

Steroid-responsiv meningit-arterit hos hund

Marie Werholt

Handledare: Karin Hultin-Jäderlund
Institutionen för kirurgi och medicin, smådjur

Examensarbete 2004:45
Veterinärmedicinska fakulteten

SLU
ISSN 1650-7045
Uppsala 2004

Innehållsförteckning

Inledning	2
Steroid-responsiv meningit-arterit, litteraturstudie.....	3
Klinisk bild.....	3
Diagnostik	3
Behandling	4
Material och metoder.....	5
Resultat.....	6
Hundar.....	6
Kliniska symtom.....	6
Laboratoriedata.....	7
CSF analys.....	7
Blodprovsresultat.....	8
Borrelia/Ehrlichia	9
Behandling	9
Behandlingens förlopp	9
Biverkningar.....	11
Släkt.....	11
Diskussion	12
Sammanfattning.....	16
Summary	16
Tack.....	17
Referenser.....	18

Inledning

Steroid-responsiv meningit-arterit (SRMA) är en vanlig form av meningit på hund. Detta immunopatologiska tillstånd karakteriseras av smärta från nacken, ett onormalt ökat antal vita blodkroppar (pleocytos) i cerebrospinalvätskan (CSF) samt en ökad immunoglobulin A (IgA) halt i serum och CSF (Cizinauskas, Jaggy & Tipold 2000). Etiologin är inte fullständigt känd men många studier tyder på att sjukdomen orsakas av en hitintills okänd miljöfaktor som påverkar immunförsvaret (Tipold *et al.*, 1999). Inget etiologiskt agens har ännu identifierats (Taylor, 1998). Stora raser och hundar yngre än två år har visat en predisposition för sjukdomen (Taylor, 1998).

Benämningen "steroid responsiv meningit-arterit" är mycket lämplig för att beskriva kliniska symtom av meningit och en histopatologisk bild av vaskulit (Tipold & Jaggy, 1994). I engelskspråkig litteratur har sjukdomen även kallats "aseptic meningitis" (Wheeler & Sharp, 1994), "beagle pain syndrome" (Hayes *et al.*, 1989), "necrotising vasculitis" eller "polyarteritis" (Brooks, 1984), "canine pain syndrome" (Burns *et al.*, 1991) och "canine juvenile polyarteritis" (Felsburg *et al.*, 1992).

Diagnos vid symtomdebut är relativt enkel att ställa i de flesta fall medan en kronisk form av sjukdomen kan vara svårare att känna igen. En tidig diagnos ger bättre förutsättningar för en effektiv behandling och därmed en bättre prognos för tillfrisknande (Tipold & Jaggy, 1994). Kortikosteroider mildrar snabbt symtom av SRMA. Hundar som inte behandlas i ett tidigt skede av sjukdomen kan utveckla neurologiska symtom som inte alltid kan hävas (Taylor, 1998).

Syftet med denna studie är, att utifrån svenskt journalmaterial, sammanställa information om sjukdomen avseende signalement, sjukdomsbild, behandlingsförlopp och prognos och därigenom ytterligare öka kunskapen om SRMA.

Steroid-responsiv meningit-arterit, litteraturstudie

Klinisk bild

Symtom av SRMA debuterar vanligen mellan åtta till 18 månaders ålder men sjukdomen kan även drabba medelålders och äldre hundar (Tipold & Jaggy, 1994). Man har i flera studier sett en ras- och även släktpredisposition hos Berner sennenhund (Meriç *et al.*, 1985; Kälin *et al.*, 1987), boxer (Poncelet & Balligand, 1993) och beagle (Ruben *et al.*, 1989).

Vanliga kliniska symtom vid såväl sjukdomsdebut som vid eventuella återfall är en förhöjd kroppstemperatur, nedsatt allmäntillstånd, inappetens, smärta som utgår från nacken, stel gång och/eller motvilja till att röra sig eller hoppa (Cizinauskas, Jaggy & Tipold, 2000).

Två kliniska former av sjukdomen kan urskiljas. Den akuta formen karaktäriseras av stelhet och smärta i nackregionen, feber samt signifikant ökat antal polymorfkärniga celler i CSF. I ett mer utdraget förlopp av sjukdomen kan neurologiska symtom såsom generell ataxi, tetra- eller parapares och en onormal cellhalt av blandad cellpopulation eller mononukleära celler ses i CSF som ett uttryck för den sekundära skadan i centrala nervsystemets parenkym.

Risken för återfall av sjukdomen och ett mer kroniskt förlopp med neurologiska bortfallssymtom ökar vid en otillräcklig behandlingsregim med kortikosteroider (Tipold & Jaggy, 1994).

Histologiskt karaktäriseras SRMA av inflammatoriska förändringar i meningerna i hela centrala nervsystemet (CNS) med predilektion för den cervicala delen (Tipold, Vandeveldel & Zurbriggen, 1995). En utbredd arterit, som omfattar perivaskulär inflammation till destruktions och stenosis av blodkärlen, kan ses. Dessa lesioner ses i meningerna men kan mer sällan också återfinnas i hjärtats kransartärer samt i artärer i mediastinum. (Snyder *et al.*, 1995; Tipold, Vandeveldel & Zurbriggen, 1995). Kliniska fynd i form av neurologiska symtom kan bero på sekundära ryggmärgslesioner till följd av de morfologiska kärlförändringarna eller en vävnadsischemi. Detta orsakar i sin tur förändringar i cellmetabolism, långsammare impulser och sämre synapstransmission (Moore & Cupps, 1983).

Diagnostik

SRMA kan diagnosticeras med fullständig allmän- och neurologisk undersökning, rutinmässiga hematologiska och biokemiska analyser, urinprov och CSF-analyser (antal celler, cellmorfologi samt proteinhalt). För att säkerställa en diagnos kan IgA-halten i serum och CSF mätas. En utvärdering av kortison-behandlingen, där hunden snabbt får lindrigare symtom, stärker ytterligare diagnosen SRMA (Tipold & Jaggy, 1994; Cizinauskas, Jaggy & Tipold, 2000).

Blodprov visar övervägande ospecifika resultat. Leukocytos med neutrofil samt en ökad halt av α_2 -globuliner tyder på en aktiv inflammatorisk process. En excessiv produktion av IgA globuliner med ökad mängd i både serum och CSF är dock en känslig diagnostisk markör. Ökade halter av IgA i CSF kan dock ses även vid andra inflammatoriska sjukdomstillstånd, till exempel vid valpsjuka och granulomatös meningoencefalomyelit. Till skillnad från vid SRMA så är IgA halten bara lindrigt förhöjd vid dessa tillstånd (Tipold & Jaggy, 1994)

Vid analys av cerebrospinalvätskan ses vid den akuta formen av SRMA en kraftig neutrofil pleocytos (ofta fler än 500 celler/ μ l; 75-100 procent neutrofiler) och eventuellt en ökad proteinhalt (Taylor, 1998).

Behandling

Det är konstaterat att långtidsbehandling med kortikosteroider krävs för att uppnå bra och bestående behandlingsresultat (Tipold & Jaggy, 1994). Troligen är det kortisonets effekt att hämma produktionen av cytokiner, prostaglandiner och leukotriener som är av godo. Invasion av inflammatoriska celler genom blodhjärnbarriären hindras därmed och reduktion av vävnadsskada uppnås (Cohn, 1997).

Olika doser och behandlingsstrategier har föreslagits av olika författare. Taylor (1998) anser att hundar drabbade av SRMA bör behandlas med 2-4 mg prednisolon/kg och dag med en successiv nedtrappning under 1-2 månader. Tipold (1994) rekommenderar en behandlingsstrategi där prednisolon initialt ges i en dos av 4 mg/kg/dag i två dygn, därefter sänks dosen till hälften (2 mg/kg/dag) i två veckor följt av 1 mg/kg/dag i en månad. Återbesök och utvärdering av behandling rekommenderas med cirka två månaders intervall. I de fall där en neurologisk undersökning och CSF analys är utan anmärkning kan dosen reduceras till hälften tills en dos på 0,5 mg/kg varannan dag nås. Denna regim ska enligt Tipold följas i minst fyra månader och om CSF-resultat och blodprov därefter indikerar att det inte längre pågår någon aktiv inflammationsprocess kan dosen prednisolon sättas ut gradvis. Om CSF-analys vid uppföljning visar en pleocytos och/eller om hunden får återfall med kliniska symtom ökas dosen till minst det dubbla. Behandling bör sedan pågå under lång tid, sex till tolv månader eller till och med längre.

Långtidsbehandling med kortison kan orsaka ”klassiska” biverkningar såsom polydipsi/polyuri, polyfagi, ökad vikt och mer sällan kräkningar, diarré och urinvägsinfektioner. En studie av Cizinauskas, Jaggy & Tipold (2000) över hundar som behandlats med kortison upp till 20 månader visade att dessa kliniska symtom var reversibla då behandlingen avslutades.

En förhöjd IgA halt minskade inte till normala värden under prednisolon-behandlingen och var även lindrigt förhöjd efter att terapin var avslutad. Däremot sågs en markant minskning av cellhalten i CSF när behandlingen påbörjats. Cellhalten ökade vid återfall och verkar därmed vara en känslig markör för utvärdering av behandlingen. (Cizinauskas, Jaggy & Tipold, 2000).

Material och metoder

Hundar som genomgått en neurologisk undersökning vid institutionen för kirurgi och medicin, SLU, Uppsala, och vid ett eller flera tillfällen diagnostiserats lida av SRMA under januari 1995 till april 2003, ingick i studien. Inklusionskriterierna i studien innefattar att diagnosen blivit ställd utifrån symtombild, prov från cerebrospinalvätskan samt ett snabbt svar på insatt kortisonterapi. Analys av cerebrospinalvätskan skulle visa att antalet leukocyter var förhöjt. Celltal överstigande fyra leukocyter/ μ l vätska betraktas som onormalt och polymorfkärniga celler är alltid ett patologiskt kännetecken. För att kompensera för vita blodkroppar som tillförts CSF via stickblödning eller patologisk blödning räknades en vit blodkropp per 500 röda blodkroppar bort vid bedömning av provsvaren från CSF-analysen (Wheeler & Sharp, 1994).

Journaler över 15 hundar som uppfyllde dessa kriterier sammanställdes med avseende på signalement, ålder vid symtomdebut, kliniska symtom, diagnostik och behandling. Med två undantag skedde uppföljning av fallen per telefon. En av djurägarna (fall 12) gick inte att nå och all information om den hunden har studerats i journalen. Telefonintervju gjordes inte heller med ägaren till fall 8 då denna hund avlivades sex månader efter symtomdebut och all relevant information fanns att finna i journalen. Djurägarna fick svara på frågor om hur sjukdomen och behandlingen förlöpt, huruvida hunden fortfarande behandlades med kortison, eventuella biverkningar av medicineringen samt om de hade några uppgifter om huruvida kullsyskonen och övrig släkt drabbats av liknande symtom.

Resultat

Hundar

Tabell 1. *Presentation av hundarna i studien*

Fall	Ras	Kön	S	CSF	Uppföljning
1	PBGV	tik	5,5	11	frisk, utan kortison
2	PBGV	hane	19	19	frisk, utan kortison
3	PBGV	hane	10,5	10,5	underhållsdos
4	PBGV	hane	12	19	frisk, utan kortison
5	PBGV	hane	8	8	frisk, utan kortison
6	boxer	tik	11	12,5	frisk, utan kortison
7	boxer	hane	29	29	frisk, utan kortison
8	berner sennen	hane	20	20	avlivad
9	berner sennen	tik	9	17	frisk, utan kortison
10	engelsk springer spaniel	hane	21	21	frisk, utan kortison
11	engelsk springer spaniel	tik	27	28,5	frisk, utan kortison
12	welsh springer spaniel	tik	63	63	under nedtrappning
13	irländsk setter	hane	10	12	frisk, utan kortison
14	tollare	tik	9	9	frisk, utan kortison
15	weimaraner	tik	8	13	underhållsdos

S = ålder vid symtomdebut i månader, CSF = ålder vid första CSF-provet i månader, PBGV = petit basset griffon vendéen, tollare = nova scotia duck tolling retriever

Av de 15 hundarna som var involverade i studien var fem stycken av rasen petit basset griffon vendéen (PBGV). Utöver dessa ingick två boxrar, två berner sennenhundar, två engelska springer spaniels, en welsh springer spaniel, en weimaraner och en nova scotia duck tolling retriever i undersökningen (tabell 1). Åtta av hundarna var hanhundar och sju var tikar. 12 av hundarna var yngre än två år vid symtomdebut (variation mellan 5,5 månader till fem år). Sju av hundarna hade visat symtom av meningit vid en eller flera tidpunkter innan en diagnos ställdes med CSF-prov.

Kliniska symtom

Samtliga hundar visade vid diagnosställandet ett nedsatt allmäntillstånd, stelhet i nacke och/eller övrig kropp, spontan eller provocerbar smärta som utlöstes via extension och/eller flexion av nacken alternativt en smärta som av ägaren och/eller veterinären upplevdes som träningsvärk och "ömhet i kroppen" (tabell 2). En majoritet av hundarna hade en förhöjd kroppstemperatur (över 39 grader) varav tre stycken med 40 grader eller högre. Respiratoriska symtom såsom ökad andningsfrekvens och förstärkta andningsljud hade noterats hos fyra av hundarna. Tre stycken var drabbade av gastrointestinala besvär. Fyra av hundarna hade utvecklat neurologiska bortfallssymtom vid ankomst till veterinär. En av dessa

hundar visade cerebellära symtom (fall 12), en var förlamad i bakdelen (fall 15), en var drabbad av bakdelsataxi (fall 5) och en annan släpade en baktass i marken (fall 8). Två av hundarna visade dessutom symtom på tonsillit.

Tabell 2. Symtom observerade hos 15 hundar med SRMA

Symtom	Antal hundar
Nedsatt allmäntillstånd	15
Stelhet nacke och/eller övrig kropp	15
Smärta	15
Förhöjd kroppstemperatur	13
Respiratoriska symtom	4
Gastrointestinala symtom	3
Neurologiska bortfallssymtom	4
Tonsillitsymtom	2

Laboratoriedata

CSF analys

Resultaten från CSF analyserna kan ses i tabell 3 på nästa sida. Alla hundarna var provtagna occipitalt och tre av dem var även provtagna lumbalt. Analys av cerebrospinalvätskan visade en pleocytos hos alla hundar (occipitalt medelvärde 446 celler/ μ l med en variation mellan fyra till 2500 celler/ μ l). I alla analyser utom en dominerades cellerna av polymorfkärniga neutrofiler. 90 % av cellerna hos denna hund (fall 11) utgjordes av mononukleära celler. Hos hunden vars cerebrospinalvätska innehöll fyra celler/ μ l (fall 9) var samtliga celler polymorfkärniga och därmed att betrakta som patologiska.

Tidpunkt för CSF provtagning i skovet varierade från en till nio dagar efter symtomdebut. Sju av hundarna provtogs inom tre dagar efter att ägaren sett symtom på sjukdom. 12 av hundarna hade en förhöjd proteinhalt occipitalt. Värdena varierade mellan 0,23 och 1,75 g/l med ett medelvärde på 0,82 g/l. I provet från en hund (fall 15) gick det inte att bedöma proteinhalten på grund av hemolys. Hos fyra av hundarna sågs tecken på patologisk blödning, i form av xanto-kromi (gulaktigt missfärgad CSF, fall 2 och 12), svagt röd CSF efter centrifugering (fall 5) och makrofager som fagocyterat erythrocyter (fall 15), i cerebrospinalvätskan. Odling med avseende på eventuell bakterieväxt har utförts på CSF från tre av hundarna. Samtliga av dessa var negativa.

Tabell 3. Resultat från CSF-analyser hos hundar med SRMA

Fall	wBc C	wBc L	PMN C	PMN L	P C	P L	övrigt	dag
1	60	28	90	96	0,25	0,69	-	3
2	359	-	80	-	1,75	-	blödning	9
3	350	-	84	-	0,37	-	-	3
4	40	-	80	-	0,78	-	-	2
5	213	455	64	93	0,99	4,74	blödning	5
6	229	-	76	-	0,91	-	neg bakt	5
7	2500	-	86	-	1,7	-	-	6
8	96	-	96	-	0,72	-	-	6
9	4	-	100	-	0,59	-	neg bakt	1
10	37	-	89	-	0,23	-	-	3
11	748	-	10	-	0,75	-	-	4
12	752	1632	99	99,9	1,09	2,13	blödning, neg bakt	8
13	210	-	64	-	0,57	-	-	1
14	360	-	83	-	0,82	-	-	3
15	732	-	85	-	-	-	blödning	6

wBc = antal leukocyter/ μ l, C = CSF occipitalt, L = CSF lumbalt, PMN = procent polymorfkärniga neutrofiler av totala antalet leukocyter, P = protein g/l, dag = antal dagar som förflutit från symtomdebut vid det aktuella sjukdomsskicket till CSF-prov tagits - observera att en del av hundarna haft episoder av meningitsymtom vid ett eller flera tillfällen innan CSF-prov tagits (jämför tabell 1), neg bakt = ingen bakterieväxt vid odling av CSF

Tabell 4. Referensintervall i CSF (Wheeler & Sharp, 1994)

Leukocyter/ μ l	0-4
Proteinhalt, C, g/l	0,1-0,3
Proteinhalt, L, g/l	0,1-0,45

C = CSF occipitalt, L = CSF lumbalt

Blodprovresultat

Sammanställningen av blodprovsvaren inkluderar 13 av de 15 hundarna. De två övriga hundarna (fall 10 och 15) uteslöts eftersom de var under kortisonbehandling vid provtillfället och kunde förväntas ha förändringar i blodbilden till följd av detta. Antalet analyser som utförts på hundarna varierade. Samtliga resultat är från tidpunkten då CSF-prov togs och SRMA diagnosticerades. Resultaten är åskådliggjorda i tabell 4.

Man kan notera att en majoritet av hundarna hade en leukocytos vid provtillfället. Denna bestod, hos 90 procent av blodproven där differentialräkning utförts, av neutrofil.

Tabell 5. Resultat från blodprov hos hundar med SRMA

Analysresultat	Antal fall Onormala/totalt testade
Leukocytos	10/13
Neutrofil	10/11
Monocytos	8/11
Lymfopeni	5/11
Förhöjt S-ALP	3/6
Förhöjt α 2-globuliner	2/5

Borrelia/Ehrlichia

11 av hundarna testades serologiskt avseende borrelios och granulocytär ehrlichios. En hund (fall 13) visade ett positivt testresultat på ehrlichios 10v efter symtomdebut (titer 1:160). Ett parprov 6 veckor senare var negativt. Cerebrospinalvätskan hos denna hund testades också, men innehöll inga antikroppar mot borrelia eller ehrlichia. Övriga hundar var negativa.

Behandling

Samtliga hundar behandlades med prednisolon med en initial och maximal dos mellan 0,8 och 4 mg/kg. 9 av hundarna behandlades med en dos på 2 mg/kg. Av övriga hundar fick två stycken (fall 2 och 7) en högre dos och fyra (fall 5, 6, 11 och 13) behandlades med mindre än 2 mg prednisolon/kg kroppsvikt.

Behandlingens förlopp

Behandlingsförloppet är åskådliggjort i figur 1. Tre av hundarna (fall 3, 6 och 8) har haft minst tre recidiv men det är osäkert hur många återfall de haft exakt och vid vilka tidpunkter. Dessa recidiv åskådliggörs därför godtyckligt i figuren.

Vid uppföljning av kortisonbehandlingen noterades det att fem av 15 hundar (fall 1, 5, 7, 10 och 14) varit utan kortison mellan 3,5 månader och 7,5 år och inte haft något återfall sedan terapin avslutades. För tre av hundarna (fall 5, 7, 14) har det förflutit mer än tre år sedan avslutad behandling. Fall 5 har varit utan kortison i 7,5 år. Dessa fem hundar behandlades i en sammanhängande period och behandlingstiden varierade mellan drygt tre till åtta månader (genomsnitt 4,75 månader).

Något fler än hälften av hundarna i studien har haft minst ett återfall av SRMA. Fall 2 och 13 har haft ett recidiv, fall 4 och 11 har haft två återfall och fyra hundar (fall 3, 6, 8 och 9) har haft fler än två recidiv. Första behandlingsperioden för dessa hundar varierade mellan tio dagar (fall 13) och fyra månader (fall 4). CSF prov togs inte vid symtomdebut på fall 13. Han fick åter symtom efter en och en halv månad och behandlades då under en längre period (två månader). Han har sedan dess (drygt tre år) inte visat några symtom på meningit. Fall 4 har klarat sig utan kortison i 7,5 år. Fall 11 hade ett återfall under pågående kortisonterapi och

ytterligare ett drygt två år senare. Det senare hävdades med NSAID. Fall 6 hade återkommande recidiv under 20 månaders tid men har nu klarat sig utan kortison i två och ett halvt år. Tre av hundarna (fall 3, 6 och 11) fick återfall av meningit under pågående prednisolonbehandling.

Vid den senaste utvärderingen av behandlingen stod tre hundar på en underhållsdos (fall 3 och 15) eller under nedtrappning av kortison (fall 12). Fall 3 insjuknade vid 10,5 månaders ålder. Hunden har sedan dess (drygt 5,5 år) varit under behandling och får nu en låg dos kortison (0,17 mg/vecka och kg). Enligt djurägaren får hunden återfall av sjukdomen då tabletten av någon anledning inte ges. Fall 15 hade svåra symtom vid diagnosställandet. Allmäntillståndet bedömdes som kraftigt nedsatt och hon var förlamad i bakdelen. En blödning, troligen orsakad av arterit, sågs i CSF. Hunden har nu behandlats i 19 månader och fungerar idag utmärkt som sällskapshund. Hon har inte haft några återfall under behandlingstiden. En fortsatt successiv nedtrappning av kortison dosen är tänkt att ske. Fall 12 hade vid ett återbesök till kliniken behandlats med kortison i två månader. Hunden var då kliniskt friskt och CSF provet som togs var utan anmärkning. Enligt journal skulle nedtrappning av kortison pågå under drygt en månad. Ägaren har dock inte gått att nå för en uppföljning vid tidpunkten för arbetets utförande.

Fall 9 behandlades vid symtomdebut med kortison i två månader. Denna hund hade redan tidigare gastrointestinala besvär och kortisonet visade sig förvärra dessa. Hon har drabbats av meningit fyra gånger och behandlades enbart med kortison vid skov ett och två (endast ett par dagar). Övriga skov behandlades med tetracyklinderivat. Vid vår senaste kontakt hade hon varit symptomfri i nästan fyra år.

En hund (fall 8) avlivades i samråd med ägaren efter sex månaders terapi på grund av svåra återfall och tillkommande neurologiska symtom under nedtrappning av kortison.

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1								U																						
2						R		U																						
3						R					R				R						R									
4							R					R																		
5																														
6						R						R			R						R									
7																														
8		R		R		R		U																						
9								R			R																			
10													U																	
11		R																											R	
12																														
13				R																										
14																														
15																														U

Fig 1. Behandlingsförlopp för 15 hundar med SRMA uttryckt i månader. R Recidiv av SRMA, U Uppföljning, mörka fält är kortisonterapi. Uppföljning till fall 3-7, 9, 11, 13 och 14 har skett senare än 30 månader efter att kortisonterapi påbörjats.

Tabell 6. Hundar med en uppföljningstid längre än 30 månader.

Fall	3	4	5	6	7	9	11	13	14
U	66	103	93	50	48	80	38	55	72

U = Uppföljning uttryckt i månader efter påbörjad kortisonterapi

Biverkningar

Nedanstående uppgifter angående biverkningar av kortisonbehandlingen är baserade på djurägarnas bedömning och erhöles via telefonsamtal samt i viss mån via journalerna. För tre av hundarna var det inte möjligt att få information om eventuella biverkningar. Detta beror på att en djurägare inte gick att nå på telefon och två ägare mindes inte då det i dessa fall var många år sedan hunden senast behandlades med kortison. Av de 12 hundar som återstod uppgav två av ägarna att hundarna inte haft några biverkningar alls. Sex av hundarna drabbades av polydipsi/polyuri och två stycken av polyfagi och övervikt. Övriga förändringar som observerades under medicinering var trötthet (n=1), alopeci (n=1), ljudkänslighet (n=1) samt gastrointestinala besvär (n=1). Hunden med gastrointestinala besvär led redan före sjukdomens debut av diarre', kortisonterapi sätte dock igång problemet på nytt.

Släkt

Det visade sig vara mycket svårt att via djurägare erhålla information huruvida hundens kullsyskon, föräldrar eller övrig släkt drabbats av liknande symtom. Endast fyra djurägare visste att kullsyskonen inte var drabbade av SRMA. Två hundar (fall 8 och 15) har varsitt kullsyskon som genom CSF-prov diagnosticerats lida av meningit.

Diskussion

Denna studie beskriver och sammanställer signalement, sjukdomsbild, diagnostiska data, behandlingsförlopp och uppföljning hos 15 hundar som diagnosticerats med steroid-responsiv meningit-arterit. Sjukdomsförloppet hos åtta av hundarna har kunnat följas i fyra år eller mer, vilket medför en värdefull möjlighet att se mönster och samband inom sjukdomen.

Enligt litteraturen har berner sennenhund (Meric *et al.*, 1985; Kälin *et al.*, 1987), boxer (Poncelet & Balligand, 1993) och beagle (Ruben *et al.*, 1989) visat en predisposition för sjukdomen. SRMA kan dock förekomma hos individer i vilken ras som helst. I denna studie var så mycket som en tredjedel av hundarna av rasen petit basset griffon vendéen (PBGV). Detta är en i övrigt relativt ovanlig ras. Enligt SKK rasstatistik utgjorde PBGV 0,7 procent av samtliga hundar registrerade under 2002. Detta kan jämföras med den vanligaste rasen, schäfer, som stod för 5,8 procent av registrerade hundar samma år samt boxer och berner sennenhund som vardera utgjorde 1,1 procent. Man har redan tidigare uppmärksammat problemet med ”nackstelhet” inom rasen PBGV. I en artikel, som var införd i BassetBladet 1995, förklarades att nackstelhet bland annat kan bero på tonsillit, bakteriell meningit eller SRMA. Vidare ansågs att problemet fanns inom rasen men hade minskat i omfattning (Mård, 1995). Detta tillsammans med siffrorna i studien indikerar att SRMA kan vara ett betydande problem hos PBGV och bör beaktas vid avelsplanering då sjukdomen misstänks ha en ärftlig bakgrund (Scott-Moncrieff *et al.*, 1992, Taylor, 1998). Det går i denna studie varken att stärka eller dementera misstankar angående en ärftlighet eftersom informationen om hundarnas nära släktingar visade sig vara bristfällig.

Man är i litteraturen överens om att sjukdomen oftast debuterar i ung ålder och att båda könen drabbas i lika omfattning. Enligt Taylor (1998) är flertalet av hundarna som drabbas av SRMA under två år. I en studie av Tipold & Jaggy (1994) av 32 hundar drabbade av SRMA var en övervägande del av fallen mellan åtta och 18 månader. De visade dock att sjukdomen har en spridd åldersdistribution och att såväl yngre som äldre hundar kan drabbas. Ingen könspredilektion har kunnat ses vid sjukdomen (Scott-Moncrieff *et al.*, 1992, Tipold & Jaggy, 1994).

Resultaten från denna journalstudie stödjer dessa uppgifter. 80 procent av hundarna i studien var två år eller yngre vid symtomdebut och 53 procent var mellan åtta och 18 månader. Den äldsta hunden i studien var fem år gammal och den yngsta var knappt sex månader då symtom på meningit sågs första gången. Båda könen var lika representerade.

Anmärkningsvärt är att 40 procent av hundarna inte fick en korrekt diagnos vid symtomdebut och därmed inte en adekvat behandling med kortison första gången de drabbades av symtom på meningit. Symtom har i dessa fall tolkats bero på bland annat diskbräck, jaktödem, tonsillit, urinvägsinfektion och ”träningssmär”. Behandling har skett med antibiotika, NSAID eller alltför kort period med kortison. Samtliga av dessa hundar har uppvisat en klinisk bild som bör misstänkas kunna härröra från meningit. Tipold & Jaggy (1994) diskuterade i en studie att en

tidig diagnos troligen var nödvändig för en framgångsrik behandling och att en otillräcklig kortison behandling kan leda till en kronisk form av sjukdomen med neurologiska symtom. En av hundarna blev behandlad mot tonsillit åtskilliga gånger innan ett prov från cerebrospinalvätskan visade att hunden även var drabbad av SRMA. Meningit måste finnas med bland differentialdiagnoserna då hunden visar symtom av nackstelhet. Analys av CSF är ett utmärkt diagnostiskt hjälpmedel och bör utföras då misstanke om meningit föreligger.

Laboratoriedata som framkommit i studien motsvarar i stor mån de fakta som sedan tidigare är publicerat (se litteraturstudie). Det gäller såväl resultat från CSF-som blodprov.

Föutom bakteriologisk odling kan bedömning av celler funna i CSF vara en hjälp till att bestämma etiologin bakom en meningit. Ett bakteriellt agens bör misstänkas då de neutrofiler man ser i CSF är degenererade. I vissa fall kan man även se intracellulära bakterier i neutrofilerna (Nelson, 1998). Analys av CSF hos hundarna i studien visade inte några förändringar som kunde indikera en bakteriell bakgrundsorsak. En majoritet av hundarna i studien hade en pleocytos med övervägande andel polymorfkärniga neutrofiler och en förhöjd proteinhalt i cerebrospinalvätskan. Hos fall 11 var andelen mononukleära celler i majoritet. Detta kan förklaras av ett utdraget förlopp och en mer kronisk form av sjukdomen (Tipold & Jaggy, 1994).

Man har sett mycket höga halter av IgA i serum och CSF hos hundar med SRMA och det är konstaterat vara ett mycket bra hjälpmedel vid diagnostiken kring sjukdomen (Tipold & Jaggy, 1994). Dessa analyser har inte utförts på hundarna i studien. Möjligheten att få hund-IgA mätt vid ett rutindagnostiskt-laboratorium har ej funnits tidigare men från helt nyligen finns det kommersiella laboratorier som säger sig kunna mäta Ig A-halten hos hund.

Man har i elva fall av 15 tagit serumprov avseende borrelios och granulocytär ehrlichios. Framför allt granulocytär ehrlichios kan anses vara en differentialdiagnos till SRMA eftersom symtomen kan yttra sig likartat med bl a ovilja att röra sig och feber. En av hundarna (fall13) var seropositiv avseende granulocytär ehrlichios tio veckor efter symtomdebut. Ett parprov sex veckor senare var negativt. Försöksinfekterade hundar har visat sig vara seropositiva i minst sex månader efter akut sjukdom (Egenvall *et al.*, 1997). Eftersom parprovet hos fall 13 var negativt redan sex veckor efter det positiva testresultatet så är det mindre sannolikt att granulocytär ehrlichios var en bakomliggande faktor till denna hunds sjukdom. Seroprevalens i en referenspopulation, som ej misstänktes ha granulocytär ehrlichios, var cirka 20 procent i Sverige (utom Norrland) 1990-1994 (Egenvall *et al.*, 2000). Det är sannolikt att fall 13 är en av de hundar som är seropositiva men asymtomatiska avseende granulocytär ehrlichios.

Den vita blod bilden som huvuddelen av hundarna uppvisade vid SRMA med en leukocytos bestående av framför allt neutrofil och monocytos indikerar att det pågick en aktiv inflammation. Denna slutsats stärks av en tidigare studie. Enligt Cizinauskas, Jaggy & Tipold (2000) kan SRMA-drabbade hundar ha en neutrofil i blodet både vid symtomdebut och vid återfall. Medelvärde av antalet neutrofiler i

deras studie sjönk kraftigt då hundarna inte visade några kliniska symtom. Detta oberoende av om hundarna stod under kortisonbehandling eller inte. Författarna till studien antog därför att ett leukogram med leukocytos och neutrofilie vid SRMA inte är kortisoninducerat utan speglar den aktiva inflammation hundarna drabbas av vid SRMA.

Tre av sex hundar hade ett förhöjt ALP-värde i blodet. Hos två av hundarna kan värdena ha ett samband med att hundarna fortfarande växer, men den tredje hunden var vid provtillfället 1,5 år. I denna studie kan det således inte uteslutas att ALP-stegringen hade ett samband med SRMA.

Neurologiska symtom vid SRMA kan bero på ett utdraget sjukdomsförlopp och/eller en otillräcklig behandlingsregim med kortison (Tipold & Jaggy, 1994). Fyra av hundarna i studien uppvisade neurologiska symtom varav tre av dessa hade en påvisbar blödning till CSF troligen till följd av arterit. Enligt Taylor (1998) kan sådana symtom inte alltid hävas. En av hundarna avlivades och två behandlas fortfarande vid uppföljningen med kortison (nu 19 resp. två månader). Varför just dessa fyra hundar drabbades av neurologiska besvär är oklart. En av hundarna drabbades av symtom i två omgångar innan kortisonbehandling inleddes. Flera av de andra hundarna i studien har haft vad man kan kalla ett utdraget sjukdomsförlopp och bör alltså ha varit i riskzonen för att utveckla neurologiska symtom.

Man har i olika studier visat att behandlingsresultat och prognos vid SRMA gynnas av en rad faktorer. Bland dessa kan nämnas en korrekt diagnos tidigt i sjukdomsförloppet, en individanpassad adekvat behandlingsregim avseende dos och behandlingstid (Tipold & Jaggy, 1994) samt regelbunden uppföljning och provtagning under behandlingsförloppet (Cizinauskas, Jaggy & Tipold, 2000). Resultaten i den här studien överensstämmer med ovanstående tidigare publicerat material.

Gemensamt hos hundarna som inte haft något återfall efter kortisonbehandling är att de initialt har behandlats med prednisolon i doser mellan 1,7 och 3,3 mg/kg och att behandling har pågått under en lång sammanhängande period (3,5-8 månader). Fyra av dessa fem hundar har fått en korrekt diagnos vid sjukdomens debut.

Resultaten från hundarna som fått recidiv tyder på ett mer komplicerat sjukdomsförlopp och en behandlingsregim som till en övervägande del inte stämmer med rekommendationerna (se litteraturstudie). Drygt hälften av dessa hundar visade symtom vid ett eller flera tillfällen innan diagnos ställdes med CSF prov. Bland dessa hundar ingår tre av de fyra hundar som behandlats med en dos mindre än 2 mg/kg. Behandlingstiden varierade från tio dagar till fyra månader.

Uppföljning och beslut om nedtrappning har i de allra flesta fall skett via telefonkontakt och mer sällan med återbesök hos veterinär. Det skulle vara en fördel med en uppföljningsstrategi där hundarna kommer på regelbundna återbesök under behandlingsperioden. Risken att behandlingen avslutas i förtid och att symtom av SRMA återkommer borde rimligen då minska markant. Cizinauskas, Jaggy & Tipold (2000) rekommenderar att uppföljning av drabbade

hundar ska ske regelbundet och att resultat från neurologisk undersökning och CSF-analys ska styra hur prednisolon trappas ned.

Studier av Cizinauskas, Jaggy & Tipold (2000) visade att långtidsbehandling med kortison vid SRMA endast medför milda biverkningar och att samtliga kliniska och laboratoriemässiga förändringar var reversibla efter avslutad terapi. Risken för att långsiktigt påverka hundarna negativt med de rekommenderade doserna verkar således vara liten och fördelarna med en adekvat prednisolonbehandling i tillräcklig mängd under tillräckligt lång tid bör således överväga risken för eventuella biverkningar. I denna studie var det få av djurägarna som upplevde att biverkningarna påverkat hundarna i särskilt stor utsträckning. Hunden som avlivades (fall 8) visade dock svåra biverkningar i form av trötthet och polydipsi. Detta visar att det kan förekomma individer som av olika anledningar uppvisar svåra biverkningar av kortisonbehandling vid SRMA men att en majoritet av hundarna inte får dessa problem.

Prognosen för tillfrisknande är enligt Nelson (1998) utmärkt vid okomplicerade fall medan hundar med ett mer utdraget sjukdomsförlopp med tillstötande neurologiska symtom anses ha en mer avvaktande prognos. Vid journalgenomgång och uppföljning av hundarna i studien visades att en majoritet av hundarna i studien (73 procent) var friska och inte längre hade något behov av kortison!

Sammanfattning

Steroid-responsiv meningit-arterit (SRMA) är en vanlig form av meningit hos hund. Det är ett immunopatologiskt tillstånd där etiologin ännu inte är fullständigt känd.

Syftet med studien är att utifrån svenskt journalmaterial sammanställa information om sjukdomen. Uppföljning i de fall det var möjligt skedde med telefonsamtal med djurägarna.

15 hundar ingick i studien. Samtliga hundar har genomgått en neurologisk undersökning på universitetsdjursjukhuset, SLU och fått diagnosen SRMA ställd utifrån symtombild, prov från cerebrospinalvätskan som visar en neutrofil pleocytos samt ett snabbt svar på insatt kortisonbehandling.

Petit basset griffon vendéen visade en predisposition i studien. Symtom på meningit har uppmärksamats tidigare inom rasen och resultaten från denna studie indikerar att detta förfarande kan vara ett betydande problem.

Utöver symtom på meningit drabbades fyra av samtliga hundar av neurologiska symtom. Tre av dessa hade en blödning till CSF. Detta indikerar att neurologiska symtom kan orsakas av blödning till följd av arterit och kan uppstå sekundärt hos hund med meningit.

Fler än hälften av hundarna har haft minst ett återfall av SRMA men det finns även hundar i studien som varit symtomfria och klarat sig utan kortison i över tre år. Två av hundarna står på en underhållsdos av kortison (nov 2003) och riskerar återfall om medicinen sätts ut. Behandlingsresultaten överensstämmer med tidigare studier och visar att prognosen för tillfrisknande gynnas av en korrekt diagnos tidigt i sjukdomsförloppet, en individanpassad adekvat behandlingsregim och regelbunden uppföljning.

Summary

Steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA) is a common form of meningitis in dogs. The condition is immunopathological, but the etiology is not yet fully understood. The aim of this study was to compile facts about the disease from records of Swedish dogs. The owners were interviewed by telephone for follow up where it was possible.

15 dogs were included in the study. All of them were neurologically examined in the Small Animal Clinic at the Swedish University of Agricultural Sciences. Their diagnosis of SRMA was based on the results of complete general and neurological examination, CSF analysis with a marked pleocytosis and a fast therapeutic response to corticosteroids.

Petit basset griffon vendéen showed a predisposition in this study. Signs of meningitis have been observed within this breed earlier, and the results from this study indicate this still might be an important problem.

Four of the dogs in this study showed neurological deficiencies besides clinical signs of meningitis. Three of these dogs had a bleeding to the CSF. This implies that neurological signs can be caused by a bleeding due to an arteritis and therefore can affect a dog with meningitis.

More than half of the dogs had at least one relapse of SRMA. Some of the dogs in this study have not shown clinical signs and haven't had any need of corticosteroids for more than

three years after cessation of therapy. To avoid relapses, two of the dogs are still under therapy (nov 2003). The results of treatment were in agreement with previous reports. The prognosis is favoured by an early diagnosis, an individual adequate treatment protocol and a continual follow-up and evaluation.

Tack

Tack till min handledare Karin Hultin-Jäderlund för all hjälp, engagemang och uppmuntran i mitt examensarbete.

Tack till mina föräldrar, Ingmaj och Sylve Werholt. Det stöd jag känner från er betyder alltid väldigt mycket för mig och har varit speciellt värdefullt under utbildningens gång.

Referenser

- Brooks, P.N. 1984. Necrotizing vaculitis in a group of Beagles. *Laboratory Animal* 18, 285-290.
- Burns, J.C., Felsburg, P.J., Wilson, H., Rosen, F.S & Glickman, L.T. 1991. Canine pain syndrome is a model for the study of kawasaki disease. *Perspectives in Biology and Medicine* 35, 68-73.
- Cizinauskas, S., Jaggy, A. & Tipold, A. 2000. Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and the therapeutic results. *Journal of Small Animal Practice* 41, 295-301.
- Cohn, L.A. 1997. Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery* 12, 150-156.
- Egenvall, A., Hedhammar, Å.A. & Bjöersdorff, A.I. 1997. Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden. *Veterinary Record* 140, 222-226.
- Egenvall, A., Bonnet, B.N., Gunnarsson, A., Hedhammar, Å., Shoukri, M., Bornstein, S. & Artursson, K. 2000. Seroprevalence of granulocytic Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi sensu lato in Swedish dogs 1991-1994. *Scand S Infect Dis* 32, 19-25.
- Felsburg, P.J., Hogenesch, H., Somberg, R.L., Snyder, P.W. & Glickman, L.T. 1992. Immunologic abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome: A naturally occurring animal model of Kawasaki disease. *Clinical Immunology and Immunopathology* 65, 110-118.
- Hayes, T.J., Roberts, G.K.S. & Halliwell, W.H. 1989. An idiopathic febrile necrotizing arteritis syndrome in the dog: Beagle pain syndrome. *Toxicologic Pathology* 17, 129-137.
- Kälin, S., Arnold, P., Hagen, A., Lott-Stolz, G., Niederhauser, U. & Rush, P. 1987. Sterile eitrige Meningitis und generalisierte Vaskulitis, verursacht durch ein neues Medikament zur Nidationsverhütung beim Hund. *Schweizer Arch Tierheilk* 129, 335-342.
- Meric, S., Perman, V. & Hardy, R. 1985. Corticosteroid-responsive meningitis in ten dogs. *Journal of American Animal Hospital Association* 21, 677-684.
- Moore, P.M. & Cupps, T.R. 1983. Neurological complications of vasculitis. *Annals of Neurology* 14, 155-167.
- Mård, M. 1995. Nackstelhet hos PBGV. *BassetBladet* 1, 12-13.
- Poncelet, L. & Balligand, M. 1993. Steroid responsive meningitis in three boxer dogs. *Veterinary Record* 132, 361-362.
- Ruben, Z., Deslex, P., Nash, G., Redmond, N.L., Poncet, M. & Dodd, D. 1989. Spontaneous disseminated panarteritis in laboratory beagle dogs in a toxicity study: a possible genetic predilection. *Toxicologic Pathology* 17, 145-152.
- Scott-Moncrieff, J.C., Snyder, P.W., Glickman, L.T., Davis, E.L. & Felsburg, P.J. 1992. Systemic necrotizing vasculitis in nine young beagles. *Journal of American Animal Hospital Association* 201, 1553-1558.
- Snyder, P.W., Kazakos, E.A., Scott Moncrieff, J.C., Hogenesch, H., Carlton, W.W., Glickman, L.T. & Felsburg, P.J. 1995. Pathological features of naturally-occurring juvenile polyarteritis in beagle dogs. *Veterinary Pathology* 32, 337-345.
- Taylor, S.M. 1998. Encephalitis, Myelitis, and Meningitis. In: Nelson, R.W. & Couto, C. G. (Ed). *Small Animal Internal Medicine*. 2nd edition. 1008-1045. St. Louis, Missouri. Mosby.
- Tipold, A. & Jaggy, A. 1994. Steroid responsive meningitis-arteritis in dogs: Long-term study of 32 cases. *Journal of Small Animal Practice* 35, 311-316.
- Tipold, A., Moore, P., Zurbriggen, A. & Vandeveld, M. 1999. Lymphocyte Subset Distribution in Steroid Responsive Meningitis-Arteritis in Comparison to Different Canine Encephalitides. *Journal of Veterinary Medicine* 46, 75-85.
- Wheeler, S.J. & Sharp, N.J.H. 1994. Diagnostic aids. In: Wheeler, S.J. & Sharp, N. J. H (Ed). *Small animal spinal disorders diagnosis and surgery*. 1st edition. 34-56. Barcelona, Spain. Mosby-Wolfe.

