



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Sepsis och osteomyelit hos föl

Överlevnadsprognos och samband

Anna Malmgren

*Uppsala
2018*

Sepsis och osteomyelit hos föl

Överlevnadsprognos och samband

Sepsis and Osteomyelitis in Foals

Survival rate and correlation

Anna Malmgren

Handledare: *Eva Skiöldebrand, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU*

Examinator: *Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:60

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: föl, sepsis, osteomyelit, prognos, etiologi

Key words: foal, sepsis, osteomyelitis, prognosis, etiology

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Sepsis.....	4
<i>Nomenklatur</i>	4
<i>Etiologi</i>	4
<i>Patogenes</i>	5
<i>Symptom</i>	6
Skelett.....	6
<i>Anatomi</i>	6
<i>Ossifikation</i>	7
<i>Blodförsörjning</i>	7
Osteomyelit	8
<i>Etiologi</i>	8
<i>Patogenes</i>	9
Prognos.....	10
Diskussion	11
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Sepsis och osteomyelit är två allvarliga sjukdomar som kan drabba föl. Nyfödda föl är mottagliga för infektioner då de har ett outvecklat immunförsvar och befinner sig i en ny miljö. För att förhindra sjukdom är det av största vikt att fölet får i sig råmjölk av god kvalitet inom de första timmarna, eftersom *failure of passive transfer* (FPT) är den vanligaste orsaken till att föl drabbas av sepsis. FPT innebär att fölet har ett bristande förvärvat immunförsvar eftersom IgG antikroppar från stoets råmjölk ej tagits upp på ett optimalt sätt.

Vid sepsis ses en immunologisk överreaktion på infektion av patogena mikroorganismer vilket leder till en systemisk inflammation. Tillståndet är allvarligt och hör till de vanligaste sjukdoms- och dödsorsakerna hos föl. Idag är överlevnadsgraden för föl med sepsis 32-80%, jämfört med 25% på 1980-talet.

Osteomyelit innebär en inflammation i ben som involverar benmärg. Vanligast hos föl är hematogen osteomyelit, vilket innebär att patogena mikroorganismer som kan adherera till och har affinitet för ben, har spridits till benet via blod. Beroende på fölets ålder förekommer osteomyelit av S-, E-, P- och T-typ i varierande grad. Morfologin är baserad på osteomyelitens lokalisering i benet. S-typ innebär att ledkapselns innermembran är drabbat, vid E-typ ses inflammation i epifysens del av tillväxtbrosket. P-typ innebär istället osteomyelit i metafysens tillväxtbrosk och vid T-typ är ben i karpus eller tarsus drabbade. Lokaliseringen är starkt kopplat till ändrat blodflöde i benet. Hos unga föl finns det blodkärl i rörbenen som förbinder epifysens och metafysens tillväxtplatta, vilket gör att E-typ är vanligast i denna åldersgrupp. Hos äldre föl där dessa kärl har tillbakabildats är P-typ istället vanligare, då det dåliga blodflödet i metafysens loopar underlättar för bakterier att fästa in. *Enterobacteriaceae* (i Sverige framförallt *Escherichia coli*), *Streptococcus* och *Actinobacillus* hör till vanliga bakterier som isolerats från blodprov och benbiopsi från föl med sepsis och osteomyelit.

Överlevnadsprognosen för föl med sepsis och osteomyelit och ett eventuellt samband mellan dessa sjukdomar undersöks i denna litteraturstudie. Upp till 45% av föl med sepsis drabbas även av infektioner i rörelseapparaten i form av septisk artrit och/eller osteomyelit. Behandlingen som väntar är svår, lång och kostsam och utan garantier för överlevnad. Dessutom är det viktigt att behandlingen inleds i tid då risken att avlida ökar med sex gånger för varje dygn behandlingen försenas. Etiologi och utbredning av osteomyelit är också avgörande för prognosen.

SUMMARY

Sepsis and osteomyelitis are two serious diseases among foals. New born foals are sensitive to infections due to an undeveloped immune system in combination with exposure to a new environment. In order to prevent illness it is very important that the foal gets colostrum during its first hours as *failure of passive transfer* (FPT) is the most common cause of sepsis among foals. A foal with FPT has a compromised acquired immune system due to a non-optimal transfer of IgG antibodies from the mare's colostrum to the foal.

An immunologic overreaction on pathogenic microorganisms is seen in sepsis, which will lead to a systemic inflammation. The condition is serious and one of the most common cause to illness and death in foals. Today 32-80% of the foals with sepsis will survive, compared to 25% in the 1980s.

Osteomyelitis is an inflammation in bone that involves the bone marrow. Most common in foals is haematogenous osteomyelitis, which means that pathogenic microorganisms, with affinity for bone and ability to adhere to bone, will reach the bone from blood. Depending on the age of the foal different types of osteomyelitis occur (S-, E-, P- or T-type). The morphology is based on the localisation of osteomyelitis in the bone. In S-type the inflammation will occur in the synovial membrane, whereas in E-type the epiphyseal growth plate is affected. P-type osteomyelitis is seen in the metaphyseal part of growth plate and in T-type bones in carpus or tarsus are infected. The location of osteomyelitis is strongly correlated with the changing blood flow in the bone. Young foals have transvessels through the physis, therefore E-type is most common in this age group. In older foals these vessels have degenerated and the P-type will dominate. This is due to the low blood flow in the metaphysical loops that enables bacteria to attach. *Enterobacteriaceae* (mainly *Escherichia coli* in Sweden), *Streptococcus* and *Actinobacillus* are among the most common bacteria isolated in blood- and bone samples from foals with sepsis and osteomyelitis.

Survival in foals with sepsis and osteomyelitis and a possible correlation between the diseases are investigated in this literature study. As much as 45% of foals with sepsis will acquire orthopaedic infections as well (septic arthritis and/or osteomyelitis). The treatment is difficult, long-term and expensive, without guarantee for survival. Duration, propagation and etiology are crucial for survival. If the treatment is delayed by 24h the foal is six times more likely not to survive.

INLEDNING

Ett nyfött föl är mottagligt för infektioner (Trumble, 2005). Fölet har vid födseln ett outvecklat immunförsvar och behöver få i sig råmjölk med stoets IgG antikroppar för att få ett förvärvat immunförsvar (Orsini, 2011; Hardy, 2006; Sacher, 2005). Vid sepsis ses en immunologisk överreaktion på infektion orsakad av patogena mikroorganismer i blod. Inflammationen blir systemisk, tillståndet är allvarligt och den vanligaste sjukdoms- och dödsorsaken hos föl (Orsini, 2011; Sanchez, 2005). I Sverige orsakas sepsis vanligen av bakterierna *Escherichia coli*, *Actinobacillus* spp eller *Streptococcus* spp (Wright *et al.*, 2017; SVA, 2011; Gröndahl, 1998).

Upp till 45% av fölen med sepsis drabbas även av infektioner i rörelseapparaten (Neil *et al.*, 2010). Osteomyelit innebär en inflammation i ben som involverar benmärgen (Goodrich, 2006). Hos föl är hematogen spridning av patogena mikroorganismer till ben vanligast. Bakterier som ofta orsakar osteomyelit är de samma som de som orsakar sepsis (Zachary, 2017; Neil *et al.*, 2010; Wesley Sutter & Bertone, 2007; Goodrich, 2006). Benets blodförsörjning spelar stor roll i patogenesen för hematogen osteomyelit (Wesley Sutter & Bertone, 2007; Trumble, 2005; Firth & Goedegebuure, 1998; Firth & Poulos, 1993).

Överlevnadsgraden hos föl med sepsis har ökat och är idag 32-80% jämfört med 25% på 1980-talet (Orsini, 2011; Sanchez, 2005). För föl med sepsis som utvecklat osteomyelit eller septisk artrit väntar en lång, svår och kostsam behandling. Trots behandling är situationen livshotande (Sanchez, 2005). Denna litteraturstudie undersöker frågeställningen: Hur ser överlevnadsprognosen ut för föl med sepsis och osteomyelit, finns något samband mellan sjukdomarna?

MATERIAL OCH METODER

Till denna litteraturstudie har sökmotorerna Web of Science, PubMed och Google Scholar används för att finna relevanta artiklar. Sökningar på olika kombinationer av följande ord har gjorts; (osteomyelit* OR bone infection) AND (foal* OR filly) AND (sepsis) AND (prognos*). I vissa sökningar har osteomyelit, sepsis och/eller prognos uteslutits för att hitta mer specifika artiklar inom de olika områdena. Referenser från funna artiklar har i en del fall använts. Böcker från grundkurser på veterinärprogrammet vid Sveriges Lantbruksuniversitet har använts framförallt till bakgrundsinformation.

LITTERATURÖVERSIKT

Sepsis

Nomenklatur

Sepsis är ett systemiskt inflammationssvar (SIRS) orsakat av en infektion (Roy, 2004). SIRS är en systemisk inflammation där minst två av följande symptom ses, värdena gäller för föl; hyper- eller hypotermi (rektaltemperatur $>39.2^{\circ}\text{C}$ eller $<37.2^{\circ}\text{C}$), takykardi (>120 slag/min), takypné eller hypokapni (>30 andetag/min eller $\text{CO}_2 <32\text{mm Hg}$) och leukopeni, leukocytos eller ökat antal cirkulerande omogna neutrofiler (Roy, 2004; McKenzie & Furr, 2001). Svår sepsis är när symptomen förvärras samt när organsvikt, lågt blodtryck eller hypoperfusion ses. Septisk chock är när det låga blodtrycket till följd av svår sepsis kvarstår trots vätsketerapi. En allvarlig systemisk inflammation kan leda till multipel organsvikt, MODS (Roy, 2004; McKenzie & Furr, 2001).

Etiologi

Vid sepsis överreagerar immunförsvaret på en infektion vilket orsakar en systemisk inflammation. Längre har sepsis kopplats till en systemisk inflammation i kroppen till följd av patologiska mikroorganismer eller dess toxiner cirkulerande i blod. Den patologiska mikroorganismen som orsakat sepsis har varit starkt associerad med gramnegativa bakterier. Idag vet man att även grampositiva bakterier, virus, svamp och trauma kan leda till liknande symptom (Sanchez, 2015; McKenzie & Furr, 2001). Sepsis kan därför utvecklas utan bakteriemi, och bakteriemi behöver ej leda till sepsis (Orsini, 2011).

Hos unga föl är sepsis med bakteriell etiologi utan någon detekterbar primärkälla till infektion vanligast. Andra ofta förekommande orsaker är infektiös enterit och lunginflammation orsakad av bakterie (Roy, 2004).

Predisponerande faktorer

På grund av ett outvecklat immunförsvaret i kombination med exponering för ny miljö är ett nyfött föl särskilt mottagligt för infektioner (Trumble, 2005). Vanliga inkörsportar där infektiösa mikroorganismer kan få fäste och spridas i kroppen är navelsträngen, mag-tarmkanalen och respirationsorganen (Bain, 2011; Sanchez, 2005). Prematura föl, föl som upplevt en svår förlossning, tvillingar samt föl med *failure of passiv transfer* (FPT) är extra mottagliga för infektion (Gröndahl, 1998).

Den vanligaste orsaken till sepsis hos föl är FPT, det vill säga att det förvärvade immunförsvaret (IgG-antikroppar) fölet ska få genom stoets råmjölk ej överförts korrekt (Orsini, 2011; Hardy, 2006; Sanchez, 2005). Det kan bero på att fölet inte fått i sig tillräckligt med råmjölk, att kvalitén varit dålig eller att första digivningen skett för sent. Efter 12h kan antikropparna från råmjölken inte längre tas upp via fölets tarm (SVA, 2011; Sanchez, 2005).

Maternella omständigheter kan öka risken för att fölet ska utveckla sepsis. En försvårad förlossning, placentit och annan sjukdom hos stoet gör fölet utsatt. Placentit leder ofta till prematur födsel och bakterier överförs då till fölet redan i livmodern (Sanchez, 2005).

Agens

Typ av infektiösa mikroorganismer i blodprov från föl med sepsis varierar beroende på geografiskt område och fölets ålder. Svampinfektioner förekommer (Sanchez 2005), men i denna litteraturstudie läggs fokus på bakterier.

I Sverige är *Escherichia coli*, *Actinobacillus* spp. och *Streptococcus* spp. de vanligaste bakterierna påvisade hos föl med sepsis (Wright *et al.*, 2017; SVA, 2011; Gröndahl, 1998). *Klebsiella* och *Pseudomonas* har också detekterats och hos föl äldre än fyra veckor förekommer *Rhodococcus equi* (Gröndahl, 1998). Utomlands förekommer sepsis orsakat av *Salmonella*, men det är mycket sällsynt i Sverige (Hardy, 2006; Sanchez, 2005; McKenzie & Furr, 2001; Gröndahl, 1998).

Patogenes

Sepsis är ett allvarligt tillstånd och den vanligaste sjukdoms- och dödsorsaken hos föl (Orsini, 2011; Sanchez, 2005). Sjukdomsförloppet går snabbt, utvecklas det till septisk chock dör ofta fölet trots behandling (McKenzie & Furr, 2001). Eftersom gramnegativa bakterier, till exempel *E.coli*, är den vanligaste orsaken till sepsis hos föl kan läget snabbt bli mycket allvarligt då dessa bakterier producerar endotoxiner vilka hästar är mycket känsliga emot (Sanchez, 2005; Roy, 2004).

Sekundärt kan sepsis hos föl orsaka lunginflammation (28-50%), dels hematogent spridd men kan också bero på aspiration av mjölk. Andra följsjukdomar till sepsis är diarré (framför allt vid sepsis orskad av *Actinobacillus*), septisk artrit (26-33%), osteomyelit (11-12%) eller meningit (Sanchez 2005). Hos föl med sepsis kan infektioner som drabbar rörelseapparaten ses i upp till 45% av fallen (Neil *et al.*, 2010).

Inflammation

Normalt ger infektion ett lokalt pro-inflammatoriskt svar som följs av ett anti-inflammatoriskt för att återställa homeostasen, det vill säga läka infektionen. Vid sepsis överreagerar immunsvaret och inflammationen sprids systemiskt (Roy, 2004).

Inflammationen som uppstår vid sepsis kan induceras av lipopolysackarider (LPS) på gramnegativa bakterier eller liknande strukturer på grampositiva bakteriers peptidoglykanlager i cellväggen. Proteinerna på bakteriens yta kommer aktivera komplementsystemet (C3a och C5a), TLR4-signalvägen och Hageman-faktor (faktor 7 i koagulationssystemet). Aktivering av dessa system leder till en rad reaktioner i kroppen som stimulerar inflammation och aktiverar koagulationssystemet eftersom bradykinin, PAF och cytokiner (IL-1, TNF) aktiveras. PAF frisätts från leukocyter och leder till koagulering och ökad kärlpermeabilitet. TNF frisätts från aktiverade makrofager och aktiverar i sin tur neutrofiler och endotelceller (Zachary, 2017). IL-1 och TNF kommer även bidra till vasodilation genom att stimulera produktion av salpetersyra. Dessutom främjar de produktion av andra cytokiner, COX-2 samt neutrofiladhesion och -migration (Roy, 2004). Cytokinerna, vasoaktiva aminer och endotelskador orsakade av den systemiska inflammationen leder till cirkulationsstörningar och läckage av plasma och leukocyter från kärl (Zachary, 2017).

Påverkan på koagulationssystemet kan leda till tromber i stora kärl, till exempel i *vena Jugularis* i anslutning till en eventuell venkateter (Sanchez, 2015; Roy, 2004).

Symptom

I ett tidigt stadie av sepsis ses inga specifika eller markanta förändringar på fölet, vilket gör det svårupptäckt. Tillståndet kan snabbt förvärras och bli livshotande. Fölet ligger ner mycket, blir slött och diar sämre. Öron och extremiteter är ofta kalla (Roy, 2004). I övrigt kan kroppstemperaturen vara normal, förhöjd eller sänkt. Hjärt- och andningsfrekvens kan vara något förhöjd. Munslemhinnan är först hyperemisk för att i senare stadie bli cyanotisk (vid septisk chock). Fölet kan även drabbas av magbesvär såsom diarré, kolik och uppsvälld buk. Om ett föl vid två till tre dagars ålder drabbas av diarré ska man alltid misstänka sepsis (Sanchez, 2005; Gröndahl, 1998).

Skelett

Skelettet ger stöd och skydd för mjuka organ i kroppen. Det fungerar även som hävarm till muskler, vilket möjliggör rörelse. Utöver detta är skelettet sekundärt en viktig reservoar för kalcium- och fosforjoner, och kan på så sätt bidra till att upprätthålla mineralbalans i kroppen (Dycé *et al.*, 2010).

Benvävnad består av matrix och celler. Ca 40% av benet byggs upp av organiska föreningar, i huvudsak kollagena typ-1 fibrer (Zachary, 2017; Sjaastad *et al.*, 2010). De kollagena fibrerna tillsammans med proteiner, mineraler och vatten bildar matrix och ger benet hållfasthet mot drag- och tryckkraft. Den cellulära delen av skelettet består av osteoblaster, osteocyter och osteoklaster (Sjaastad *et al.*, 2010).

Bencellerna härrör från mesenkymala stamceller. Omogna osteoprogenitorceller differentierar till osteoblaster (Liebich *et al.*, 2014). Benuppbyggnad sker av osteoblaster som producerar kollagen och proteiner för att bilda matrix. När ben har mineraliserats och bildat osteoider mognar osteoblaster till osteocyter. Osteocyterna finns i kanaler i benvävnad och har långa cytoplasmatiska armar som möjliggör kommunikation med andra celler. Bensedbrytning sköts av osteoklaster som bildats från fagocyterande monocyter (Zachary, 2017; Dycé *et al.*, 2010).

Anatomi

Många typer av ben, uppdelade utifrån morfologi, bygger upp skelettet. Rörben är cylinderformade och återfinns i extremiteter. Sesamoidben är små ben i närhet av leder. I skallen och i käken finns platta ben. Ben som ej passar in i någon av dessa faller under en egen kategori och kallas oregelbundna ben, hit hör exempelvis kotorna i ryggraden (Dycé *et al.*, 2010).

Rörben

Skaftet på det cylinderformade rörbenet kallas diafys och de kulformade ändarna epifyser. Mellan diafysen och epifysen finns metafysen. Hos unga individer finns mellan epifysen och metafysen en tillväxtplatta av brosk som gradvis förbenas. Rörbenet är uppbyggt av kompakt

ben, spongiöst ben och benmärg (Firth, 2011; Dycé *et al.*, 2010). Utsidan av benet är täckt av periosteum vilket är en vaskulariserad och innerverad bindvävshinna (Liebich *et al.*, 2014).

Kompakt ben omringar rörbenens yta och är kraftigast i mitten på diafysen. Det kompakta benet är uppbyggt av ett system av osteoner. Varje osteon består av parallella lameller av osteocyter och kollagena fibrer och en central kanal, i vilken blod- och nervkärl löper (Dycé *et al.*, 2010).

Spongiöst ben återfinns i den proximala och den distala epifysen på rörbenet (Liebich *et al.*, 2014). Den här typen av ben är uppbyggt av en oregelbunden sammanflätning av ben och hålrum. Spongiöst ben saknar förmåga att stå emot tryckkraft, dock ger hålrummen i strukturen en viss elasticitet som agerar stötdämpare vid dragkraft. Hålrummen i det spongiösa benet är till viss del fyllda av benmärg och blodkärl (Dycé *et al.*, 2010).

Inuti rörbenet finns mörghålan. Hos föl är denna fylld av vaskulariserad röd benmärg som producerar röda blodkroppar. Allt eftersom fölet blir äldre kommer den röda benmärgen ersättas av gul benmärg bestående av fettväv (Dycé *et al.*, 2010). I epifysen kommer dock den röda benmärgen finnas kvar (Sjaastad *et al.*, 2010).

Ossifikation

Ossifikation är bildandet av ben. Denna process kan ske direkt eller indirekt (Sjaastad *et al.*, 2010).

Intramembranös

Den direkta intramembranösa benbildningen sker från fibrös bindväv. Osteoblaster differentierar från fibroblaster och bildar osteoider av kollagen och matrixprotein. Osteoiden mineraliseras av kalcium och fosfor och omvandlas då till ben. Osteoblaster som fångas i benvävnaden omvandlas till osteocyter (Sjaastad *et al.*, 2010). På detta sätt bildas platta ben och benkragen på rörbenens diafys.

Endokondral

Endokondral benbildning sker indirekt från broskmodell som gradvis ersätts av benvävnad. Beroende på typ av ben ser stegen för bildandet av ben från brosk olika ut (Dycé *et al.*, 2010). Rörbens endokondrala ossifikation utgår från ett primärt ossifikationscentrum i diafysens mitt från vilken benbildningen sprids ut mot den proximala och distala epifysen. Omkring födseln bildas sekundära ossifikationscentra i de båda epifyserna. Härifrån kommer brosk att omvandlas till ben mot diafysen. Så småningom kommer benbildandet utgående från det primära respektive de sekundära ossifikationscentrumen slås ihop (Sjaastad *et al.*, 2010).

För att skydda benet från skador vid kontakt med andra ben kvarstår brosk i tillväxtplattorna i rörben samt i delar som ingår i leder. Brosket i tillväxtplattorna kommer gradvis ossificeras när fölet blir äldre och benet växer på längden (Sjaastad *et al.*, 2010).

Blodförsörjning

Blodförsörjningen till ben är riklig, 5-10% av hjärtminutvolymen går till skelettet (Dycé *et al.*, 2010). Rörben nås av olika artärer i diafysen, metafysen, epifysen och periosteum. Störst är

diafysartären som når benet via foramen nutrient, lokaliserad i mitten på benets diafys. När diafysartären når mörghålan förgrenas den i en proximal och en distal artär, som sedan förgrenas vidare till allt mindre kärl ut i epifyserna (Zachary, 2017). De minsta kärlen försörjer sinusoider i mörgen och centralkanalerna i osteoner i det kompakta benet med blod (Dycé *et al.*, 2010).

Benets metafys är blodförsörjda även via proximala respektive distala metafysartären. När metafysens artär når mörghålan kommer det ske anastomos mellan den och diafysartärens förgreningar lokaliserade där. Detta försäkras en riklig blodförsörjning till benets metafys. Artärerna till periostet är små och tillräckliga för att förse delar av yttre cortex med blod, resten fås från diafysartären och dess anastomotiska grenar. På grund av ett högre tryck i mörgens kärl jämfört med kärl i periostet kommer blodgenomströmningen i benet vara god, då blodet centrifugeras (Zachary, 2017).

Hos föl är även tillväxtbrosket blodförsörjt. Metafysens sida nås av blod via förgreningar från metafysartären och diafysartären medan epifyssidan förses av epifysartärer. När metafysartärerna närmar sig tillväxtplattan kommer de göra tvära loopar. Detta gör att blodflödet bromsas (Trumble, 2005; Firth & Poulos, 1993) vilket gör det möjligt för eventuella bakterier i blodet att fästa in (Zachary, 2017; Hardy, 2006). Kapillärerna har dessutom fenestrerat endotel (porer) vilket gör att bakterierna som fäst in kan nå mörgen (Cesarini *et al.*, 2011). Detta innebär en risk för osteomyelit (Zachary, 2017; Firth, 2011).

Unga föl har blodkärl som förbinder tillväxtbroskets epifysala del med den metafysala (Hardy, 2006). Dessa kärl tillbakabildas gradvis allt eftersom tillväxtbrosket förbenas. Vid 70 dagars ålder finns väldigt få av kärlen kvar, och epifysen och metafysens blodförsörjning är från och med då åtskilda (Wright *et al.*, 2017).

Osteomyelit

Osteomyelit innebär en inflammation i ben som involverar benmärg (Goodrich, 2006).

Etiologi

Inflammationen uppstår när infektiösa mikroorganismer når benet (Zachary, 2017). Hos föl sker detta oftast hematogent (Zachary, 2017; Neil *et al.*, 2010; Wesley Sutter & Bertone, 2007). Andra orsaker till osteomyelit är trauma; mikroorganismer når då benet via sår eller fraktur, eller iatrogen - ofta sekundärt till kirurgi (Goodrich, 2006). Ett föl med osteomyelit haltar ofta och det drabbade området är svullet, varmt och ömt och i benet ses varbildning (Wesley Sutter & Bertone, 2007).

Predisponerande faktorer

Riskfaktorer för att fölet drabbas av osteomyelit är liknande de som tidigare nämnts som risker för sepsis, däribland brist på råmjölk, prematur födsel, bristande hygien, navel-, gastrointestinal- eller respiratorisk infektion (Glass & Watts, 2017; Franzén, 1998). Ett föl kan drabbas av osteomyelit sekundärt till följd av septisk artrit. I dessa fall har ledbrosket förstörts av synoviten vilket gör att det subkondrala benet kan infekteras (Franzén, 1998). Hos föl med sepsis kan infektioner som drabbar rörelseapparaten ses i upp till 45 % (Neil *et al.*, 2010).

Bristande blodförsörjning till benet, till exempel där kärl går i loopar, predisponerar eftersom det underlättar för bakterier att fästa in (Hardy, 2006).

Agens

Hematogen osteomyelit hos föl kan orsakas av bakterier, virus, svamp och protozoer (Zachary, 2017). I denna litteraturstudie läggs fokus på bakterier. För att orsaka osteomyelit måste bakterien ha affinitet för, samt kunna adherera till, benvävnad (Goodrich, 2006). Flest fall av hematogen osteomyelit orsakas av bakterier från gruppen *Enterobacteriaceae* (Wesley Sutter & Bertone, 2007; Goodrich, 2006), där *E.coli* är vanligast (Neil *et al.*, 2010; Firth & Goedebeuere, 1988), men även *Salmonella* förekommer. Andra bakterier som förekommer är *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Actionobacillus*, *Klebsiella* och *Rhodococcus equi* (Barceló Oliver *et al.*, 2017; Glass & Watts, 2017; Wright *et al.*, 2017; Hardy, 2006; Franzén, 1998). I en fallstudie från 2011 sågs *E.coli* och *S.aureus* hos två av tre föl med osteomyelit (Cesarini *et al.*, 2011).

Patogenes

Eftersom hematogen osteomyelit är vanligast hos föl spelar benets blodförsörjning stor roll i patogenesen. Kärnen som förbinder tillväxtplattans epifysala och metafysala blodförsörjning är tydligt kopplade till osteomyelitens lokalisering eftersom det möjliggör att infektionen kan korska plattan (Wesley Sutter & Bertone, 2007; Firth & Goedebeuere, 1998). Vid 7-10 dagars ålder sluts de förbindande blodkärlen (Hardy, 2006) och när fölet är omkring 45 dagar är kärnen helt tillbakabildade (Wesley Sutter & Bertone, 2007).

Hos unga föl (<3 veckor) är osteomyelit vanligast i det subkondrala benet på epifysen, medan det hos äldre (>3veckor) är vanligare kring metafysens loop (Glass & Watts, 2017; Wright *et al.*, 2017; Cesarini *et al.*, 2011; Hardy, 2006). Det är vanligare att se utbredd osteomyelit med flera lokaliseringer hos unga föl. Hos äldre är inflammationen oftast lokaliserad till en punkt (Neil *et al.*, 2010). Ålder spelar också in i vilka ben som drabbas. Proximala falanger, patella, ilium, scapula, tarsal- och karpalben drabbas hos föl yngre än 30 dagar. Hos äldre ses osteomyelit istället framförallt i tuber calcaneus och humerus (Neil *et al.*, 2010).

Osteomyelit benämns utifrån var i benet inflammationen är belägen och kan vara av E-typ, T-typ och P-typ, eller en kombination av dessa (Bain, 2011). Som tidigare nämnts beror lokaliseringen mycket på fölets ålder, se Tabell 1. Osteomyelit finns även av S-typ vilket syftar på inflammation i ledkapselns innermembran snarare än i benet och ses ofta hos föl från 12 timmars till 30 dagars ålder (Wright *et al.*, 2017). E-typ innebär osteomyelit lokaliserad till epifysens tillväxtzon, i övergången mellan subkondralt ben och ledbrosk (Glass & Watts, 2017; Franzén, 1998). Vid P-typ är osteomyeliten lokaliserad till tillväxtplattan på metafysens sida (Hardy, 2006), i dessa fall är nästan alltid även intilliggande brosk påverkat, enligt en studie med 18 föl (Firth & Goedebeuere, 1988). Sannolikheten för fullständigt tillfrisknande är störst vid osteomyelit av P-typ (Neil *et al.*, 2010). Hos prematura föl kan T-typ förekomma, här ses osteomyelit i karpus eller tarsus. Benen som drabbats av inflammation kollapsar, vilket därmed ger en felvinklad och förstörd led (Glass & Watts, 2017; Hardy, 2006; Franzén, 1998).

Vid osteomyelit belägen i distala femur eller proximala humerus är nästan alltid intilliggande leder inblandade. I andra fall, till exempel när distala radius är drabbad, är leden oftast frisk (Glass & Watts, 2017).

Tabell 1. Lokalisering av osteomyelit i ben beroende på fölets ålder (Glass & Watts, 2017; Wright et al 2017; Neil et al., 2010; Franzén, 1998)

Ålder	Typ	Drabbade ben
Nyfödd	T	Karpus, tarsus
~2 veckor	E	Femur, distala tibia
1 vecka – 4 månader	P	Femur, tibia, radius, metakarpalben

Prognos

Infektioner är den huvudsakliga orsaken till sjukdom och död hos nyfödda föl, trots förebyggande åtgärder och behandling. Överlevnadsgraden hos föl med sepsis har ökat och är idag 32-80% jämfört med 25% på 1980-talet (Orsini, 2011; Sanchez, 2005). Allvarligt sjuka föl med till exempel diarré eller lunginflammation som ej utvecklar sepsis har en överlevnadsgrad på 75-95% (Orsini, 2011). För septiska föl som utvecklar osteomyelit eller septisk artrit väntar en lång, svår och kostsam behandling. Trots behandling är situationen livshotande (Sanchez, 2005). Avgörande för prognosen är sjukdomens duration, spridning och etiologi (Hardy, 2006). I en del studier har man sett att även fölets ålder spelar in, men durationen väger över som mest betydande för fölets eventuella tillfrisknande. Om behandlingen försenas med ett dygn löper fölet sex gånger större risk att inte överleva (Gayle et al., 1998).

Som nämnts ovan misslyckas ofta behandlingen om osteomyelit upptäcks sent (Bain, 2011; Wesley Sutter & Bertone, 2007). När hälsa ses på föl misstänker djurägaren i många fall en traumatisk orsak, till exempel att stoet skulle ha trampat på fölet. Om orsaken det faktiskt är osteomyelit kan det dröja så pass länge innan korrekt behandling sätts in att fölet ej går att rädda (Gröndahl, 1998). Diagnos av osteomyelit görs idag med röntgen. Det tar omkring 10-20 dagar innan benförändringar ses på röntgenbilder vilket försenar eventuell diagnos och behandling (Cesarini et al., 2011; Wesley Sutter & Bertone, 2007).

I en studie gjord på 108 föl överlevde 81 % av fölen som hade infektion lokaliserat till endast ett ben och för övrigt var friska (Glass & Watts, 2017). I samma studie såg man att chansen att överleva försämras hos föl drabbade av sepsis där ben- och/eller ledpåverkan ses, jämfört med föl som endast har sepsis eller infekterade ben eller leder (Neil et al., 2010). Sämst prognos ses i de fall där både epifysen och metafysen är drabbade av osteomyelit (E+P-typ) (Neil et al., 2010).

Vid infektion orsakad av gramnegativa bakterier ses en högre dödlighet än vid grampositiva infektioner. I de fall där flera agens setts i blodprov förutspås en förlängd sjukhusvistelse, men ingen påverkan på överlevnadsgrad (Sanchez, 2005).

DISKUSSION

I princip samma agens förekommer i etiologin för både sepsis och osteomyelit (Barceló Oliver *et al.*, 2017; Glass & Watts, 2017; Wright *et al.*, 2017; SVA, 2011; Hardy, 2006; Franzén, 1998; Gröndahl, 1998). Ofta isoleras samma bakterier från blodprov och benbiopsi hos septiska föl som vid osteomyelit (Trumble, 2005). Detta är föga förvånande då föl oftast drabbas av hematogen osteomyelit, bakterier i blod är de som även når benet. Hos septiska föl är osteomyelit eller septisk artrit den näst vanligaste komplikationen (Trumble, 2005) och ses i upp till 45% av fallen (Neil *et al.*, 2010). Hematogen osteomyelit kan utvecklas utan föregående sepsis, det räcker med bakteriemi eller motsvarande för andra mikroorganismer.

Överlevnadsgraden för föl med sepsis varierar från 32-72% (Sanchez, 2005) och 60-80% (Orsini, 2011). Det är stora skillnader och spridningen beror antagligen på att siffrorna är baserade på resultat från många olika studier med varierande antal föl gjorda över spridda tidsperioder av flera personer och på olika platser. Sepsis med samtida osteomyelit ger en försämrad prognos (Neil *et al.*, 2010; Trumble, 2005). Idag finns tyvärr endast få och små studier gjorda på prognos för föl med sepsis och osteomyelit. Man vet att många faktorer spelar in och att tidig upptäckt av sjukdomarna är av vikt för tillfrisknande (Wesley Sutter & Bertone, 2007). På grund av den långa, osäkra och kostsamma behandlingen väljer en del att avliva fölen om behandlingen inte direkt ger önskad effekt, vilket försvårar studier på faktisk överlevnad (Orsini, 2011).

Till föl med sepsis som utvecklar osteomyelit ges initialt bredspektrumantibiotika, som riktas efter provsvar från blodprov och benbiopsi (Sanchez, 2005). Den systemiska antibiotikabehandlingen har sällan god effekt (Goodrich, 2006), utan måste kompletteras med lokal behandling av osteomyeliten genom kirurgi, dränage och lokal tillförsel av antibiotika (Wesley Sutter & Bertone, 2007). Det är stora insatser och resurser som sätts in för att rädda fölen. Studier på det faktiska utfallet efterlyses.

Vikten av tidig diagnos och påbörjad behandling har betonats som avgörande för en god prognos. Att osteomyelit idag diagnostiseras med röntgen försvårar att tidigt kunna ställa diagnos då benförändringar ses på röntgenbilder först omkring 10-20 dagar efter infektion (Cesarini *et al.*, 2011; Wesley Sutter & Bertone, 2007) vilket försenar diagnos och därmed behandling. På humansidan används även datortomografi, scint och MR-röntgen vilket möjliggör tidigare detektion av benförändringar (Trumble, 2005). Om dessa kostsamma resurser läggs på fölen kan osteomyelit diagnostiseras tidigare och behandling kan sättas in i ett tidigare skede, vilket borde leda till en bättre prognos.

Slutligen kan konstateras att ett tydligt samband finns mellan sepsis och osteomyelit hos föl. Prognosen varierar, framför allt med duration. Ytterligare studier angående prognos för föl med sepsis och osteomyelit efterlyses. Intressant vore att se hur etiologin påverkar utfallet, idag finns till exempel studier på att gramnegativa bakterier, och i synnerhet Salmonella ger en sämre prognos (Firth, 2011; Sanchez, 2005).

LITTERATURFÖRTECKNING

- Barceló Oliver, F., Russell, T.M., Uprichard, K.L., Neil, K.M. & Pollock, P.J. (2017). Treatment of septic arthritis of the coxofmoral joint in 12 foals. *Veterinary Surgery*, 46: 530-538
- Cesarini, C., Macieira, S., Girard, C., Drolet, R., d'Anjou, M.A. & Jean, D. (2011). Costochondral junction osteomyelitis in 3 septic foals. *The Canadian Veterinary Journal*, 52: 772-777
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*, 4. uppl. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 12-15
- Fairfield, T.B. (2011). Infectious Arthritis and Osteomyelitis. I: McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (red), *Equine Reproduction, 2nd Edition*. West Sussex, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd, 433-440.
- Firth, E.C. (2011). Fetal Ossification and Normal Joint Development. I: McKinnon, A.O., Squires, E.L., Vaala, W.E. & Varner, D.D. (red), *Equine Reproduction, 2nd Edition*. West Sussex, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd, 457-462.
- Firth, E.C. & Goedegebuure, S.A. (1988). The site of focal osteomyelitis lesions in foals. *The Veterinary Quarterly*, 10, No2: 99-108
- Firth, E.C. & Poulos, P.W. (1993). Vascular characteristics of the cartilage and subchondral bone of the distal radial epiphysis of the young foal. *New Zealand Veterinary Journal*, 41: 73-77
- Firth, E.C., Dik, K.J., Goedegebuure, S.A., Hagens, F.M., Verberne, L.R.M., Merkens, H.W. & Kersjes, A.W. (1980). Polyarthritis and Bone Infection in Foals. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe B*, 27: 102-124
- Franzén, F. (1998). Septisk artrit och osteomyelit hos föl. *Svensk Veterinärtidning*, 50, No8-9: 19-23
- Gayle, J.M., Cohen, N.D. & Chaffin, M.K. (1998). Factor associated with survival in septicemic foals: 65 cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12: 140-146
- Glass, K. & Watts, A.E. (2017). Septic Arthritis, Physitis and Osteomyelitis in Foals. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 33: 299-314
- Goodrich, L.R. (2006). Osteomyelitis in Horses. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 22: 389-417
- Gröndahl, Gittan (1998). Intensivvård av nyfödda septiska och prematura föl. *Svensk Veterinärtidning*, 50, No8-9: 11-18
- Hardy, J. (2006). Etiology, Diagnosis and Treatment of Septic Arthritis, Osteitis and Osteomyelitis in Foals. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 5: 309-317
- Liebich, H.G., Forstenpointner, G., Pérez, W. & König, H.E. (2014). Locomotor apparatus (apparatus locomotorius). I: König, H.E, Bragulla, H. & Posterer, E. (red), *Veterinary anatomy of domestic mammals*, 6. uppl. New York: Schattauer, 8-29
- McKenzie, H.C. & Furr, M.O. (2001). Equine Neonatal Sepsis: The Pathophysiology of Severe Inflammation and Infection. *Compendium on Continuing Education for Practising Veterinarian: Equine Edition*, 23, No7: 661-672
- Neil, K.M., Axon, J.E., Begg, A.P., Todhunter, P.G., Adams, P.L., Fine, A.E. & Adkins, A.R. (2010). Retrospective study of 108 foals with septic osteomyelitis. *Australian Veterinary Journal*, 88, No1-2: 4-12
- Orsini, J.A. (2011). A Fresh Look at the Process of Arriving at a Clinical Prognosis. Part 3: Neonatal Illness. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31: 434-446

- Roy, M.F. (2004). Sepsis in adults and foals. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 20: 41-61
- Sanchez, L.C. (2005). Equine Neonatal Sepsis. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 21: 273-293
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt (2017-03-28). *Nyfödda sjuka föl*.
<http://www.sva.se/djurhalsa/hast/nyfodda-sjuka-fol-hast> [2018-03-02]
- Trumble, T.N. (2005). Orthopedic Disorders in Neonatal Foals. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 21: 357-385
- Wesley Sutter, W. & Bertone, A.L. (2007). Infections of Muscle, Joint, and Bone. I: Sellon, D.C. & Long, M.T. (red), *Equine Infectious Diseases*. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 58-70
- Wright, L., Ekström, C.T., Kristoffersen, M., Todhunter. & Lindegaard, C. (2017). Haematogenous septic arthritis in foals: Short- and long-term outcome and analysis of factors affecting prognosis. *Equine Veterinary Education*, 29: 328-336
- Zachary, J.F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6. uppl. Illinois: Elsevier, 70-72, 120-121, 954-960