

## Durch *Ehrlichia canis* verursachte Nierenamyloidose

N. Luckschander<sup>1,2</sup>, M. Kleiter<sup>2,3</sup>, M. Willmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Innere Medizin der Kleintiere, Departement für klinische Veterinärmedizin der Universität Bern, <sup>2</sup> I. Medizinische Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien, <sup>3</sup> North Carolina State University, College of Veterinary Medicine, Raleigh, USA

### Zusammenfassung

Ein 8 Jahre alter, weiblicher Bobtail wurde mit Lethargie und Gewichtsverlust seit einem Jahr vorgestellt. Der Hund zeigte immer wieder Fieberschübe und eine Vergrößerung der peripheren Lymphknoten. Die milde Thrombozytopenie, die monoklonale Hyperglobulinämie und der positive *Ehrlichia canis* Antikörpertiter wiesen auf eine Ehrlichiose hin. Die erhöhten Nierenwerte und die Proteinurie waren verdächtig für eine Glomerulopathie. Immunhistochemische Untersuchungen von Nierengewebe ergaben eine AA Amyloidose. Chronische Ehrlichiose wurde als mögliche Ursache der Nierenamyloidose angenommen.

**Schlüsselwörter:** Hund – Ehrlichiose – Proteinurie – AA Nierenamyloidose

### Renal amyloidosis in a dog with chronic Ehrlichiosis

An 8 year old, intact female, Old English Sheepdog was presented with lethargy and chronic weight loss of one year duration. The dog suffered from recurrent fever and a mild peripheral lymphadenopathy. Mild thrombocytopenia, monoclonal hyperglobulinemia and positive *Ehrlichia canis* antibody titer were indicative of Ehrlichiosis. The patient developed proteinuria and renal failure, which suggested the presence of glomerulopathy. Immunohistochemical staining of renal biopsy specimen demonstrated AA amyloidosis. Chronic ehrlichiosis was suspected to be the cause of the dog's renal amyloidosis.

**Key words:** dog – Ehrlichiosis – proteinuria – renal amyloidosis

### Einleitung

Amyloidose ist der Überbegriff für Erkrankungen mit Amyloidablagerungen. Amyloid ist definiert als eine extrazelluläre Ablagerung fibrillärer Proteine mit einer spezifischen biochemischen Formation, die sogenannte « $\beta$ -Fältelung» (Glenner, 1980). Amyloidablagerungen können lokal oder systemisch auftreten. Die meisten der lokalen Formen sind in der Humanmedizin beschrieben wie zum Beispiel Amyloidose des Respirations- oder urologischen Traktes, senile kardiale Amyloidose und medulläre Schilddrüsenamyloidose. Felines insuläres Amyloid scheint ebenso eine lokalisierte Form der Amyloidose zu repräsentieren. Die systemische Form der Amyloidose kann in fast jedem Organsystem auftreten, wobei das zentrale Nervensystem meist nicht involviert ist. (Benson, 1983). Es gibt verschiedene Meinungen über die Klassifikation der systemischen Amyloidose. Diese wurden beim 6. internationalen Komitee der Nomenklatur und Klassifikation diskutiert (Cohen, 1991). Es wird prinzipiell zwischen der primären AL-Amyloidose und der sekundären oder reaktiven AA-Amyloidose unterschieden. Eine dritte Gruppe gehört der heredi-

tären Amyloidose an (Benson, 1983). Die Pathogenese der reaktiven Amyloidose wird durch Ausschüttung von Interleukin 1 der Makrophagen induziert, die in den Hepatozyten die Produktion von Serum Amyloid A (SAA), ein Akutphasenprotein, stimulieren. SAA ist die unmittelbare Vorstufe des AA-Proteins, dem Hauptbestandteil der Amyloidfibrillen (Benson, 1983). Chronische entzündliche und neoplastische Prozesse werden als Auslöser für systemische Amyloidosen beim Hund beschrieben (Brown, 1996). Auch chronische Antigenstimulation wird als Ursache für glomeruläre Amyloidose angenommen (Breitschwerdt, 1989).

### Fallbeschreibung

Ein 8 Jahre alter, weiblicher Bobtail wurde an der I. Medizinischen Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien wegen Anorexie, Erbrechen, Lethargie, vermehrtem Trinken und vermehrtem Harnabsatz vorgestellt. Er zeigte zudem Ge-

wichtsverlust seit einem Jahr. Ein 6 Monate zuvor erhobener Blutbefund ergab eine milde nicht regenerative Anämie mit einem Hämatokrit von 27%, aber normale Nierenwerte. Ein Therapieversuch mit Antibiotika (Amoxicillin) erbrachte keine Besserung. Bei der klinischen Untersuchung fielen der schlechte Ernährungszustand, Zeckenbefall, blasse Schleimhäute, vergrößerte periphere Lymphknoten sowie urämischer Mundgeruch auf.

Es wurde eine hämatologische Blutuntersuchung inklusive Differentialblutbild sowie ein biochemisches Profil inklusive Leberenzyme, Glukose, Lipase, Harnstoff, Kreatinin und der Elektrolyte Natrium, Kalium, Phosphor und Kalzium erhoben. Die Blutuntersuchung ergab erhöhte Werte von Kreatinin (289  $\mu\text{mol/L}$ ) und Phosphor (3.7  $\mu\text{mol/L}$ ), alle anderen Werte befanden sich im Normbereich (Tab 1). Das Blutbild bestätigte eine nicht regenerative Anämie (Hämatokrit 13%, 0.09% korrigierte Retikulozyten) und eine milde Thrombozytopenie (106 000). Die Serumelektrophorese wies ein erhöhtes Globulin (53 g/L, Normwerte 15–35 g/L), aber ein erniedrigtes Albumin (10 g/L, Normwerte 29.7–40.0 g/L) auf. Zusätzlich konnten wir aus der Kurve der Serumelektrophorese einen monoklonalen gamma Peak erkennen, der unter anderen Erkrankungen wie multiples Myelom oder Lymphom, einen zusätzlichen Hinweis auf eine Ehrlichiose darstellt (Werner und Turnwald, 1999). Die Harnuntersuchung zeigte ein spezifisches Gewicht von 1025, ein inaktives Sediment und eine deutliche Proteinurie (Protein: Kreatinin Verhältnis 20.4). Die bakterielle Untersuchung des Harns war negativ. Die Polyacrylamid-gelelektrophorese (PAGE) des Urins wies einen erhöhten Anteil von Albumin auf, was spezifisch für eine glomeruläre Erkrankung ist. Das Thoraxröntgen war ohne Be-

sonderheiten. Bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens wurden eine hyperechogene Nierenrinde und ein diffuser kortikomedullärer Übergang gesehen. Diese Veränderungen kommen auch bei akuter und chronischer Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie, leukämischen Infiltration und Amyloidose (Nyland und Mattoon, 2002) vor. Die Magenwand war unregelmässig verdickt, entsprechend einer nichtspezifischen Gastritis. Der systolische Blutdruck befand sich in der Norm (120 mm Hg). Zur Abklärung der Ursache der Glomerulopathie wurden *Ehrlichia canis* sowie Leishmanien-Antikörpertiter bestimmt. Zur weiteren Abklärung der nicht regenerativen Anämie und um Neoplasien im Knochenmark möglichst auszuschliessen, wurde eine Knochenmarksaspiration vorgenommen.

Der Ehrlichiose-Antikörpertiter war positiv (1:160), der Leishmanien-Antikörpertiter negativ. Der zytologische Befund des Knochenmarkspirates zeigte ein hypozelluläres Bild mit einer reduzierten Anzahl von Erythroblasten und einem erhöhten Anteil an Plasmazellen und Lymphoblasten. Die Besitzer entschieden sich trotz vorsichtiger Prognose für einen Therapieversuch. Die Therapie bestand aus der Transfusion von 450 ml A-Vollblut und der Verabreichung von Doxycyclin (5 mg/kg 2 $\times$  pro Tag per os) sowie Eisengaben 1 $\times$  (10 mg/kg i.m.), Ranitidin (2 mg/kg 2 $\times$  täglich s.c.), Metoclopramid (0,4 mg/kg 2 $\times$ /Tag s.c.), Ringerlactat – Dauertropfinfusionen (60 ml/kg/Tag) und wiederholter Fütterung. Der Zustand des Hundes besserte sich, so dass er nach 8 Tagen und einer Gewichtszunahme von 1.4 kg, einem Hämatokrit von 17% und einem Kreatinin von 203 mmol/L in häusliche Pflege entlassen werden konnte. Die Prognose wurde nach wie vor ungünstig eingeschätzt. Bei der Nachkontrolle, eine Woche später, hatte sich der Zu-

Tabelle 1: Hämatologische und blutchemische Werte beim Privattierarzt (A) und während des Spitalaufenthalts (B).

	Hämatokrit	Korrigierte Retikulozyten	Totalprotein	Harnstoff	Kreatinin	Phosphor	Alanin-Aminotransferase
	(%)	(%)	(g/dl)	(mmol/L)	( $\mu\text{mol/L}$ )	(mmol/l)	(U/L)
Normalwerte	37–55	0.0–1.0	6.0–7.5	3.6–7.1	50–110	0.9–1.6	30–150
A	27	0.18	7.0	16	95	1.8	62
B Tage							
1	13	0.09	6.9		289	3.7	35
3	18		5.8		247		
4	18	0.09	5.8	42		2.8	35
5	17	0.19	6.4				35
6	18	0.19	6.2				
7	18		6.2		203	3	40
8	17	0.11	6.5	73	203	3.2	
15	17				247	4.1	

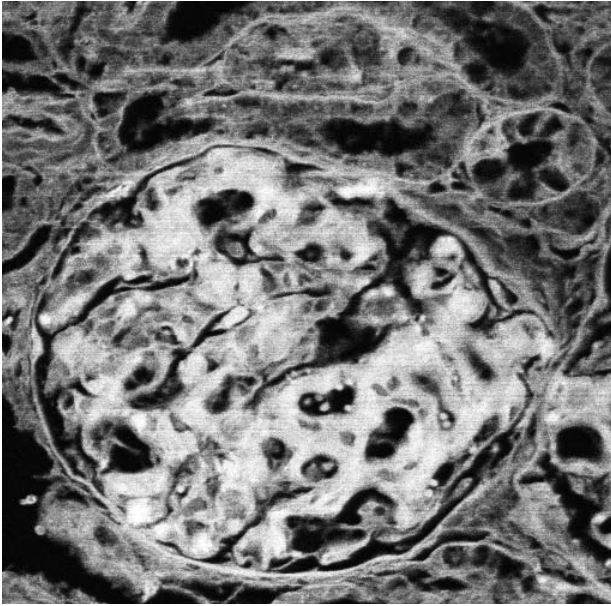


Abbildung 1: Amyloidablagerung in den Glomeruli (HE,  $\times 1000$ ).

stand verschlechtert und der Hund wurde mit Zustimmung des Besitzers eingeschläfert.

Bei der Sektion wurden makroskopisch stecknadelkopfgrosse Veränderungen in beiden Nieren und eine verdickte Magenwand beobachtet. Die histopathologische Untersuchung der Nieren ergab erweiterte Glomeruli und Tubuli, die in der Hämatoxylin-Eosin Färbung mit homogenem eosinophilen Material gefüllt waren (Abb. 1). Die Schnitte wurden anschliessend mit Kongorot gefärbt und wiesen unter dem konfokalen Lasermikroskop eine für Amyloid typische Autofluoreszenz auf. Das Gewebe konnte nach einer Vorbehandlung mit Kaliumpermanganat nicht wieder mit Kongorot gefärbt werden. Die durchgeführten histologischen Färbungen sprachen für eine AA-Amyloidose.

## Diskussion

Dieser Fall beschreibt die klassischen Symptome der chronischen Phase einer *Ehrlichia canis* Infektion, wie vergrösserte Lymphknoten, wiederkehrende Fieberschübe und eine nicht regenerative Anämie (Hribenik und Hoskins, 1997). Auch eine reduzierte Anzahl Erythroblasten zugunsten einer Verschiebung von Plasmazellen und Lymphozyten im Knochenmark werden als charakteristisch für die chronische Phase der Ehrlichiose beschrieben (Nelson und Couto, 1999). Die zeitliche Abfolge der Laborwertveränderungen (zuerst Anämie, dann Azotämie) weist darauf hin, dass die chronische Ehrlichiose sowohl Ursache der Anämie, als auch Ursache der chronischen Niereninsuffizienz war, obwohl eine mit chronischem Nierenversagen assoziierte Anämie nicht komplett ausgeschlossen werden konnte.

Die Veränderungen der chemischen Blutuntersuchung bestätigten den Verdacht einer Niereninsuffizienz. Die deutliche Proteinurie mit einem Protein/Kreatinin Verhältnis von 20.4 und die Hypoalbuminämie waren deutliche Hinweise auf eine Glomerulopathie mit den Differentialdiagnosen einer Glomerulonephritis oder einer Amyloidose, wobei eine Amyloidose mittels Biopsie nachgewiesen werden konnte. Wir vermuteten zuerst ein Immunglobulin assoziiertes Amyloid, da Hypergammaglobulinämie mit einer signifikanten Erhöhung von IgA, IgM, und IgG ein charakteristisches Merkmal von natürlich oder experimentell induzierten Ehrlichiosefällen ist (Troy et al., 1980). Doch die histochemische Färbung demonstrierte ein AA-Amyloidose.

Familiäre renale AA-Amyloidosen wurden beim Hund in Sharpeis (Di Bartola et al., 1990), Beagles (Bowles und Mosier, 1992) und English Foxhounds (Mason und Day, 1996) beschrieben. Nach Wissen der Autoren ist noch kein Fall einer familiären Nierenamyloidose beim Bobtail bekannt. Auch wenn der hereditäre Aspekt nicht vollständig ausgeschlossen ist, werden erblich bedingte Nierenerkrankungen meist unter einem Alter von 6 Jahren klinisch manifest (Davenport et al., 1986).

Weitere Ursachen der AA-Nierenamyloidosen sind Infektionen oder Neoplasien (Cook und Cowgill, 1996). Chronische Gewebeverletzungen verursachen eine exzessive hepatische Synthese von Serumamyloid A (SAA). Dieses Protein polymerisiert in den Glomeruli und verursacht progressiven Schaden (Di Bartola und Benson, 1989). Das Serum-Amyloid-A-Protein (SAA) ist notwendig, aber nicht allein ausreichend für die Entwicklung der reaktiven Amyloidose (Di Bartola und Benson, 1989).

Erhöhungen der Akutphasenproteine (C-reaktives Protein und alpha 1-saures Glykoprotein) konnten sowohl in akuten, als auch in chronischen Fällen der Hunde-Ehrlichiose nachgewiesen werden (Rikihiya et al., 1994). In unserem Fall konnten wir keinerlei Anzeichen chronischer Infektionen, entzündlicher Erkrankungen oder Neoplasien, ausser der chronischen *Ehrlichia canis*-Infektion, nachweisen. So war die Annahme naheliegend, dass die renale AA-amyloidose in diesem Fall Folge der chronischen *Ehrlichia canis*-Infektion war.

## Dank

Judith Withbread, MVB, MRCVS, MRCPPath, Abbey Veterinary Services, 14 Oak Place, Newton Abbot, Devon, TQ12 2 HW, UK

Monika Egerbacher, D.V.M., Institute of Histology and Embryology, VMU, 1210 Vienna

## Literatur

- Benson M. D.*: Pathogenesis of Amyloidosis. Proceedings of the 7<sup>th</sup> Kal. Kan. Forum. 1983, 47–52
- Bowles M.H., Mosier D.A.*: Renal amyloidosis in a family of beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, 201: 569–573.
- Breitschwerdt E.B.*: Rickettsial diseases in dogs. Proceedings of the 7<sup>th</sup> Kal. Kan. Forum. 1989, 2–7.
- Brown G.*: A monoclonal gammopathy-induced canine renal amyloidosis. *Can. Vet. J.* 1996, 105.
- Cohen A.S.*: Amyloidosis. Bulletin on the Rheumatic Diseases. 1991, 40: 1–12.
- Cook A. K., Cowgill L. D.*: Clinical and pathological features of protein-losing glomerular diseases in the dog: a review of 137 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, 32: 313–322.
- Davenport D.J., Di Bartola S.P., Chew D.J.*: Familial renal diseases in the dog and the cat. *Cont. Iss. Small. Anim. Pract.* 1986, 137–150.
- Di Bartola S.P., Benson M.D.*: The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. *J. Vet. Int. Med.* 1989, 3: 31–41.
- Di Bartola S.P., Tarr M.J., Webb D.M. et al.*: Familial renal amyloidosis in chinese shar pei dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, 197: 483–487.
- Glenner G. G.*: Amyloid deposits and amyloidosis, the beta fibrillosis. *N. Engl. J. Med.* 1980, 302: 1333–1343.
- Hribenik T.N., Hoskins J.D.*: Rickettsial Infections. In; Morgan RV, ed. Handbook of small animal practice. 3rd ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, 1163–1164.
- Mason N.J., Day M.J.*: Renal Amyloidosis in related english foxhounds. *J. Small. Anim. Pract.* 1996, 37: 255–260.
- Nyland T. G., Mattoon, J. S.*: Diffuse Abnormalities of the Renal Parenchyma. In; Small animal diagnostic ultrasound. 2<sup>nd</sup> ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002, 163–167.
- Nelson R. W., Couto C. G.*: Manual of Small Internal Medicine. Mosby Inc, St. Louis, 1999, 805.
- Rikihisa Y., Yamamoto S., Kwak I. M. et al.*: C-reactive protein and alpha 1 acid glycoprotein levels in dog affected with Ehrlichia canis. *J. Clin. Microbiol.* 1994, 32: 912–917.
- Troy G.C., Vulgamott J.C., Turnwald G.H.*: Canine ehrlichiosis a retrospective study of 30 naturally occurring cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1980, 16: 181–187.
- Wener L.L., Turnwald G.H.*: Immunologic and Plasma Protein Disorders. In; Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 3<sup>rd</sup> ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 248–364.

---

## Korrespondenzadresse

Nicole Luckschander,  
Abteilung Innere Medizin des Departements für  
klinische Veterinärmedizin der Universität Bern,  
Länggasstrasse 128, CH-3012 Bern,  
Tel. 0041 31 631 23 15  
E-Mail: Nicole.Luckschander@kkh.unibe.ch

*Manuskripteingang: 30. August 2002*  
*In vorliegender Form angenommen: 19. Februar 2003*