

Bakteriel endokarditis hos hest

– en kasuistik

Sammendrag

Et tilfælde af fatal endokarditis hos en syv år gammel koldblods hoppe forårsaget af *Actinobacillus equuli* subspecies *equuli* beskrives. Diagnosen endokarditis blev stillet på baggrund af den kliniske undersøgelse, ultralydsskanning af hjertet samt blodanalyse. Ved sektion blev diagnosen kronisk, tromboserende valvulær endokarditis lokaliseret til aortaklapperne samt endarteritis i aorta stillet. De kliniske fund samt de mikrobiologiske og postmortelle fund beskrives. Bakteriel endokarditis er en diagnose, som bør tages med i overvejelsen hos hest med kliniske tegn som fx væggtab, feber, hjertemislyd og takykardi.

Summary

A case is presented of fatal endocarditis in a seven-year old mixed breed mare, due to *Actinobacillus equuli* subspecies *equuli*. The endocarditis diagnosis was made by clinical examination, echocardiography and blood tests. Post mortem a diagnosis of chronic valvular endocarditis involving the aortic semilunar valves and endarteritis of the aorta was stated. The diagnostic workup, microbiology and post mortem findings are described. Bacterial endocarditis should be considered in horses with clinical signs of weight loss, fever, cardiac murmur and tachycardia.

[Stine Østergaard¹, Rikke Buhl², Bent Aalbæk³ og Henrik Elvang Jensen⁴]

¹Dyrlæge, KU LIFE, Institut for Produktionsdyr og Heste

²Adjunkt, ph.d., dyrlæge, KU LIFE, Institut for Produktionsdyr og Heste

³Lektor, dyrlæge, KU LIFE, Institut for Veterinær Patobiologi

⁴Professor, dr.med.vet., dyrlæge, KU LIFE, Institut for Veterinær Patobiologi

Introduktion

Bakteriel endokarditis hos hest er en sjælden og oftest livstruende infektion af hjertets endothel, hvor specielt endothel på hjerteklapperne afficerer. Bakteriel endokarditis optræder typisk som en subakut eller kronisk lidelse og udgøres af et komplekst samspil mellem endothel, immunkomplekser og bakterier med trombedannelser til følge. Hos hest, svin og hund angribes klapperne i venstre hjertehalvdel (mitral og/eller aortaklapperne) oftest, hvorimod endokarditis hos kvæg hyppigst afficerer trikuspidalklapperne imellem højre forkammer og ventrikel (1,2,3).

De kliniske tegn er stærkt varierende fra patient til patient. Det kan derfor være en stor udfordring for klinikerne at diagnosticere lidelsen.

Formålet med denne artikel er med baggrund i et klinisk tilfælde at henlede opmærksomheden på, at også endokarditis skal tages med i diagnoseovervejelserne ved undersøgelse af en patient med et eller flere kliniske tegn som fx væggtab, hjertemislyd, takykardi og/eller feber.

Anamnese

En syv år gammel koldblods hoppe blev indsat på Hospital for Produktionsdyr og Heste med kliniske oplysninger om feber, ødemer på bug og lemmer, høj puls samt kulleragtig opførsel.

Hoppen var indkøbt et halvt år tidligere og havde fungeret som ridehest indtil 14 dage før, hvor den blev nedstemt og febril. Undersøgelse i praksis viste forhøjet respirationsfrekvens (60/min), takykardi (100/min) og feber (38,9°C). Hesten blev i praksis behandlet med antibiotika og NSAID. 10 dage senere var der ikke tegn på bedring, hoppen var periodevist slinger samt let klinisk dehydreret og blev herefter indsat på hospitalet.

Kliniske og parakliniske undersøgelser

Ved indsættelsen var hoppen alment upåvirket med normal æde- og drikkelyst, og var ved huld under middel. Hoppen havde let feber (38,5°C), takykardi (64/min) og takypnoe (32/min). Ventralt på bug og lemmer fandtes ødemer. Slimhinderne var normale og kapillærfyldningstiden var 2 sekunder. En neurologisk undersøgelse viste intet unormalt. Undersøgelse af gastrointestalsystemet ved auskultation og rektalundersøgelse viste intet unormalt.

Respirationen var abdominal og forstærket vesikulær. Ved perkussion fandtes dæmpninger over venstre side af thorax til ca. 10 cm over hjertet. Hjertet arbejdede rytmisk, men med forøget frekvens. Der hørtes en holodiastolisk mislyd på venstre side, tydeligst over aortaostiet.

Der blev udtaget blodprøver til hæmatologisk og klinisk-kemisk undersøgelse.

1



Figur 1. Venstre ventrikel i længdesnit. Hjerterapex findes til venstre i billedet. Ventrikelvæggen er svært hypertrofisk, og der ses væske i perikardiet (pil).

2



Figur 2. Venstre ventrikel og aorta i længdesnit. Hyperekkogen proces på koronare aortaklap (aorta i længdesnit) kan ses (pil).

Blodprøveresultaterne indikerede inflammation med et forhøjet total-leukocyttal på $16,7 \times 10^9$ /L (reference interval: $5,45-12,65 \times 10^9$ /L), hyperfibrinogenæmi (11 g/L mod referenceinterval på 1,0-4,0 g/L), og stærkt forhøjet serum amyloid A koncentration på 433 mg/L (0-30 mg/L). Glutaraldehydprøven var positiv på 1 minut. Hesten havde mild anæmi med hæmotokrit på 25 % (32-50 %), hæmoglobinniveau på 5,9 mmol/L (6,82-11,06 mmol/L) og jernindhold på 1,05 μ mol/L (13,10-25,10 μ mol/L). Der blev tillige fundet en for lav ASAT værdi på 124 U/L (228-366 U/L), hypoalbuminæmi 26,34 g/L (28,00-40,00 g/L) og forhøjet total proteinkoncentration på 77,91 g/L (57,00-74,00 g/L).

Ved bughulepunktat kunne evakueres en sparsom mængde peritonealvæske med et normalt proteinindhold på 2 g/L og et total-leukocyttal på 30×10^9 /L ($<7,5 \times 10^9$ /L), hvoraf 98,5 % (40-80 %) udgjordes af neutrofile granulocytter. Punktatet var sterilt ved dyrkning. En McMaster gødningsundersøgelse viste EPG 0.

På baggrund af de kliniske fund (vægttab, mislyd på hjertet, hyppig puls og respirationsrate samt dæmpning på thorax) blev det besluttet at foretage en hjerteskaning.

Ultralydsskaning

Ved ultralydsskaning fandtes hyper-

trofi af venstre ventrikels vægge samt dilatation af venstre ventrikels lumen, men normal kontraktionskraft. I perikardiesækken fandtes hypoekkogen væske (fig. 1). På aortas venstre koronare klap blev en 1,6x2,4 cm stor hyperekkogen belægning observeret (fig. 2). Aortaklapperne lukkede ikke tilstrækkeligt og der sås svær aortaregurgitation (fig. 3) samt aortastenose med gennemløbshastighed i aorta på 2 m/sek. (mod normalt 1 m/sek.) (fig. 4). Ved skanning af thorax fandtes fri væske med hyperekkogene strengdannelser, sandsynligvis fibrinstreng. Væskespejlets udbredelse var i overensstemmelse med det dæmpede område fundet ved perkussion.

Med udgangspunkt i ovenstående undersøgelser blev diagnosen *valvulær endokarditis på aortaklap med hypertrofi af venstre ventrikel samt pulmonært ødem til følge* stillet. Da prognosen for fuld restitution måtte betragtes som reserveret til slet, valgte ejer at lade hesten aflive.

Post mortem undersøgelse

Ved sektion af hoppen på Institut for Veterinær Patobiologi genfandtes den eccentricke hypertrofi af venstre ventrikel. På aortaklapperne fandtes en kronisk, tromboserende og perforerende endokarditis. Ved udspringet af aorta fandtes kronisk, tromboserende endarteriitis (fig. 5), og hesten havde mode-

rat lungeødem. Ved den histologiske undersøgelse af læsionerne på hjerteklapperne fandtes disse at indeholde bakteriefoci.

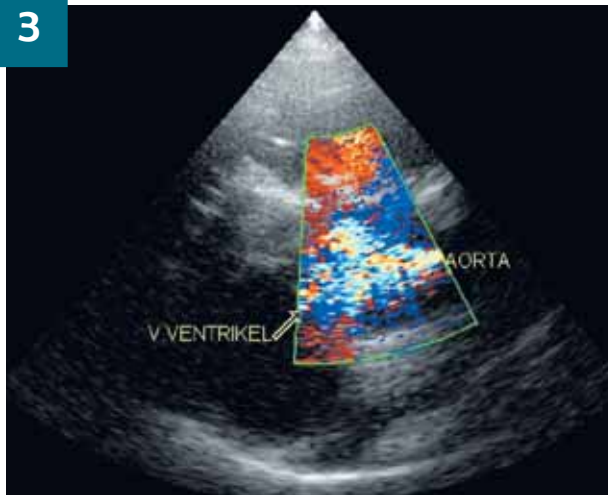
Ved bakteriologisk dyrkning fra læsionerne på aortaklapperne fandtes renkultur af en gram negativ stavbakterie, som var katalase positiv og cytochrom oxidase positiv. Ved efterfølgende videre fæno- og genotypisk karakterisering blev isolatet identificeret som *Actinobacillus equuli* subspecies *equuli* (13).

Diskussion

De hyppigste kliniske tegn på endokarditis hos hest er nedstemthed, tab i huld, feber, hjertemislyd, takykardi og takypnoe. Derudover er der rapporteret skiftende halvhed, ledhævelser, diarré, ataksi og kolik. Dog kan det kliniske billede variere betragteligt mellem patienterne fra meget tydelige hjertemislyde og svære kredsløbsforandringer til næsten ingen kredsløbsspecifikke manifestationer, hvilket gør endokarditis til en vanskelig diagnose at stille for klinikerne (1, 4, 5).

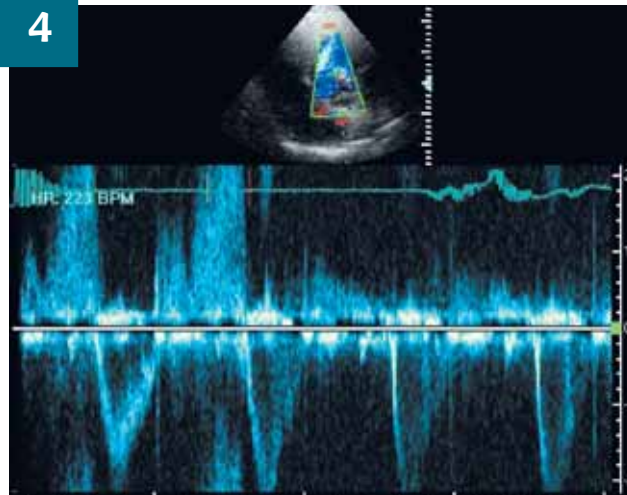
Hæmatologisk ses ofte tegn på inflammation så som forhøjet fibrinogen, leukocytose domineret af modne neutrofile, hyperproteinæmi, jernmangel samt anæmi foreneligt med en kronisk infektion, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne for patienten i nærværende artikel. Det forhøjede serum amy-

3



Figur 3. Venstre ventrikel og aorta i længdesnit. Der ses svær aortainsufficiens, hvor turbulent blod visualiseret med farvedoppler ekkokardiografi (pil) strømmer tilbage i venstre ventrikel i diastole.

4



Figur 4. Hastighed i aorta målt ved hjælp af puls doppler ekkokardiografi til ca. 2 m/sek., hvilket er 100 % højere end normalt, hvilket skyldes aortastenosen opstået som følge af belægningerne på hjerteklapperne.

loid A hos nærværende patient viser, at infektionen er aktiv, og i dette tilfælde var der således tale om en kronisk-aktiv tilstand(6).

Det nedsatte ASAT niveau hos den her omtalte patient kan være en følge af lav kropsvægt, idet enzymet bl.a. findes i skeletmuskulatur. Den mindskede muskelmasse giver sig udslag i lav mængde ASAT i blodet. Belægninger på aortaklapperne kan bevirke, at blodtilførsel til leveren mindskes som følge af det nedsatte minutvolumen, hvilket kan give udslag på de klinisk-kemiske parametre. Dette kunne medvirke til hypoalbuminæmien hos det her beskrevne kliniske tilfælde. Patienter med kronisk aktiv inflammation får desuden hypoalbuminæmi, idet albumin syntetiseres i mindre mængder i leveren, fordi kapaciteten bruges til syntese af akut fase proteiner så som serumamyloid A(6).

De hyppigst isolerede bakterier i forbindelse med endokarditis hos hest er *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp. og *Escherichia coli*. Bloddyrkning kan være et supplement til den kliniske diagnostik. Resultatet af en enkelt dyrkning er ofte negativt, hvorfor der bør udtages prøver over flere dage (1, 4, 5).

Dyrkning direkte fra processen på hjerteklappen post mortem var positiv med ren forekomst af *Actinobacillus equuli* subspecies *equuli*. Dette er et sjældent,

isoleret sygdomsvoldende agens hos voksne heste, hvor bakterien optræder som slimhindekommensal i mundhule og gastrointestinalsyste­met (7,8). Of­test er bakterien hos hest associeret med den perinatale septikæmiske tilstand, »akut følsyge« (8). Der foreligger ingen oplysning om, at den her omtalte hest har haft denne sygdom.

Kun én gang tidligere, helt tilbage i 1950, er et tilfælde af endokarditis forårsaget af *A. equuli* beskrevet. På den tid kaldtes bakterien *Shigella equirulis*, og man havde endnu ikke inddelt den i subspecies (9).

Hjerteskan­ning (ekkokardiografi) er en særdeles nyttig metode til at verificere diagnosen endokarditis samt at vurdere sygdommens sværhedsgrad. Det er en noninvasiv metode, hvor lokalise­ringen og antallet af læsioner kan bestemmes. Ligeledes kan hjertekamrenes eventuelle forstørrelse, sværhedsgraden af klapinsufficiensen samt myokardiets funktion vurderes. Disse informationer kan være afgørende, når prognosen for hesten skal bedømmes. Ved instituering af terapi kan respons på behandling med fordel følges ved daglige hjerteskan­ninger. Størrelsen af belægningerne aftager ved effektiv behandling. Det er dog vigtigt at være bekendt med ultralydskanningens begrænsninger. Som en tommelfingerregel bør forandringerne altid kunne genfindes i mindst to skan-

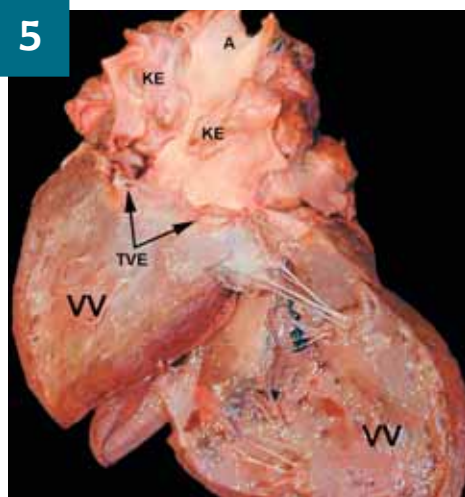
ningsplaner. I det her beskrevne tilfælde kunne belægninger på aorta erkendes i længde- såvel som i tværsnit, hvilket også gjaldt for identificeringen af væske i perikardiesækken. Udover belægningerne på aortaklapperne fandtes ligeledes svær aortainsufficiens, hvor en meget stor mængde blod løb tilbage i ventri­klen under diastole, idet klapperne ikke lukkede tilstrækkeligt som følge af de endokardielle forandringer. Den meget svære aortainsufficiens hos nærværende patient kan være med til at forklare hestens tiltagende slingerhed, da svær aortainsufficiens kan give blodtryksfald med slingerhed og eventuelt kollaps til følge.

Belægningerne ved aortaudspringet reducerede lumen med udvikling af aortastenose til følge. Dette resulterede i en fordobling af blodets hastighed i aorta fra ca. 1 m/sek. til 2 m/sek.

De hyppigst afficerede klapper ved endokarditis hos hest er mitral- og aortaklapperne, hvorimod trikuspidal- og pulmonalklapperne sjældent afficeres (1, 4).

Endokarditis på mitral- eller aortaklapperne stiller en slet prognose (1). Succesfuld behandling er kun rapporteret i ganske få tilfælde (10,11), hvori­mod behandling af endokarditis, der afficerer trikuspidalklapperne, tilsyneladende har højere succesrate (4,12). Behandling bør institueres tidligt i for-

5



Figur 5. Det opklippede hjerte med åbning til venstre ventrikel (VV) og aorta (A). På to af fligene på aortas semilunærklap var der områder med kronisk trombose og endokarditis (TVE). I et område var læsionerne perforerende. I aorta fandtes større sammenhængende fibrose masser som udtryk for kronisk endarteriitis (KE).

løbet og bør strække sig over en lang periode. Bredspektret antibiotika anvendes initialt indtil eventuelt dyrknings- og resistenssvar foreligger.

Årsagen til udvikling af endokarditis er oftest ikke mulig at klarlægge. Der erkendes sjældent primære indgangsporte. Endokarditis i højre side af hjertet har ofte kunnet sættes i forbindelse med trombophlebitis i jugularvenen efter infektion via venekateter. Sekundære spredninger er rapporteret til led, sene-skeder, nyrer og hjerne med halshed, nyresvigt (1) og neurologiske symptomer til følge.

Tak

Højelse Dyreklinik takkes for henvisningen af patienten.

Litteraturliste

1. Maxson, A.D. and Reef V.B.: Bacterial endocarditis in horses: ten cases (1984-1985). *Equine Veterinary Journal*, 1997, 29 (5), 394-399.
2. Lacuata, A.Q., Yamada, H., Nakamura, Y. et al.: Electrocardiographic and echocardiographic findings in four cases of bovine endocarditis. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 1980, 176, 1355-1365.
3. Murdoch, D.B., Baker, J.R.: Bacterial endocarditis in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 1977, 18, 687-699.
4. Sponseller, B. T. and Ware, W.A.: Successful treatment of staphylococcal endocarditis in a horse. *Equine Veterinary Education*, 2001, 13(6), 298-302.

5. Buergeit, C.D., Cooley, A. J., Hines, S.A., Pipers, F.S.: Endocarditis in six horses. *Veterinary Pathology*, 1985, 22, 333-337.
6. Jacobsen, S and Andersen P.H.: The acute phase protein serum amyloid A(SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education*, 2007, 19(1), 38-46.
7. Kuhnert, P., Berthoud, H., Christensen, H., Bisgaard, M., Frey, J.: Phylogenetic relationship of equine *Actinobacillus* species and distribution of RTX toxin genes among clusters. *Veterinary Research*, 2003, 34, 353-359.
8. Bisgaard, M.: Ecology and significance of *Pasturellaceae* in animals. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1993, 279, 7-26.
9. Innes, J.R., Berger, J. and Francis, J.: Subacute bacterial endocarditis with pulmonary embolism in a horse associated with *Shigella equirulis*. *British Veterinary Journal*, 106, 245-250.
10. Collatos, C., Clark, S., Reef, V.B., Morris, D.D.: Septicemia, atrial fibrillation, cardiomegaly, left atrial mass, and *Rhodococcus equi* septic osteoarthritis in a foal. *Journal of the American Veterinary Association*, 1990, 197, 1039-1042.
11. Hillyer, M.H., Mair, T.S., Holmes, J.R.: Treatment of bacterial endocarditis in a shire mare. *Equine Veterinary Education*, 1990, 2, 5-7.
12. Sage, A.M. and Worth, L.: Fever: endocarditis and pericarditis. In: *Cardiology of the Horse*, 1999, 256-267.
13. Aalbæk, B., Østergaard, S., Buhl, R., Jensen, H.E., Christensen, H. and Bisgaard, M. *Actinobacillus equuli* subspecies *equuli* associated with equine valvulær endocarditis. *APMIS*, In press, 2007. ■

Metacam® (meloxicam)

Tyggetabletter, 1 mg og 2,5 mg til hund
 Injektionsvæske, opløsning 5 mg/ml til hund og kat
 Oral suspension, 1,5 mg/ml til hund
 Boehringer Ingelheim

Præsentation: Nonsteroidt analgetikum med antiinflammatorisk, antiødematisk og antipyretisk virkning til hund og kat.
Virkningsmekanismer/egenskaber: Meloxicam er et NSAID fra oxicam-gruppen. Det virker ved hæmning af prostaglandinsyntesen, hvorved det har antiinflammatorisk, analgetisk, antiødematisk og antipyretisk effekt. Det reducerer leukocyt infiltrationen i det betændte væv. I mindre udstrækning hæmmes også collagen-induceret trombocyt aggregation. *In vitro* og *in vivo* studier har vist, at meloxicam i højere grad hæmmer cyclooxygenase-2 (COX-2) end cyclooxygenase-1 (COX-1). **Indikationer:** *Inj.:* Hund: Lindring af betændelse og smerter ved såvel akutte som kroniske lidelser i bevægeapparatet. Reduktion af post-operative smerter og betændelse efter ortopædisk- og bløddelskirurgi. Kat: Reduktion af post-operative smerter efter ovariektomi og mindre omfattende bløddelskirurgi. *Oral susp. og tyggetabl.:* Lindring af betændelse og smerter ved såvel akutte som kroniske lidelser i bevægeapparatet på hund. **Bivirkninger:** Typiske NSAID-bivirkninger (appetitløshed, opkastning, diarré, fækal okkult blødning og apati) er af og til set. Hos hunde ses disse bivirkninger sædvanligvis inden for den første behandlingsuge og er i de fleste tilfælde forbigående og forsvinder ved behandlingens ophør. I meget sjældne tilfælde kan de være alvorlige eller fatale. **Kontraindikationer:** Må ikke bruges til drægtige eller diegivende dyr. Må ikke bruges til dyr med gastro-intestinale lidelser som f. eks. irritation og tegn på blødning, svækket lever-, hjerte- eller nyrefunktion og hæmorrhagiske lidelser eller i tilfælde af overfølsomhed over for præparatet. *Inj.:* Må ikke anvendes til dyr <6 uger eller katte <2 kg lgv. Oral opfølgingsbehandling til katte med meloxicam eller andre NSAID frarådes, da der ikke er fastlagt en sikker dosis for gentagen oral administration. *Oral susp.:* Bør ikke anvendes til hunde <6 uger. Tyggetabl.: Bør ikke anvendes til hunde <6 uger eller med <4 kg lgv. **Interaktioner:** Må ikke gives samtidig med andre NSAID eller glucocorticosteroider. Andre NSAID, diuretika, antikoagulantia, aminoglykosid-antibiotika og substanser med høj proteinbinding kan konkurrere om bindingen og således føre til toksisk virkning. Samtidig administration af potentielt nefrotoksiske lægemidler bør undgås. Intravenøs eller subkutan væsketerapi under anæstesi bør overvejes i de tilfælde, hvor anæstesi kan medføre en forøget risiko for dyret (f. eks. ved gamle dyr). Svækkelse af nyrefunktionen kan ikke udelukkes ved samtidig administration af anæstetika og NSAID. Forudgående behandling med NSAID kan resultere i yderligere eller forstærkede bivirkninger, og derfor bør der indlægges en behandlingsfri periode på mindst 24 timer, inden behandling påbegyndes. Længden af den behandlingsfri periode bør dog fastlægges under hensyntagen til de farmakokinetiske egenskaber af tidligere anvendte NSAID. **Drægtighed og laktation:** Sikkerheden under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. **Caution:** Hvis der forekommer bivirkninger, bør behandlingen afbrydes. Undgå behandling af dehydrerede, hypovolæmiske eller hypotensive dyr, idet der foreligger en potentiel risiko for øget toksisk påvirkning af nyrene. Der er kun dokumenteret sikkerhed for post-operativ smertelindring hos katte efter anæstesi med thiopental/halothan. **Bemærkning:** I tilfælde af overdosering bør symptomatisk behandling initieres. **Dosering:** *Hund: Sygdomme i bevægeapparatet:* Enkelt subkutan injektion på 0,2 mg/kg lgv. svt. 0,4 ml/10 kg. Forsat behandling med tyggetabletter eller oral suspension med en dosis på 0,1 mg/kg lgv. 24 timer efter injektionen. Ved længerevarende behandling, når der er observeret klinisk reaktion (efter ≥ 4 dage), kan dosis af Metacam tilpasses til den laveste, effektive, individuelle dosis, idet der tages hensyn til, at graden af smerte og inflammation, som er forbundet med kroniske lidelser i bevægeapparatet, kan variere over tid. En klinisk reaktion ses normalt inden for 3 - 4 dage. Behandlingen bør afbrydes senest efter 10 dage, hvis der ikke ses klinisk bedring. Der bør udvises særlig forsigtighed i forbindelse med doserings-nøjagtigheden. *Reduktion af post-operative smerter (over en periode på 24 timer):* Enkelt IV eller SC injektion på 0,2 mg/kg lgv. svt. 0,4 ml/10 kg før indgrebet, for eksempel ved indledning af anæstesi. *Kat: Reduktion af post-operative smerter:* Enkelt SC injektion på 0,3 mg/kg lgv. svt. 0,06 ml/kg lgv. før indgrebet, for eksempel ved indledning af anæstesi. **Holdbarhed:** *Inj.:* 3 år. Efter anbrud: 28 dage. *Oral susp.:* 3 år. Efter anbrud: 6 mån. *Tyggetabl.:* I blisterkort: 2 år (1 mg tabl.), 18 mån. (2,5 mg tabl.). **Opbevaring:** *Inj.:* <25°C. *Tyggetabl.:* Blisterkort: Opbevares i den originale pakning. Beskyttes mod lys. <30°C (1 mg), <25°C (2,5 mg). **Pris/Pakning:** *Inj.væske* 5 mg/ml: Hætteglas à 20 ml, Ehverv (eksk. moms) kr. 414,22, Forbrugerpris (inkl. moms) kr. 525,80. *Oral susp.* 1,5 mg/ml: Polyethylen flaske 10, 32 eller 100 ml, Ehverv (eksk. moms) kr. 53,58 (10 ml), 118,12 (32 ml), 309,31 (100 ml), Forbrugerpris (inkl. moms) kr. 83,95 (10 ml), 163,00 (32 ml), 397,25 (100 ml). *Tyggetabletter 1 mg og 2,5 mg:* PVDC/PE/PVC/AL børnesikrede blisterkort med 20 eller 100 tabletter pakket i karton, Ehverv (eksk. moms) kr. 99,37 (1 mg x 20), 434,00 (1 mg x 100), 148,34 (2,5 mg x 20), 575,20 (2,5 mg x 100). Forbrugerpris (inkl. moms) kr. 140,05 (1 mg x 20), 550,05 (1 mg x 100), 200,05 (2,5 mg x 20), 723,05 (2,5 mg x 100).

Udleveringsgruppe: B.

Yderligere oplysninger findes i produktresumé, der vederlagsfrit kan rekvireres fra Boehringer Ingelheim Danmark.