Erregers durch Medikation wahrscheinlich nicht erreicht werden kann, ist eine Behandlung klinisch unauffälliger Katzen nicht erforderlich. Als Mit-

Spezifische Diagnostik - bei Hund und Katze

- direkter Erregernachweis

- im gefärbten **Blutaussstrich** (v.a. akute Erkrankungsphase, Ausstrich möglichst direkt nach Entnahme aus unkoaguliertem Blut)
- mittels **PCR**:
DNA-Nachweis von *Haemobartonella felis* (*Mycoplasma haemofelis*, *Candidatus mycoplasma haemominutum*)
DNA-Nachweis von *Mycoplasma haemocanis* (auf Anfrage)
Material: EDTA-Blut



tel der Wahl gilt Doxycyclin (2.5-5 mg/kg KG p.o. alle 12 h für 10-21 Tage). Die Gabe führt im Allgemeinen zur schnellen Besserung klinischer Symptome. Auch scheint Enrofloxacin (5-10 mg/kg KG p.o. alle 24 h für 14 Tage) eine Wirkung zu haben.

Die gleichzeitige Gabe von Prednisolon zur Unterdrückung der immunvermittelten Krankheitserscheinungen wird kontrovers diskutiert. So wurde durch die Gabe von Glucocorticoiden eine mögliche Erhöhung der Erregermenge im Blut festgestellt. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass dadurch weitere gleichzeitig vorhandene Infektionen reaktiviert werden. Je nach Hämatokrit können Bluttransfusionen notwendig sein.

Therapie beim Hund

Als Mittel der Wahl gilt die Behandlung mit Doxycyclin. Diese muß gegebenenfalls durch symptomatische Maßnahmen flankiert werden.

Dr. Elke Ruckaberle

Literatur:

Alleman, A.R. et. al. (1999): Western immunoblot analysis of the antigens of *Haemobartonella felis* with sera from experimentally infected cats
Journal Clin. Microbiol., 37, 1474-1479

Brinson, J. und Messick, J.B. (2001): Use of polymerase chain reaction assay for detection of *haemobartonella canis* in a dog
J. Am. Vet. Med. Assoc., 218, 1943-1945

Criado-Fornelio, A. et. al. (2003): Presence of *Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum* and piroplasmids in cats from southern Europe: a molecular study
Vet. Microbiol., 93, 307-317

Dower K.L. et. al. (2002): Use of enrofloxacin for treatment of large-form of *Haemobartonella felis* in experimentally infected cats
J. Am. Vet. Med. Assoc., 221, 250-253

Foley, J.E. et. al. (1998): Molecular, clinical and pathologic comparison of two distinct strains of *Haemobartonella felis* in domestic cats
Am. J. Vet. Res., 59, 1581-1588

George, J.W. et. al. (2002): Effect of preexisting FeLV infection or FeLV and feline immunodeficiency virus coinfection on pathogenicity of the small variant of *Haemobartonella felis* in cats
Am. J. Vet. Res., 2002, 63, (8), 1172-1178

Jensen, W.A. et. al. (2001): Use of a polymerase chain reaction assay to detect and differentiate two strains of *Haemobartonella felis* in naturally infected cats
Am. J. Vet. Res., 62, (4), 604-608

Kenny, M.J. et. al. (2004): Demonstration of two distinct hemotropic mycoplasmas in French dogs
J. Clin. Microbiol., 42 (11), 5397-5399

Messick, J.B. (2003): New perspectives about Hemotropic mycoplasma (formerly, *Haemobartonella* and *Eperythrozoon* species) infections in dogs and cats
Vet. Clin. Small. Anim., 33, 1453-1465

Sykes, J.E. (2003): Feline hemotropic mycoplasmosis (feline hemobartonellosis)
Vet. Clin. Small. Anim., 33, 773-789

Sykes, J.E. (2005): "Candidatus *mycoplasma haematoparvum*"
A novel small haemotropic mycoplasma from a dog
Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 55, (Pt1), 27-30

Tasker, S. et. al. (2001): 16SrDNA comparison demonstrates near identity between an United Kingdom *Haemobartonella felis* strain and the American California strain
Vet. Microbiol., 81, 73-78

Tasker, S. et. al. (2004): Use of Taqman PCR to determine the response of *Mycoplasma haemofelis* infection to antibiotic treatment
J. Microbiol. Methods, 56 (1), 63-71

Tasker, S., Lappin, M.R. (2002): *Haemobartonella felis*: recent developments in diagnosis and treatment
J. Fel. Med. Surg., 4, 3-11