



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hundens parvovirus - patologi och riskfaktorer

Maija Cederwall

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 17
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hundens parvovirus – patologi och riskfaktorer

Canine Parvovirus – pathology and risk factors

Majja Cederwall

Handledare:

Karin Olofsson, SLU, Institutionen biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 17
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: hund, parvovirus, CPV-2, enterit, patologi, riskfaktorer

Key words: dog, canine, parvovirus, CPV-2, enteritis, pathology, risk factors

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Normal anatomi	4
<i>Tarmslemhinnan.....</i>	<i>4</i>
<i>Lymfknutor.....</i>	<i>4</i>
Hundens parvovirus.....	4
<i>Patogenes</i>	<i>4</i>
<i>Virusutsöndring.....</i>	<i>5</i>
<i>Antikroppssvar</i>	<i>5</i>
<i>Virusisolering och immunfluorescens</i>	<i>5</i>
Parvoviral enterit.....	6
<i>Klinisk data</i>	<i>6</i>
<i>Hematologiska förändringar</i>	<i>6</i>
<i>Makroskopiska förändringar.....</i>	<i>6</i>
<i>Mikroskopiska förändringar</i>	<i>7</i>
<i>Alimentära systemet.....</i>	<i>7</i>
<i>Lymfoid vävnad och mjälte.....</i>	<i>8</i>
<i>Thymus.....</i>	<i>8</i>
<i>Benmärgen</i>	<i>8</i>
Myokardit och neuropati.....	9
Faktorer för att utveckla klinisk/allvarlig sjukdom.....	9
<i>Mitosaktivitet</i>	<i>9</i>
<i>Ålder</i>	<i>10</i>
<i>Ras och kön</i>	<i>10</i>
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING.....	13

SAMMANFATTNING

Hundens parvovirus typ 2 (CPV-2) kan hos hund ge upphov till enterit eller i ovanliga fall en myokardit. När CPV-2 först upptäcktes visade det sig vara väldigt smittsamt och orsakade ett stort antal dödsfall i hundpopulationen. Parvovirus kan drabba både vuxna hundar och valpar, men valpar är värst drabbade. Viruset, som först var kopplat till en hög dödlighet, visades i senare studier ge upphov till främst subkliniska infektioner. Eftersom vissa kennlar hade en högre mortalitet än andra tros det finnas riskfaktorer för att utveckla allvarlig klinisk sjukdom. Parvovirus är beroende av delande celler för att kunna replikera sig och angriper främst lymfknotor och tarmens kryptepitel. Hur kraftiga skador hunden får varierar mellan individer och beror till stor del på hur snabbt hunden utvecklar antikroppar. Parvovirusets skadliga påverkan på lymfknotor ger upphov till en lymfopeni hos de flesta hundar som drabbas av viruset. Om valpar blir smittade *in utero* eller innan de är åtta veckor gamla kan de utveckla myokardit. I sällsynta fall har neurologiska skador uppmärksammats hos parvovirusinfekterade hundar, men inga virusantigen har påvisats i hjärnvävnaden och skadorna tros inte bero på en direkt effekt av parvoviruset. Eftersom parvovirus är beroende av delande celler påverkar mitosaktiviteten i tarmens kryptepitel hur snabbt viruset kan föröka sig och därmed hur stor skada som kan uppkomma. Mitosaktiviteten i tarmen kan öka på grund av flera anledningar, bland annat parasitinfektioner och en ny diet, därav har mitosaktivitet misstänks vara en riskfaktor för hur allvarlig den kliniska bilden blir av en parvovirusinfektion. Flera faktorer såsom ras, kön och säsong har lagts fram som möjliga riskfaktorer för att antingen insjukna eller utveckla allvarligare sjukdom. Vissa raser verkar mera benägna att drabbas av parvovirusinfektion än andra, två av dessa raser är dobermann och rottweiler, därmed har man en misstanke om genetisk predisposition.

Syftet med den här litteraturstudien är att sammanfatta vilka patologiska förändringar som kan ses vid parvovirus enterit hos hund och att undersöka vilka riskfaktorer som finns för att utveckla allvarlig/klinisk sjukdom. Hundens parvovirus ger inte upphov till större sjukdomsutbrott i Sverige idag, detta tack vare att majoriteten av hundarna är vaccinerade. Dock kan oförutsedda händelser som virusmutationer och immunitetsförändringar hos hundpopulationen göra situationen mer ohållbar, om vi inte ligger steget före i vår forskning.

SUMMARY

Canine parvovirus is associated with two disorders: enteritis, which is common, and myocarditis, which is rare. Prominent clinical signs of parvovirus enteritis are vomiting, diarrhea and rapid dehydration. Canine parvovirus type 2 (CPV-2) is very contagious. When CPV-2 first emerged it had high rates of mortality, but later studies have shown that most infections are self-limiting and do not require veterinary care. Mortality rates vary greatly, and therefore it is important to determine risk factors for developing severe canine parvovirus enteritis. Parvovirus is dependent on dividing cells for replication. The enteric form is characterized by necrosis of the epithelium of the crypts in the small intestine. The severity of the lesions depends on how fast the onset of circulating antibodies occurs. Necrosis and depletion of lymphoid tissue is often seen, which can result in lymphopenia. Myocarditis can develop by infection *in utero* or in puppies less than eight weeks old. A few reports describe a neurologic form of canine parvovirus, but the absence of viral antigen suggests that the brain lesions are not induced by direct canine parvovirus infection. Since the virus is dependent on dividing cells to replicate, the cell turnover of the crypt epithelium has an important impact on the course of the disease. Rapid cell turnover in the intestinal crypt epithelium can be caused by concurrent infections or a change in diet, therefore the cell turnover is considered a risk factor in terms of the severity of clinical disease. There have been conflicting reports concerning the importance of secondary disease determinants, such as breed, sex and season. Doberman and Rottweiler have been identified as breeds more susceptible to developing canine parvovirus enteritis.

The aim of this study is to summarize pathological changes that occur in canine parvovirus enteritis and to discuss risk factors associated with the disease. Parvovirus infection in dogs does not cause severe outbreaks of enteritis in Sweden today as a result of vaccination. Unexpected changes due to virus mutation or change in immunity of the canine population can have major consequences if there is no continuation of the research on CPV-2.

INLEDNING

Parvovirus typ 2 hos hund (CPV-2) upptäcktes år 1978 i USA (Appel *et al.*, 1978; Eugster *et al.*, 1978). Samtidigt som viruset upptäcktes i USA kom rapporter in från andra delar av världen om att viruset påträffats även där. Hundarna som drabbades hade diarré, kräkningar och var uttorkade. Såväl vuxna hundar som valpar insjuknade i denna nya tarmsjukdom, men valparna drabbades värst. Sjukdomen var väldigt smittsam och hade ofta dödlig utgång (Appel *et al.*, 1978; Eugster *et al.*, 1978). Trots den initialt höga mortaliteten har senare studier visat att parvovirus ofta är en subklinisk eller mild infektion (Parrish *et al.*, 1982; Houston *et al.*, 1996). Hundens parvovirus har många likheter med felint panleukemivirus (FPV) och tros ha utvecklats ur FPV eller ett närbesläktat virus (Appel *et al.*, 1978; Eugster *et al.*, 1978).

Under åren har parvoviral enterit studerats i stor utsträckning, men det finns fortfarande oklarheter i varför vissa kennlar har en mycket högre mortalitet än andra och det är därför viktigt att identifiera eventuella riskfaktorer som kan leda till allvarlig klinisk sjukdom.

Syftet med den här litteraturstudien är att sammanfatta vilka patologiska förändringar som kan ses vid parvoviral enterit hos hund och att undersöka vilka riskfaktorer som finns för att utveckla allvarlig/klinisk sjukdom.

MATERIAL OCH METODER

Artiklarna som har använts i denna litteraturstudie har hittats på PubMed och Web of Knowledge. Det mest använda sökbegreppet är parvo* AND (dog* OR canine*). Detta sökbegrepp begränsades sedan med ord som pathology, NOT vaccine, risk factor. Sökorden gav ett stort antal träffar, bland annat till ett par översiktsartiklar. Med hjälp av översiktsartiklarna hittades de flesta källor som behövdes på PubMed, Web of Knowledge och i bibliotekets tidsskriftsamlingar. För bakgrundsfakta till FPV användes sökorden "feline distemper AND neurologic AND symptom" på Web of Knowledge. Till avsnittet om normal anatomi användes kurslitteratur från *Biomedicinsk baskurs* på svenska veterinärprogrammet.

LITTERATURÖVERSIKT

Normal anatomi

Tarmslemhinnan

Tarmslemhinnan delas in i fyra skikt: *mucosa*, *submucosa*, *muscularis* och *serosa*. Mucosan är det lager som är närmast lumen och består av ett cylinderepitel, ett underliggande lager som kallas *lamina propria* och ett band av glatt muskulatur kallat *muscularis mucosae*. *Lamina propria* består främst av bindväv, blodkärl och lymfkärl. Submucosan utgör det näst innersta lagret mot lumen och består även den främst av bindväv, blodkärl och lymfkärl. *Muscularis* är det näst yttersta skiktet och består av två lager av glatt muskulatur. Serosan är det yttersta lagret och består till största delen av bindväv och är täckt av ett mesotel. Tunntarmens slemhinna är veckad, dessa veckor kallas *villi*. Mellan *villi* finns tarmkörtlar som benämns kryptor. Kryptornas epitel består av bägarceller, panethska celler, enteroendokrina celler och stamceller (Junqueira & Carneiro, 2005). Det är framför allt kryptorna som påverkas vid infektion av parvovirus (Appel *et al.*, 1978; Meunier *et al.*, 1981).

Microfoldceller (M-celler) är ett specialiserat epitel som finns ovanför Peyerska plaque i tarmen. M-cellerna endocyterar antigen och transporterar dem till makrofager och lymfocyter som finns i den underliggande vävnaden. Peyerska plaque är en samling av lymfoid vävnad som finns i tunntarmens *lamina propria* och *submucosa*. Både mucosan och submucosan innehåller många plasmaceller, makrofager och lymfocyter, dessa celler kallas gemensamt för gut-associated lymphoid tissue (GALT). (Junqueira & Carneiro, 2005)

Lymfknutor

Lymfknutor är njurformade med en konvex yta och ett *hilum* där lymfkärl, nerver och blodkärl går in i samt ut ur lymfknutan. En kapsel av bindväv täcker lymfknutorna. De främst förekommande cellerna i lymfknutorna är lymfocyter, makrofager och plasmaceller. Lymfknutor kan delas in i *medulla* och *cortex*, som i sin tur kan delas in ytterligare i ett yttre *cortex* och ett inre *paracortex*. I *cortex* finns lymfoida noduli som består av ett aggregat med lymfocyter. Om lymfocyterna i noduli aktiveras av ett antigen kommer en proliferation att ske och bilda ett aktivt groddcentra. (Junqueira & Carneiro 2005)

Hundens parvovirus

Patogenes

Hundens parvovirus (CPV-2) smittar via faeces och är beroende av delande celler för att kunna replikera sig. Inkubationstiden för CPV-2 är cirka 4-5 dagar. Primär replikation av viruset sker i tonsiller, retropharyngeala lymfknutor och mesenteriska lymfknutor (Meunier *et al.*, 1985a). I en studie av Meunier *et al.* (1985a) följde viremi cirka 4 dagar efter inokulering och viruset infekterar då andra lymfknutor i kroppen, bland annat GALT. Utifrån GALT sprider sig viruset till de snabbt delande epitelcellerna i tarmens kryptor (Meunier *et al.*, 1985a). I en studie av Macartney *et al.* (1984a) började hundarna att återhämta sig från sjukdom vid dag 12-13.

Virusutsöndring

Parvovirus utsöndras framför allt via faeces (Eugster *et al.*, 1978). Hundar som har kraftiga symtom utsöndrar virus under en längre tid än de som har en subklinisk infektion (Macartney *et al.*, 1984b). En studie av Meunier *et al.* (1985b) visade att symtomatiska hundar även utsöndrar mer virus än de som var asymtomatiska. Vid experimentell infektion kan virus isoleras ifrån faeces 4-6 dagar efter inokulering och utsöndring pågår i 5-10 dagar (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984b; Meunier *et al.*, 1985a, b).

Antikroppssvar

Hur mycket antikroppar som bildas och hur snabbt dessa utvecklas varierar mellan individer. I en studie av Meunier *et al.* (1985b) hade 1 av 4 symtomatiska hundar och alla asymtomatiska hundar som inokulerats intravenöst utvecklat antikroppar 3 dagar efter inokulering. Den symtomatiska hunden som hade antikroppar vid dag 3 hade så pass låga titrar att virus fortfarande kunde isoleras från serum. Hundarna i studien av Meunier *et al.* (1985b), som inokulerats *per os*, utvecklade antikroppar cirka 5 dagar efter inokulering, dock inte 3 av 4 symtomatiska hundar som utvecklade antikroppar först 6 dagar efter inokulering. Både de asymtomatiska och de symtomatiska fick snabbt förhöjda titrar av antikroppar så att de kunde bekämpa sjukdomen. I en studie av Macartney *et al.* (1984b) utvecklade alla hundar antikroppar vid dag 8 efter inokulering *per os*, och även här steg titrarna snabbt. Antikroppar mättes lokalt i tarmen och dessa titrar var något lägre än i serum. När hundar utvecklar antikroppar mot parvovirus påvisas inte virus i kryptepitelet och de visar mindre kliniska symtom (Potgieter *et al.*, 1981; Meunier *et al.*, 1985b).

Virusisolering och immunfluorescens

I en studie av Meunier *et al.* (1985a) undersöktes hur parvoviruset fördelades och spred sig i kroppen. Redan 1-2 dagar efter inokulering kunde parvovirus påvisas i tonsiller och retropharyngeala och mesenteriska lymfknutor. Vid dag 3 efter inokulering kunde parvovirus inte påvisas i kryptepitelet, men med hjälp av immunofluorescens påvisades ett fåtal infekterade celler i lymfknutor i *duodenum* och i de Peyerska plaquen. Runt dag 4 hade majoriteten av hundarna viremi. Hade hundarna inte viremi kunde parvovirus endast isoleras från tonsiller och retropharyngeala och mesenteriska lymfknutor. Vid dag 4-5 påvisades fortfarande parvovirus i majoriteten av vävnaden som testades, och virustitrarna var högre i lymfknutor och tarm än i serum. Virus påvisades i hela tunntarmens kryptepitel. En viss variation sågs i hur viruset spridit sig i tarmen, då det hos vissa hundar fanns virus främst i kryptepitelet, medan det hos andra fanns främst i de Peyerska plaquen. Vid dag 6 minskade titrarna då viremi inte längre förekom på grund av cirkulerande antikroppar. I en annan studie av Macartney *et al.* (1984b) spred sig parvoviruset på ett liknande sätt i kroppen, där påvisades även ett fåtal infekterade celler i benmärgen med hjälp av immunfluorescens.

Parvoviral enterit

Klinisk data

De vanligaste symtomen på parvoviral enterit hos hund är anorexi, trötthet, kräkningar, diarré och lymfopeni (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a, b). I en studie av Macartney *et al.* (1984a) jämfördes två grupper av hundar, där den ena gruppen bestod av valpar som var åtta veckor gamla och den andra gruppen bestod av hundar som var 10 veckor gamla. Symtom uppkom i samband med viremi, efter cirka fyra dagar. I de båda grupperna var de tidiga symtomen anorexi och allmän trötthet. Efter dag fyra utvecklades sjukdomen olika i de två grupperna. I den yngre gruppen förvärrades tillståndet hos valparna och de hade kräkningar och diarré. I de flesta fall utvecklades diarrén till en dysenteri som var så pass kraftig att hundarna dog på grund av uttorkning. Diarrén som valparna i de båda grupperna hade var antingen mukös eller blodig. I den äldre gruppen sågs inte lika allvarliga kliniska symtom som i den yngre gruppen efter den initiala tröttheten och anorexin. Sjukdomen hos den äldre gruppen följde samma förlopp som i den yngre gruppen, men diarrén var inte lika kraftig och endast en valp ur den här gruppen dog på grund av uttorkning. I andra studier har sjukdomsförloppet varit likt det som beskrivs i studien av Macartney *et al.* (1984a), dock är symtomen inte alltid lika allvarliga. Istället sågs flertalet subkliniska och milda infektioner även hos 8-9 veckor gamla valpar (Meunier *et al.* 1985a, b,).

Hematologiska förändringar

Den mest utmärkande hematologiska förändringen vid parvovirusinfektion är lymfopeni. Vid experimentell infektion får hundarna lymfopeni cirka 4-6 dagar efter inokulering, och flertalet hundar får även generellt sänkta leukocytvärden (Appel *et al.*, 1978; Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984; Meunier *et al.*, 1985a, b). Kraftig neutropeni ses ibland vid parvovirusinfektion, och är då associerad med en dålig prognos (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984a; Brunner & Swango 1985; Houston *et al.*, 1996). Det kraftiga reducerade antalet neutrofiler i blodet kan bero på att viruset angriper neutrofilernas stamceller i benmärgen eller det kraftigt ökade behovet av neutrofiler ute i vävnaderna under infektionens förlopp (Potgieter *et al.*, 1981).

När hundarna återhämtar sig ifrån sjukdomen ses en lymfocytos och en neutrofil (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984a; Brunner & Swango 1985). Vilka och hur kraftiga förändringar som kan ses varierar med hur utbredd lymfoid nekros hunden har snarare än parvovirusets direkta effekt på benmärgen (Meunier *et al.*, 1985b).

Makroskopiska förändringar

I en studie av Meunier *et al.* (1985a) sågs inga makroskopiska förändringar i tarmen 1-3 dagar efter inokulering med CPV-2. Macartney *et al.* (1984a) såg förändringar i tunntarmen först 5 dagar efter inokulering. Tarmväggen var då förtjockad och stel, med en kärlstas i serosan. Tarmslemhinnan upplevdes platt och hade en ödematös alternativt hemorragisk yta. Lumen innehöll en gul-brun slemmig vätska. I en studie av Meunier *et al.* (1985b) sågs det att lesionerna skiljer sig mellan symtomatiska och asymtomatiska hundar. Skillnaden syntes tydligt då de symtomatiska hundarna hade en tom tarm eller innehöll en röd vätska, medan de asymtomatiska hundarna hade ingesta och faeces i tarmen. Ännu en skillnad mellan

hundgrupperna sågs, då de som hade symtom har kärllstas i tunntarmens serosa medan de asymtomatiska inte hade det. Vilket område som drabbas allvarligast i tunntarmen varierar under sjukdomsförloppet och skiljer sig mellan olika studier (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a, b). I en studie var lesionerna värst i *ileum*, men även *jejunum* var drabbad (Meunier *et al.*, 1985a, b). I en studie av Macartney *et al.* (1984a) var förändringarna kraftigast i *duodenum* 5 dagar efter infektion, för att en dag senare vara kraftigast i *jejunum*. I studien av Macartney *et al.* (1984a) var *ileum* endast måttligt påverkad. Dag 5-7 efter inokulering syntes GALT tydligt mot serosan och mucosan i tunntarmen som små, bleka, insjunkna områden på 0.5-1 cm i diameter. I detta skede av sjukdomen var även kroppens övriga lymfknotor påverkade av infektionen, de var ödematösa och hade en otydlig avgränsning mellan *cortex* och *medulla*. I en studie av Meunier *et al.* (1981) sågs även petekiella blödningar på lymfknotorna. Senare i sjukdomen, när hundarna återhämtar sig cirka 12-13 dagar efter inokulering, var lymfknotorna förstörade, men GALT var fortfarande bleka, dock inte längre insjunkna mot serosan i tarmen (Macartney *et al.*, 1984a). Förändringar i thymus ses 3-4 dagar efter inokulering av CPV-2 *per os*. Lesionerna består av ett ödem och en förlust av celler i thymus och 2-4 dagar senare är den helt atrofierad (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a).

Mikroskopiska förändringar

Alimentära systemet

Den tidigaste förändringen som ses i tunntarmen är i den lymfoida vävnaden och epitelcellerna i närheten av denna. I de Peyerska plaquen ses en utbredd nekros och plaquen blir atrofierade ("depleted") under sjukdomsförloppet. Redan 4 dagar efter inokulering ses en mild nekros och några få inklusionskroppar i tunntarmens kryptepitel. *Villi* kan efter infektion vara något lägre än normalt i vissa delar av tunntarmen på grund av en förlust av epitelceller. Epitelet i tarmslemhinnan är inte förändrat och har en intakt brush border. Det finns ingen kongestion i tarmen eller cellulär aktivitet i *lamina propria* i detta tidiga skede av sjukdomen (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a, b).

Allt eftersom parvovirusinfektionen fortlöper ses allt större förändringar i tarmen. I kryptornas epitel finns flertalet intranukleära inklusionskroppar, vilka är typiska för virusinfektion. Epitelet i kryptorna har nu gått ifrån att vara cylindriskt till att vara platt. Vissa kryptor är dilaterade, men basalcellerna är fortfarande normala (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a). *Villi* har nu ett kubiskt epitel som saknar brush border och innehåller vakuoler (Macartney *et al.*, 1984a). Vissa områden av tunntarmen saknar i det här stadiet av infektionen helt *villi* och *lamina propria* har blivit infiltrerat av neutrofiler samt att kärnen är stasade. Ett mukuslager innehållande ett stort antal neutrofiler täcker tarmens luminala yta. I submucosan och *muscularis* ses en kongestion och ödem (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b).

Om hundarna inte utvecklar allvarlig klinisk sjukdom kommer tarmen återgå till sin normala struktur och börja regenerera. Regeneration sker när hundarna utvecklar immunitet mot viruset. Kryptepitelet går ifrån att vara platt till kubiskt och får en mörk basofil cytoplasma med en hög mitosaktivitet. I vissa områden täcker det kubiska epitelet både kryptor och de korta, atrofiska *villi*, medan det på andra ställen fortfarande bara finns plattepitel. *Lamina*

propria och *submucosa* är fortfarande ödematösa och stasade, men inget infiltrat av celler ses (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b).

Hos de hundar som har utvecklat allvarlig klinisk sjukdom och/eller dött av parvovirusinfektionen ses allvarligare förändringar än de som beskrivits ovan. Efter att *lamina propria* har blivit infiltrerad av celler och en viss nekros i kryptepitelet har inträffat, sker en total förstörelse av den normala strukturen i tarmen. *Villi* atrofierar och mucosan kollapsar. Epitelet är oigenkännligt, dilaterat och platt. *Lamina propria* innehåller fler neutrofiler än tarmen hos hundar med subklinisk sjukdom, och ödemet samt kongestionen är mer utbredd (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b).

Hos de hundar som har en subklinisk infektion har ett infiltrat av eosinofiler, en mildare förändring i tunntarmen med fokala nekroser och utan villikollaps setts (Meunier *et al.* 1985b). I experimentella infektioner har även milda förändringar i *colon* hos ett fåtal hundar påvisats (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b).

Lymfoid vävnad och mjälte

Tidiga förändringar ses i lymfknutor och mjälte vid parvoviral enterit. De första tecknen på sjukdom i lymfknutorna är en nekros i groddcentra och en förlust av celler i *paracortex*. Förändringarna är allvarligast i de lymfknutor och den lymfoida vävnad som blir infekterad först, nämligen tonsiller samt retropharyngeala och mesenteriska lymfknutor. Allt eftersom sjukdomen fortskrider ses förändringar i övrig lymfoid vävnad i kroppen med en förlust och nekros av celler som beskrivet ovan. När lymfknutan är så gott som tömd på celler kommer *paracortex* att kollapsa. Under återhämtning ifrån sjukdomen är lymfknutorna svullna och regenerativa. (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a, b)

Mjältens förändringar sker parallellt med förändringarna i lymfknutorna. Lymfocytolys kan ses så tidigt som 2 dagar efter inokulering och även mjälte, precis som lymfknutorna, töms progressivt på celler. Den vita pulpan blir då väldigt tydlig. (Macartney *et al.*, 1984a)

Thymus

Mikroskopiska förändringar i thymus ses tidigt i sjukdomsförloppet vid CPV-2-enterit. De tidigaste förändringarna är en förlust av celler ifrån *cortex* som ibland följs av ett ödem. Progressivt ses en större och större förlust av celler där *cortex* är mer drabbad än *medulla*. Efter några dagar är thymus märkbart atrofierad och gränsen mellan *cortex* och *medulla* börjar bli otydlig. Under återhämtningsfasen är thymus fortfarande hypocellulär, men har en hög mitosaktivitet (Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985a, b).

Benmärgen

Förändringarna som kan ses i benmärgen varierar mellan olika studier (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b). I en studie av Potgieter *et al.* (1981) påvisades en förlust av granulocyter vilket tyder på att prekursorceller till neutrofiler har påverkats av viruset. I studien av Potgieter *et al.* (1981) undersöktes benmärgen när hundarna återhämtade sig från sjukdomen, och då sågs istället för förlust, en hyperplasi av granulocyterna. I en annan studie hade hundarna färre neutrofiler, fler blastceller och ett fåtal inklusionskroppar, men ingen nekros i benmärgen (Macartney *et al.*, 1984a). I studie av

Meunier *et al.* (1985b) dog en hund under studien, hos denna sågs färre granulocyter, men hos de övriga hundarna kunde några förändringar inte ses. Hos de hundar som inte visade symtom såg Meunier *et al.* (1985b) ett ökat antal eosinofiler. Hos både de kliniskt sjuka och de asymtomatiska hundarna påvisades ett fåtal parvovirus i benmärgen.

Myokardit och neuropati

När en hund blir infekterad med parvovirus *in utero* eller innan 8 veckors ålder kan myokardit utvecklas (Lenghaus *et al.*, 1980; Agungpyriono *et al.*, 1999). Detta beror på att myocyterna har en hög mitosaktivitet. När parvovirus först upptäcktes var myokarditer relaterade till parvovirusinfektion relativt vanligt. Allt eftersom infektionen spreds geografiskt fick tikar antikroppar och valpar gavs på så sätt ett passivt immunförsvar mot parvovirus via mjölken (Meunier *et al.*, 1981; Brunner & Swango 1985). Hos de valpar som har infekterats naturligt ses en icke-suppurativ myokardit (Meunier *et al.*, 1981; Parrish *et al.*, 1982). I experimentella studier har valparna fått allvarigare förändringar med multifokal nekros och fibrosutveckling (Lenghaus *et al.*, 1980). Hjärtat hos hundar som har parvoviral myokardit är dilaterat och blekt. Myocyterna är infiltrerade av mononukleära celler, främst lymfocyter, och intranukleära inklusionskroppar kan påträffas. Lungödem uppkommer ofta i samband med myokarditen (Lenghaus *et al.*, 1980; Agungpyriono *et al.*, 1999).

FPV är ett virus som är närbesläktat CPV-2 och drabbar katt. FPV kan ge skador i cerebellum och har påvisats i hjärnan hos katter (Url *et al.*, 2003). Endast ett fåtal fall har beskrivits där förändringar i hjärnan hos parvovirusinfekterade hundar påvisats. I en studie av Meunier *et al.* (1981) ökade inte antalet neurologiska skador efter introduktion av parvovirus i en population med hundar, och parvovirus kunde inte isoleras från hjärnvävnaden. Detta är liktydigt med en studie av Agungpyriono *et al.* (1999).

Faktorer för att utveckla klinisk/allvarlig sjukdom

Det har visat sig att naturligt förekommande infektion med parvovirus oftast är subklinisk eller ger en så pass mild sjukdom att veterinärvård inte behövs (Parrish *et al.*, 1982; Houston *et al.*, 1996). Trots det har sjukdomen i vissa kennlar haft en morbiditet på upp till 100 % och en mortalitet på mer än 50 % (Eugster *et al.*, 1978; Meunier *et al.*, 1981), vilket föranlett forskning kring riskfaktorer för sjukdomsutveckling.

Mitosaktivitet

Parvovirus är, som tidigare nämnt, beroende av delande celler för att replikera sig. Därför påverkar delningshastigheten av cellerna i tarmen utgången av sjukdomen (Brunner & Swango 1985). En hög mitotisk aktivitet i tarmceller leder till att fler virus kan replikera sig samt att fler celler förstörs. Att fler celler förstörs innebär att hundarna får kraftigare symtom och större patologiska förändringar. Tarmepitelet har normalt sett en hög mitosaktivitet, men det finns flera faktorer som gör att epitelet delar sig snabbare än normalt. Har hundarna en parasitinfektion eller annan infektion i tarmen kommer mitosaktiviteten att vara högre än normalt, då tarmens celler skadas och behöver bytas ut. En ytterligare, samtida infektion skulle inte bara kunna öka mitosaktiviteten utan även kunna nedsätta tarmens naturliga skydd och göra tarmen mer mottaglig för andra infektioner. I en studie av Pollock (1982) inokulerades valpar med CPV-2, varav hälften av valparna redan innan var infekterade med

Giardia canis. De valpar som var infekterade med både *Giardia canis* och CPV-2 utvecklade allvarligare sjukdom än de som var *Giardia*-fria. Brunner och Swango (1985) observerade att tre kennlar i Alabama sänkte sin mortalitet från 60-75 % hos valparna till under 5 % efter att de vidtagit åtgärder mot *Giardia*. Andra studier har inte kunnat påvisa en korrelation mellan parasitinfektion och parvovirusinfektion (Meunier *et al.*, 1981).

Alder

Hundar yngre än 6 månader löper en ökad risk att utveckla klinisk sjukdom jämfört med äldre hundar (Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996; Kalli *et al.*, 2010). Det finns flera faktorer som gör att unga valpar är predisponerade för parvovirusinfektion och utvecklar allvarligare klinisk sjukdom. Mitoaktiviteten ökar vid avvänjning, då tarmen behöver anpassa sig till en ny diet och en ny mikroflora, därtill har valpar en ökad risk för parasitinfektioner, vilket kan vara en faktor för utsatthet för parvovirus (Pollock 1982; Brunner & Swango 1985). Utöver den högre mitosaktiviteten i tarmceller har unga djur inte ett fullt utvecklat immunologiskt skydd mot infektioner och kan då inte svara lika effektivt på infektionen (Brunner & Swango 1985). Flera studier har visat att replikationen av viruset inte upphör förrän ett tillräckligt immunsvaret utvecklas och sjukdomen skulle således kunna fortgå längre och ge kraftigare skador hos valpar som inte svarar effektivt på infektionen (Macartney *et al.*, 1984b; Meunier *et al.*, 1985b).

Ras och kön

I en studie av Kalli *et al.* (2010) drabbades renrasiga hundar oftare av parvovirusinfektion än blandraser, medan det i en annan studie (Castro *et al.*, 2007) inte sågs någon skillnad mellan renrasiga och blandrashundar. Det finns två raser som dyker upp i flera studier som antingen är mer sannolika att bli smittade eller mer sannolika att utveckla allvarlig klinisk sjukdom: dobermann och rottweiler (Brunner & Swango 1985; Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996). I vissa studier kunde däremot inte en korrelation mellan dessa raser och sjukdom göras (Castro *et al.*, 2007; Kalli *et al.*, 2010). I en studie av Kalli *et al.* (2010) drabbades renrasiga hundar oftare av parvovirusinfektion än blandraser, medan det i en annan studie (Castro *et al.*, 2007) inte sågs någon skillnad mellan renrasiga och blandrashundar. Det finns två raser som dyker upp i flera studier som antingen är mer sannolika att bli smittade eller mer sannolika att utveckla allvarlig klinisk sjukdom: dobermann och rottweiler (Brunner & Swango 1985; Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996). I vissa studier kunde däremot inte en korrelation mellan dessa raser och sjukdom göras (Castro *et al.*, 2007; Kalli *et al.*, 2010). Fler raser än dobermann och rottweiler har visats ha en ökad risk för parvovirusinfektion, däribland engelsk springer spaniel, schäfer, greyhound, siberian husky, pitbullterrier och labrador (Brunner & Swango, 1985; Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996). I flera studier har ingen korrelation mellan kön och sjukdom hos hundar som är yngre än 6 månader kunnat påvisas (Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996; Castro *et al.*, 2007), däremot har en studie av Houston *et al.* (1996) visat att hos hundar som är över 6 månader gamla löper de okastrerade hundarna 4 gånger så hög risk att drabbas än de som är kasttrade. Houston's studie visade även att okastrerade hanhundar löper dubbelt så stor risk att drabbas än okastrerade tikar.

DISKUSSION

Syftet med den här litteraturstudien var att sammanfatta vilka patologiska förändringar som kan ses vid parvoviral enterit hos hund och att undersöka vilka riskfaktorer som finns för att utveckla allvarlig/klinisk sjukdom. Patologin av parvovirus hos hund är väl studerad. Studierna som jag har tagit del av som har till syfte att undersöka parvovirusets patologi visar liknande resultat med endast få avvikelser. En av dessa avvikelser är vilka delar av tunntarmen som påverkas mest av sjukdomen. I en studie av Macartney *et al.* (1984a) påverkades framförallt *duodenum* och *jejunum* av viruset och lesionerna var jämnt spridda i tarmen. *Ileum* var inte lika påverkad och hade främst fokala lesioner där GALT inte var närvarande. Lesionerna reflekterar i hur stor utsträckning viruset har lyckats replikera sig i vävnaden. I en studie på katt av McMinn *et al.* (1954) hade *jejunum* en högre mitosaktivitet än *ileum*. En förklaring till att *ileum* skulle vara mindre drabbad vid parvovirusinfektion hos hund, skulle kunna vara att *ileum* har lägre mitosaktivitet än de proximala delarna av tunntarmen även hos hund. Å andra sidan visade två studier av Meunier *et al.* (1985a, b) att *ileum* var värst drabbad, följt av *jejunum*. Då *ileum* har mest lymfoid vävnad (Junqueira & Carneiro 2005) skulle fördelningen av lymfoid vävnad i tarmen kunna vara orsaken till att vissa delar var mer drabbade. Jag finner båda förklaringarna sannolika då både mitosaktivitet och lymfoid vävnad är en viktig del av parvovirusets patogenes. Mitosaktiviteten skulle eventuellt kunna vara en viktigare faktor då både *colon* och *caecum* har rikligt med lymfoid vävnad (Junqueira & Carneiro 2005), men inte påverkas av parvovirusinfektion.

En patologisk förändring som har undersökts av flera författare, men där ingen liktydig konklusion kunnat dras, är förändring som ses i benmärgen hos hundar drabbade av CPV-2. I de studier jag har tagit del av har parvovirus endast påvisats i liten utsträckning i benmärgen. De förändringar som har setts i benmärgen är en brist på mogna neutrofiler eller granulocyter, och har setts främst hos allvarligt sjuka hundar (Potgieter *et al.*, 1981; Macartney *et al.*, 1984a; Meunier *et al.*, 1985b). Eftersom viruset inte påvisats i större utsträckning i benmärgen, finner jag det troligt att det minskade antalet neutrofiler/granulocyter inte beror på att viruset har skadat prekursorceller i benmärgen. Det minskade antalet neutrofiler/granulocyter beror snarare på att hundarna har förlorat stora mängder av dessa celler genom den skadade tarmväggen, och på så sätt tömt sin reservoar i benmärgen. Eftersom parvovirus ger en lymfopeni och atrofi av lymfknotor kan det vara möjligt att viruset skulle ha negativa effekter på immunförsvaret. Att immunförsvaret fungerar är viktigt för sjukdomsförloppet då produktionen av antikroppar är starkt relaterat med minskade kliniska symtom och avbruten replikation och utsöndring av viruset (Meunier *et al.*, 1985b). Eftersom parvovirusinfekterade hundar snabbt bildar antikroppar (Macartney *et al.*, 1984b; Meunier *et al.*, 1985b) har jag dragit slutsatsen att parvovirus inte är signifikant immunosupprimerande.

Flertalet riskfaktorer har diskuterats och undersökts, bland annat parasitinfektion, ras och kön. Två raser som nämns i flertalet studier som mer drabbade, är dobermann och rottweiler (Brunner & Swango 1985; Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996). Brunner och Swango (1985) diskuterade huruvida von Willebrandts sjukdom (vWD) hos dobermann eller en immundefekt hos rottweiler skulle kunna vara orsaken till den ökade risken, men detta är endast teorier och kräver ytterligare undersökningar. Kalli *et al.*, (2010), som inte fann en

korrelation mellan ras och sjukdom, diskuterar om det beror på att de haft för få individer av rottweiler och dobermann i studien eller om det beror på att dessa raser bara har en ökad i risk i vissa populationer. Två av de större studierna som använts i denna litteraturstudie för att undersöka riskfaktorer, har använt sig av en kontrollgrupp som inte är slumpmässig utan baserade på fall som lagts in på deras sjukhus på grund av andra orsaker än parvovirusinfektion (Glickman *et al.*, 1985; Houston *et al.*, 1996). I studier som använder en kontrollgrupp baserat på andra sjuka fall, finns en risk för bias. Om en av hundraserna är överrepresenterade i kontrollgruppen kan en korrelation missas mellan faktorn som undersöks och sjukdom. Det är därför viktigt att göra specifika undersökningar rörande de faktorer som de överrepresenterade raserna tros ha för att vara säkra på en korrelation, till exempel undersöka sambandet mellan vWD och parvovirusinfektion.

Det har inte gjorts många studier för att undersöka ett samband mellan kön och sjukdom hos hundar som är över 6 månader gamla. I en studie av Houston *et al.*, (1996) sågs en ökad risk hos okastrerade hundar att drabbas av parvovirusinfektion, framförallt hanar. I studien diskuterar de om hanar har en ökad risk att drabbas för att de är mer benägna att stryka omkring, men fler studier krävs innan en slutsats kan dras. En faktor som gör att studien av Houston *et al.* (1996) inte är applicerbar på svenska hundar, kan vara att de använt sig av en hundpopulation som på grund av en annorlunda djurhållning inte speglar förhållandena vi har i Sverige idag.

I dagsläget är inte parvovirus ett stort problem i Sverige. Men vad har framtiden att ge? Parvoviruset utvecklas konstant och kan ändras på ett sådant sätt att de vacciner som används nu inte längre fungerar. Då kommer sjukdomsläget i Sverige att ändras. Även hundpopulationen och hur vi håller hundar på ändras med tiden och kan öka riskerna för nya utbrott av parvoviral enterit. Därför tycker jag att kunskapen kring riskfaktorer bör bli större. En tidig form av CPV-2 som inte längre smittar hundar har påvisats i hjärnan på katt (Url *et al.*, 2003). Kanske kan parvoviruset ändras så att atypiska fall dyker upp, kanske i form av neurologiska skador?

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agungpriyono D.R., Uchida K., Tabaru H., Yamaguchi R. & Tateyama S. (1999) Subacute massive necrosis myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Veterinary Pathology*, 36(1), 77-80.
- Appel M.J.G., Cooper B.J., Greisen H. & Carmichael L.E. (1978) Status report: canine viral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 173, 1516-1518.
- Brunner C.J. & Swango L.J. (1985) Canine parvovirus infection: effects on the immune system and factors that predispose to severe disease. *The Compendium of Continuing Education*, 7, 979-987
- Castro T.X., Miranda S.C., Labarthe N.V., Silva L.E. & Cubel Garcia R.C.N. (2007) Clinical and epidemiological aspects of canine parvovirus (CPV) enteritis in the state of Rio de Janeiro: 1995 – 2004. *Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia*, 59, 333-339
- Eugster A.K., Bendele R.A. & Jones L.P. (1978) Parvovirus infection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176, 1340-1341
- Glickman L.T., Domanski L.M., Patronek G.J. & Visintainer F. (1985) Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187, 589-594
- Houston D.M., Ribble C.S. & Head L.L. (1996) Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208, 542-546
- Junqueira L.C. & Carneiro J. (2005) *Basic Histology*. 11. uppl. USA: MacGraw-Hill Companies.
- Kalli I., Leontides L.S., Mylonakis M.E., Adamama-Moraitou K., Rallis T. & Koutinas A.F. (2010) Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. *Research in Veterinary Science*, 89, 174-178
- Lenghaus C., Studdert M.J. & Finnie J.W. (1980) Acute and chronic parvovirus myocarditis following intrauterine inoculation. *Australian Veterinary Journal* 56, 465-468
- Macartney L., McCandlish I.A.P., Thompson H. & Cornwell H.J.C. (1984a) Canine parvovirus enteritis 1: clinical, haematological and pathological features of experimental infection. *Veterinary Record*, 1, 201-210
- Macartney L., McCandlish I.A.P., Thompson H. & Cornwell H.J.C. (1984b) Canine parvovirus enteritis 2: pathogenesis. *Veterinary Record*, 3, 453-460
- McMinn R.M.H. (1954) The rate of renewal of intestinal epithelium in the cat. *Journal of anatomy*, 88, 527
- Meunier P.C., Cooper B.J., Appel M.J.G., Lanieu M.E. & Slauson D.O. (1985a) Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: sequential virus distribution and passive immunization studies. *Veterinary Pathology*, 22, 617-624
- Meunier P.C., Cooper B.J., Appel M.J.G. & Slauson D.O. (1985b) Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia. *Veterinary Pathology*, 22, 60-71
- Meunier P.C., Glickman L.T., Appel M.J.G. & Shin S.J. (1981) Canine parvovirus in a commercial kennel: epidemiologic and pathologic findings. *Cornell Veterinarian*, 76: 96-110
- Parrish C.E., Oliver R.E. & Mcniven R. (1982) Canine parvovirus infection in a colony of dogs. *Veterinary Microbiology*, 7, 317-324

- Pollock R.V.H. (1982) Experimental canine parvovirus infection in dogs. *Cornell Veterinarian* 72, 103-119
- Potgieter L.N.D., Jones J.B., Patton C.S. & Webb-Martin T.A. (1981) Experimental parvovirus infection in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 45, 212-216
- Url A., Truyen U., Rebel-Bauder B., Weissenböck H. & Schmidt P. (2003) Evidence of parvovirus replication in cerebral neurons of cats. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 3801-3805