

## Hemotrofe mycoplasmen bij katten Deel 1: literatuuroverzicht

M.B. Duin, H. Moyaert, F. Pasmans, F. Boyen

Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

filip.boyen@ugent.be

### SAMENVATTING

Feliene hemotrofe mycoplasmosis (FHM) is de nieuwe naam van de ziekte die vroeger bekend stond als feliene infectieuze anemie of hemobartonellosis. Deze ziekte wordt veroorzaakt door hemotrofe mycoplasmen (haemoplasmen). In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis met betrekking tot deze haemoplasmen. Bij katten zijn er op dit moment drie verschillende hemoplasmen gekend, namelijk *Mycoplasma haemofelis*, “*Candidatus Mycoplasma haemominutum*” en “*Candidatus Mycoplasma turicensis*”, die wereldwijd voorkomen. Er is nog veel onduidelijkheid over de risicofactoren, transmissieroutes en de reservoirs. Er lijkt een verschil in pathogeniciteit te zijn tussen de verschillende hemoplasmen, wat zou leiden tot verschillende symptomen bij infecties. Vandaag de dag worden PCR-testen aangewend om tot een diagnose te komen. De behandeling met doxycycline lijkt goed te werken, maar een chronische dragerstatus komt, zelfs na behandeling, veelvuldig voor. Centraal in de preventie van FHM staan vooral de bestrijding van ectoparasieten en het voorkomen van overdracht via interspeciescontacten en iatrogene overdracht.

### INLEIDING

Feliene hemotrofe mycoplasmosis wordt veroorzaakt door hemoplasmen. De vroegere benamingen van deze kiemen waren *Eperythrozoon felis* (*E. felis*) en *Haemobartonella felis* (*H. felis*) (Clark, 1942; Small en Ristic, 1971). De sequentieanalyse van de 16S-ribosomale RNA-genen leidde in 2001 tot een herclassificatie van de kiemen. Op dit moment bestaan de feliene hemoplasmen uit *Mycoplasma haemofelis* (voorheen bekend als de grote vorm van *H. felis*), “*Candidatus Mycoplasma haemominutum*” (voorheen bekend als de kleine vorm van *H. felis*) en “*Candidatus Mycoplasma turicensis*”. Ondanks het feit dat de eerste feliene hemoplasmen al beschreven werden in 1942 en 1953, is er nog veel onduidelijkheid over de epidemiologie en de pathogenese van deze bacteriën. Dit komt voornamelijk doordat deze micro-organismen nog steeds niet cultiveerbaar zijn *in vitro*.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken van de kennis van de hemoplasmen bij de kat.

### TAXONOMIE

#### Fylogenetische analyse en herclassificatie

In 1942 werd in Zuid-Afrika voor het eerst een organisme beschreven op het oppervlak van erythrocyten bij anemische katten. Gezien de gelijkheid met *Eperythrozoon* species werd de kiem *Eperythrozoon felis* genoemd, maar er werd geen verder onderzoek naar verricht (Clark, 1942). In 1953 werd in de Verenigde

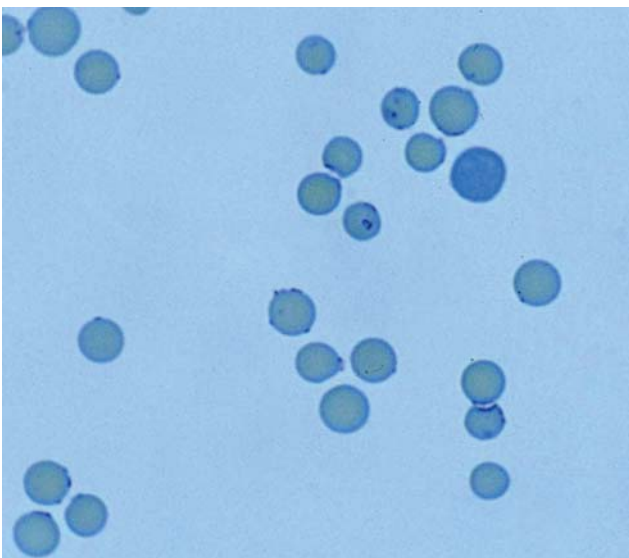
Staten ook een organisme beschreven op erythrocyten van anemische katten (Flint en Moss, 1953). Aan dit organisme werd in 1955 door Flint en McKelvic de naam *Haemobartonella felis* gegeven (Small en Ristic, 1971). De ziekte die veroorzaakt werd door deze kiem werd feliene infectieuze anemie genoemd (Flint en Moss, 1953). Gedurende vele jaren bleef er aanzienlijke verwarring bestaan over de ware aard van *Haemobartonella* en *Eperythrozoon* species. Tot 1993 bestond de orde Rickettsiales uit 3 families: Rickettsiaceae, Bartonellaceae en Anaplasmataceae. *Haemobartonella* en *Eperythrozoon* werden geclassificeerd als leden van de familie Anaplasmataceae. In 1990 werd door Wilson *et al.* een meer objectieve methode op punt gesteld voor de fylogenetische classificatie van bacteriën, namelijk de sequentieanalyse van het 16S rRNA-gen. Rikihisa *et al.* rapporteerden in 1997 voor het eerst de 16S rRNA-gensequenties van *Haemobartonella* en *Eperythrozoon* spp. Verrassend genoeg bleek er maar weinig gelijkheid te zijn met de sequenties van andere organismen uit de orde van Rickettsiales, maar er bleek veel meer gelijkheid te zijn met de sequenties van *Mycoplasma* spp. Op basis van de 16S rDNA-sequenties werden in 1997 twee verschillende *H. felis* types beschreven bij huiskatten. Deze werden oorspronkelijk de ohio-stam (grote vorm) en de californiastam (kleine vorm) genoemd (Rikihisa *et al.*, 1997). In 2001 is naar aanleiding van de voornoemde analyses de taxonomische classificatie van *Haemobartonella* en *Eperythrozoon* spp. gewijzigd. De genera *Haemobartonella* en *Eperythrozoon* werden verwijderd uit de orde van Rickettsiales en geplaatst in de klasse van Mollicutes in het genus *Mycoplasma*.

Hemotrofe mycoplasmen vormen een nieuwe cluster binnen het genus *Mycoplasma* en hebben de naam hemoplasmen gekregen (Messick, 2003). De grote vorm van *H. felis* (*E. felis*) werd vanaf dat moment “*Candidatus Mycoplasma haemofelis*” genoemd (Neimark *et al.*, 2001), later nog herzien tot *Mycoplasma haemofelis* (*M. haemofelis*) (Neimark *et al.*, 2002). Foley en Pedersen beschreven in 2001 de kleine vorm van *H. felis* als “*Candidatus Mycoplasma haemominutum*” (“*Candidatus M. haemominutum*”). In 2005 werd door Willi *et al.* bij een Zwitserse huiskat een derde hemotrofe mycoplasma ontdekt en deze heeft de naam “*Candidatus Mycoplasma turicensis*” (“*Candidatus M. turicensis*”) gekregen.

Omdat de hemoplasmen geen verwantschap vertonen met *Bartonella* species en omdat er nog andere infectieuze oorzaken van anemie gekend zijn bij de kat, zoals *Cytauxzoon felis*, *Babesia felis* en feliene leukemie virus, wordt aanbevolen om de termen feliene hemobartonellose en feliene infectieuze anemie niet meer te gebruiken en in plaats daarvan te spreken over feliene hemotrofe mycoplasmosis (FHM) (Sykes, 2003).

### Morfologische karakteristieken

De hemotrofe mycoplasmen bij katten zijn pleomorf, klein (minder dan 1 µm) en hebben een enkele celmembraan. Kleine granulen en enkele filamenteuze structuren zijn in het cytoplasma terug te vinden maar er is geen kern aanwezig. Ze kunnen staaf-, kok- of ringvormig zijn en kunnen enkelvoudig of in kettingvorm op het oppervlak van de erythrocyt worden teruggevonden (Figuur 1) (Messick, 2003; 2004). De hemoplasmen zijn gramnegatief en niet zuurvast en de reproductie gebeurt door binaire deling of door knopvorming (Carney en England, 1993). Voor vermeerdering is nauw contact noodzakelijk met de



**Figuur 1.** *M. haemofelis* op het oppervlak van verschillende erythrocyten.  
Met dank aan M.R. Lappin, Colorado State University.

erythrocyt van de gastheer (Hoelzle, 2007). Hemoplasmen binden op het celoppervlak van erythrocyten en zijn terug te vinden in kleine indeukingen en diepere inzinkingen van de membraan. De bacterie penetreert de gastheercel niet. Een 15-25 nm brede zone tussen de bacterie en de erythrocytemembraan is vastgesteld. In deze zone zijn fijne fibrillen zichtbaar van de bacterie naar de gastheercel toe (Messick, 2004).

Tot op heden is het nog niet mogelijk gebleken om hemoplasmen *in vitro* te laten vermenigvuldigen (“unculturable bacterium”). Hierdoor is er nog maar erg weinig gekend over de moleculaire mechanismen van de interactie tussen de hemoplasmen en de gastheercellen, over de replicatie en het bacteriële metabolisme van hemoplasmen (Hoelzle, 2007).

## EPIDEMIOLOGIE

### Prevalentie

Vóór de ontwikkeling van de moleculaire diagnostische technieken en de daarbij horende voordelen was het bestaan van verschillende soorten hemoplasmen niet bekend. De diagnose gebeurde door middel van de cytologische identificatie van *H. felis* op bloeduitstrijkjes. Op deze manier werd het bestaan van *H. felis* wereldwijd vastgesteld (Tasker *et al.*, 2003a). Door de slechte sensitiviteit van de op dat moment beschikbare diagnostische testen werden er vóór 2000 slechts enkele accurate epidemiologische studies verricht naar het voorkomen van hemotrofe mycoplasmen bij katten (Sykes, 2003). In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste prevalentiestudies die verricht werden na 2000. Gezien de recente ontdekking van “*Candidatus M. turicensis*” werd de aanwezigheid van deze hemoplasma in de meeste studies niet onderzocht. Uit de tabel blijkt dat de onderzoekers voor de verschillende prevalentiestudies gebruik hebben gemaakt van diverse soorten kattenpopulaties. Deze grote diversiteit maakt het vergelijken van de verschillende prevalentiecijfers niet eenvoudig. Uit de studies blijkt dat de drie hemoplasmen voorkomen bij (huis)katten in verschillende landen, verdeeld over de verschillende continenten. De prevalentie van hemotrofe mycoplasmen is aanzienlijk. In bijna alle studies is de aanwezigheid van “*Candidatus M. haemominutum*” het hoogst (prevalentie van gemiddeld 18%). Uit het overzicht blijkt verder dat er relatief vaak infecties met meerdere species tegelijk voorkomen. Het gelijktijdig voorkomen van twee of zelfs drie hemoplasmen werd door verschillende onderzoekers aangetoond bij gedomesticeerde katten (Jensen *et al.*, 2001; Watanabe *et al.*, 2003; Lobetti en Tasker, 2004; Luria *et al.*, 2004; Tasker *et al.*, 2003a, 2004; Eberhardt *et al.*, 2006; Hackett *et al.*, 2006; Lappin *et al.*, 2006; Willi *et al.*, 2006a, 2006b; Fujihara *et al.*, 2007; Ishak *et al.*, 2007; Just en Pfister, 2007; Reynolds en Lappin, 2007; Sykes *et al.*, 2007, 2008; Bauer *et al.*, 2008; Macieira *et al.*, 2008; Peters *et al.*, 2008) en komt ook vaak voor bij wilde katachtigen (Willi *et al.*, 2007c). Infecties met “*Candidatus M. turicensis*” worden vaak geassocieerd

**Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste prevalentiestudies die verricht werden na 2000.**

Auteur(s)	Aantal katten	PCR positief getest op:							Totaal (%)
		Mhf (%)	CMhm (%)	CMt (%)	Mhf en CMhm (%)	Mhf en CMt (%)	CMhm en CMt (%)	Mhf, CMhm en CMt (%)	
<b>Jensen <i>et al.</i></b> 2001 Amerika	<b>220</b>	<b>10 (4,5%)</b>	<b>28 (12,7%)</b>	<b>ng</b>	<b>5 (2,3%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>43 (19,5%)</b>
FHM-verdachte katten	82	10 (12,2%)	9 (11,0 %)	ng	4 (4,9%)	ng	ng	ng	23 (28,0%)
controlegroep	138	0 (0,0%)	19 (13,8%)	ng	1 (0,7%)	ng	ng	ng	20 (14,5%) 1)
<b>Luria <i>et al.</i></b> 2004 Amerika	<b>484</b>	<b>21 (4,3%)</b>	<b>40 (8,3%)</b>	<b>ng</b>	<b>19 (3,9%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>80 (16,5%) 2)</b>
<b>Eberhardt <i>et al.</i></b> 2006 Amerika	<b>112</b>	<b>2 (1,8%)</b>	<b>7 (6,3%)</b>	<b>ng</b>	<b>3 (2,7%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>12 (10,7%) 2)</b>
<b>Hackett <i>et al.</i></b> 2006 Amerika	<b>118</b>	<b>4 (3,4%)</b>	<b>10 (8,5%)</b>	<b>ng</b>	<b>1 (0,8%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>15 (12,7%) 3)</b>
<b>Lappin <i>et al.</i></b> 2006 Amerika	<b>92</b>	<b>2 (2,2%)</b>	<b>15 (16,3%)</b>	<b>ng</b>	<b>5 (5,4%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>22 (23,9%) 4)</b>
<b>Ishak <i>et al.</i></b> 2007 Amerika	<b>176</b>	<b>8 (4,5%)</b>	<b>16 (9,1%)</b>	<b>ng</b>	<b>7 (4,0%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>31 (17,6%) 1)</b>
katten met anemie	89	7 (7,9%)	8 (9,0%)	ng	3 (3,4%)	ng	ng	ng	18 (20,2%)
gezonde katten	87	1 (1,1%)	8 (9,2%)	ng	4 (4,6%)	ng	ng	ng	13 (14,9%)
<b>Reynolds en Lappin</b> 2007 Amerika	<b>332</b>	<b>20 (6,0%)</b>	<b>37 (11,1%)</b>	<b>ng</b>	<b>5 (1,5%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>62 (18,7%) 5)</b>
<b>Sykes <i>et al.</i></b> 2007 Amerika	<b>263</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>41 (15,6%)</b>	<b>1 (0,4%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>43 (16,3%) 1)</b>
katten met anemie	135	onb	15 (11,1%)	onb	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	onb
niet-anemische katten	128	onb	26 (20,3%)	onb	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	onb
<b>Sykes <i>et al.</i></b> 2008 Amerika	<b>310</b>	<b>5 (1,6%)</b>	<b>55 (17,7%)</b>	<b>5 (1,6%)</b>	<b>5 (1,6%)</b>	<b>3 (1,0%)</b>	<b>10 (3,2%)</b>	<b>2 (0,6%)</b>	<b>85 (27,4%) 7)</b>
<b>Tasker <i>et al.</i></b> 2004 Australië	<b>147</b>	<b>6 (4,1%)</b>	<b>34 (23,1%)</b>	<b>ng</b>	<b>1 (0,7%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>41 (27,9%) 6)</b>
aangevuld <sup>a)</sup>	147	5 (3,4%)	26 (17,7%)	6 (4,1%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	8 (5,4%)	0 (0,0%)	47 (32,0%)
<b>Macieira <i>et al.</i></b> 2008 Brazilië	<b>149</b>	<b>6 (4,0%)</b>	<b>15 (10,1%)</b>	<b>ng</b>	<b>3 (2,0%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>24 (16,1%) 1)</b>
FIV-positief	25	1 (4,0%)	8 (32,0%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	9 (36,0%)
FeLV-positief	39	0 (0,0%)	1 (2,6%)	ng	1 (2,6%)	ng	ng	ng	2 (5,1%)
FIV- en FeLV-positief	8	0 (0,0%)	3 (37,5%)	ng	1 (12,5%)	ng	ng	ng	4 (50,0%)
FIV- en/of FeLV-negatief	77	5 (6,5%)	3 (3,9%)	ng	1 (1,3%)	ng	ng	ng	9 (11,7%)
<b>Kewish <i>et al.</i></b> 2004 Canada	<b>60</b>	<b>16 (26,7%)</b>	<b>7 (11,7%)</b>	<b>ng</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>ng</b>	<b>23 (38,3%) 1)</b>
FHM-verdachte katten	18	12 (66,7%)	1 (5,6%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	13 (72,2%)
andere zieke katten	22	4 (18,2%)	4 (18,2%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	8 (36,4%)
gezonde katten	20	0 (0,0%)	2 (10,0%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	2 (10,0%)
<b>Just en Pfister</b> 2007 Duitsland	<b>135</b>	<b>6 (4,4%)</b>	<b>11 (8,1%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>1 (0,7%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>3 (2,2%)</b>	<b>0 (0,0%)</b>	<b>21 (15,6%) 7)</b>
katten met anemie	84	2 (2,4%)	7 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	11 (13,1%)
gezonde katten	28	1 (3,6%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	6 (21,4%)
onbekende gezondheid	23	3 (13,0%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (17,4%)

Vervolg tabel 1 op volgende bladzijde

Vervolg tabel 1. Overzicht van de belangrijkste prevalentiestudies die verricht werden na 2000.

Auteur(s)	Aantal katten	PCR positief getest op:							Totaal (%)
		Mhf (%)	CMhm (%)	CMt (%)	Mhf en CMhm (%)	Mhf en CMt (%)	CMhm en Mhf, CMhm en CMt (%)		
<b>Bauer et al.</b> 2008 Duitsland	262	12 (4,6%)	59 (22,5%)	ng	2 (0,8%)	ng	ng	ng	73 (27,9%) <b>1,8</b>
<b>Tasker et al.</b> 2003a Engeland	426	6 (1,4%)	72 (16,9%)	ng	1 (0,2%)	ng	ng	ng	79 (18,5%) <b>1)</b>
zieke katten	306	4 (1,3%)	62 (20,3%)	ng	1 (0,3%)	ng	ng	ng	67 (21,9%)
gezonde katten	120	2 (1,7%)	10 (8,3%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	12 (10,0%)
aangevuld <sup>a)</sup>	426	5 (1,2%)	66 (15,5%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)	82 (19,2%)
<b>Peters et al.</b> 2008 Engeland	1585	30 (1,9%)	154 (9,7%)	13 (0,8%)	11 (0,7%)	2 (0,1%)	10 (0,6%)	2 (0,1%)	222 (14,0%) <b>7)</b>
<b>Watanabe et al.</b> 2003 Japan	21	12 (57,1%)	4 (19,0%)	ng	2 (9,5%)	ng	ng	ng	18 (85,7%) <b>7)</b>
<b>Inokuma et al.</b> 2004 Japan	102	2 (2,0%)	16 (15,7%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	18 (17,6%) <b>8)</b>
zieke katten	90	2 (2,2%)	16 (17,8%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	18 (20,0%)
gezonde katten	12	0 (0,0%)	0 (0,0%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	0 (0,0%)
<b>Fujihara et al.</b> 2007 Japan	60	6 (10,0%)	21 (35,0%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	4 (6,7%)	35 (58,3%) <b>1)</b>
<b>Criado-Fornelio et al.</b> 2003 Spanje	30	6 (20,0%)	3 (10,0%)	ng	0 (0,0%)	ng	ng	ng	9 (30,0%) <b>5)</b>
<b>Lobetti en Tasker</b> 2004 Zuid-Afrika	78	5 (6,4%)	25 (32,1%)	ng	5 (6,4%)	ng	ng	ng	35 (44,9%) <b>7)</b>
aangevuld <sup>a)</sup>	69	1 (1,4%)	10 (14,5%)	7 (10,1%)	5 (7,2%)	2 (2,9%)	9 (13,0%)	2 (2,9%)	36 (52,2%)
<b>Willi et al.</b> 2006a Zwitserland	713	9 (1,3%)	63 (8,8%)	3 (0,4%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	6 (0,8%)	0 (0,0%)	83 (11,6%) <b>1)</b>
FHM-verdachte katten	98	6 (6,1%)	14 (14,3%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0 (0,0%)	onb
zieke katten	529	onb	onb	3 (0,6%)	onb	0 (0,0%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)	onb
gezonde katten	86	onb	onb	0 (0,0%)	onb	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	onb

Mhf = *M. haemofelis*, CMhm = "*Candidatus M. haemominutum*", CMt = "*Candidatus M. turicensis*"

FHM = feliene hemotrofe mycoplasmosis

ng = niet getest                      onb = onbekend

<sup>a)</sup> aangevuld door Willi et al. 2006b

1) katten aangeboden voor bloedonderzoek

2) zwervkatten

3) bloeddonoren

4) katten besmet met *Ctenocephalides felis*

5) zieke katten

6) grotendeels zieke katten

7) katten verdacht van feliene hemotrofe mycoplasmosis

8) willekeurige katten die in de kliniek gezien zijn



met infecties met andere hemoplasmen (Willi *et al.*, 2006b). Verder is het opvallend dat, als er een infectie is met meerdere hemoplasmen en met “*Candidatus M. turicensis*”, deze laatste kiem meestal in de laagste aantallen aanwezig is (Peters *et al.*, 2008).

### Risicofactoren

Voor *M. haemofelis* en “*Candidatus M. haemominutum*” infecties bij katten zijn er veel verschillende risicofactoren gerapporteerd. Er zijn minder studies gepubliceerd over de risicofactoren voor “*Candidatus M. turicensis*”, maar er wordt aangenomen dat de risicofactoren vergelijkbaar zijn voor de drie hemoplasmen (Willi *et al.*, 2006b). Voorafgaand aan de bespreking van de diverse risicofactoren dient opgemerkt te worden dat de verschillende studies een ruime tijds- marge bestreken en dat er verschillende technieken gebruikt werden voor de diagnose van infecties (cytologie ten opzichte van PCR-testen). Dit kan de resultaten van de verrichte studies eventueel beïnvloed hebben, want vrij recentelijk is cytologie alleen onvoldoende gebleken om FHM te diagnosticeren (Willi *et al.*, 2007b).

Over het geslacht als risicofactor bestaan tegenstrijdigheden. Grindem *et al.* rapporteerden in 1990 dat het geslacht geen risicofactor was, maar vóór 1990 hadden diverse auteurs het geslacht wel als risicofactor bestempeld: mannelijke dieren zouden meer risico lopen dan vrouwelijke (Grindem *et al.*, 1990). Ook Luria *et al.* (2004) en Sykes *et al.* (2008) bestempelden het mannelijke geslacht als een risicofactor en uit de studies van Tasker *et al.* (2003c, 2004) bleek dat mannelijke katten enerzijds meer kans hadden op infectie met “*Candidatus M. haemominutum*”, maar anderzijds geen verhoogd risico hadden op een infectie met *M. haemofelis*. Bauer *et al.* (2008) toonden eveneens aan dat mannelijke katten meer risico liepen op een infectie met “*Candidatus M. haemominutum*”. Mannelijke huiskatten zouden ook frequenter geïnfecteerd worden met “*Candidatus M. turicensis*” dan vrouwelijke huiskatten (Willi *et al.*, 2006b; Sykes *et al.*, 2008).

Over leeftijd als risicofactor voor infectie is veel gepubliceerd. Grindem *et al.* hebben in 1990 een studie gepubliceerd waaruit bleek dat katten jonger dan drie jaar een verhoogd risico op infectie zouden hebben. Sykes *et al.* (2008) toonden aan dat katten die verdacht waren van FHM en geïnfecteerd bleken te zijn met *M. haemofelis*, significant jonger waren dan van FHM-verdachte, niet-geïnfecteerde katten en stelden dat jongere katten misschien wel gepredisponeerd zijn voor klinische hemoplasmosis. Eerdere studies toonden echter aan dat het risico steeg met een toenemende leeftijd, waarbij pieken optraden tussen de leeftijd van vier en zes jaar en tussen zeven en acht jaar (Grindem *et al.*, 1990). Uit prevalentieonderzoeken van Tasker *et al.* (2003c, 2004) bleek dat oudere katten meer risico liepen om positief te testen op *Candidatus M. haemominutum*. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een toenemende kans op infectie bij een toenemende

leeftijd (Tasker *et al.*, 2003c, 2004). Studies van Sykes *et al.* (2007) en Bauer *et al.* (2008) bevestigden eveneens het verhoogd risico op *Candidatus M. haemominutum* infectie bij een toenemende leeftijd.

De associatie tussen retrovirussen en hemoplasmosis werd door diverse auteurs opgemerkt. In de meeste gevallen gaat het om de aanwezigheid van feliene leukemievirus (FeLV), soms ook van feliene immunodeficiëntievirus (FIV) (Grindem *et al.*, 1990; Luria *et al.*, 2004; Willi *et al.*, 2006a; Sykes *et al.*, 2007; Bauer *et al.*, 2008; Macieira *et al.*, 2008). De associatie tussen infecties met retrovirussen en hemoplasmeninfecties kan eventueel te wijten zijn aan de immunosuppressieve effecten van retrovirussen die infecties met hemoplasmen in de hand werken. Het is ook mogelijk dat bepaalde risicofactoren gelijk zouden zijn voor infecties met zowel retrovirussen als hemoplasmen (Luria *et al.*, 2004; Sykes *et al.*, 2008), zoals bijvoorbeeld territoriaal gedrag met daaruit voortvloeiende bijtonden.

Buitenbeloop zou eveneens een risicofactor zijn (Grindem *et al.*, 1990; Willi *et al.*, 2006a). Willi *et al.* (2006a) koppelden dit aan het verhoogde risico op contact met bloedzuigende vectoren, zoals teken en vlooien. Verschillende auteurs vonden dat een voorgeschiedenis van kattenbeten met de erbij horende abscessen een mogelijke risicofactor kon zijn (Grindem *et al.*, 1990; Luria *et al.*, 2004).

In het algemeen kan gesteld worden dat de risicofactoren geassocieerd zijn met katten die lijden aan immunosuppressie door diverse oorzaken en/of meer kans op blootstelling aan hemoplasmen hebben (Grindem *et al.*, 1990), zoals bij buitenbeloop of een toenemende leeftijd.

### Transmissie en reservoirs

Er is nog steeds heel weinig gekend over de transmissieroutes en de reservoirs van hemoplasmen. Bloedzuigende artropoden worden verondersteld een belangrijke rol te spelen in de transmissie van hemoplasmen tussen katten (Willi *et al.*, 2006a). Vlooien geïnfecteerd met *M. haemofelis* kunnen het organisme overdragen en ziekte veroorzaken (Messick, 2003). Het DNA van “*Candidatus M. haemominutum*” en *M. haemofelis* werd aangetoond in de kattenvlo *Ctenocephalides felis*, (*C. felis*), afkomstig van experimenteel en natuurlijk geïnfecteerde katten en in vlooiënfeces (Willi *et al.*, 2007a). Echter, een poging om experimenteel transmissies van *M. haemofelis* en “*Candidatus M. haemominutum*” tussen katten te bewerkstelligen via de hematofage activiteit van *C. felis*, gaf geen eenduidige resultaten (Willi *et al.*, 2007a).

Flint *et al.* rapporteerden in 1958 een experimentele transmissie via bloed geïnfecteerd met *H. felis* dat via intraveneuze, intraperitoneale en orale weg werd toegediend (Willi *et al.*, 2007b). Ook de iatrogene transmissie van hemoplasmen door bloedtransfusies is beschreven (Willi *et al.*, 2006a). De verticale transmissie van feliene hemoplasmen van de moederpoes naar de kittens werd in het verleden eveneens veron-

dersteld, maar er zijn tot op heden geen wetenschappelijke bewijzen (Willi *et al.*, 2007b).

Er is een toenemend bewijs van een directe transmissie van hemoplasmen tussen katten onderling. Er zijn studies waaruit blijkt dat hemoplasmen worden uitgescheiden in het speeksel en de feces van geïnfecteerde katten. De associatie van hemoplasmeninfecties met het mannelijke geslacht, buitenbeloop, abcessen door kattenbeten en de uitscheiding van hemoplasmen in speeksel en feces, suggereert een directe transmissie van hemoplasmen (Willi *et al.*, 2007a; Sykes *et al.*, 2008).

## PATHOGENESE, SYMPTOMEN EN LETSELS

### Inleiding

Infecties met hemotrofe mycoplasmen kunnen leiden tot zeer erge anemie. De klinische verschijnselen van FHM lopen uiteen van een asymptomatische infectie tot een levensbedreigende hemolytische crisis. Dit is afhankelijk van het soort hemoplasma, de gevoeligheid van de gastheer en of het gaat om een chronische of acute infectie (Willi *et al.*, 2007b). Dieren kunnen gepredisponeerd zijn voor een acute infectie door leeftijd, een onderliggende aandoening, immunosuppressie of splenectomie. Bij chronisch geïnfecteerde dieren kunnen tekenen van ziekte onzichtbaar zijn of slecht omschreven zijn (Messick, 2004; Sykes *et al.*, 2008). De feliene hemoplasmen zijn op basis van de 16S rRNA-gensequentie analyse onderverdeeld in verschillende subclusters binnen de hemotrofe mycoplasmen. Er bestaan aanwijzingen dat hemoplasmen uit verschillende clusters een verschillende mate van pathogeniciteit vertonen. Om het veronderstelde fylogenetische verwantschap te bevestigen en om de genetische achtergrond te correleren met bepaalde karakteristieken van hemoplasmen, zoals pathogeniciteit, is echter meer onderzoek nodig naar andere gensequenties (Willi *et al.*, 2007b).

### Mechanismen die leiden tot de vernietiging van erythrocyten

Tot op heden worden er verschillende mechanismen verondersteld die de inductie van hemolyse en anemie door hemoplasmen verklaren. Het contact van de hemoplasmen met de erythrocyten leidt via immuungemedieerde en andere nog niet volledig opgehelderde mechanismen tot celbeschadiging (Messick, 2004). Twee belangrijke mechanismen die leiden tot anemie bij feliene hemotrofe mycoplasmosis zijn hemolyse en sequestratie.

In het begin van de infectie ontstaat hemolyse door bacteriëmie (Messick, 2004). De vasthechting van de hemotrofe mycoplasmen op de erythrocyten-membraan geeft indeukingen van het oppervlak, hetgeen leidt tot de directe beschadiging van de erythrocyt (Willi *et al.*, 2007b). Dit leidt tot het verlies van hemoglobine en tot de verhoging van de osmotische fragiliteit. Hierdoor wordt de levensduur van de erythrocyt

drastisch verkort (Carney en England, 1993). Door structuurveranderingen van de erythrocyten is het mogelijk dat de structuur van de normale oppervlakteantigenen gewijzigd wordt, of dat verborgen antigenen opeens blootgesteld worden. In het verdere verloop van de infectie worden antistoffen tegen de kiem geproduceerd die indirect een hemolyse van geïnfecteerde erythrocyten zouden induceren. Hoogstwaarschijnlijk worden er ook autoantistoffen aangemaakt tegen erythrocyten met gewijzigde oppervlakteantigenen. Deze autoantistoffen zouden een verdere erythrocytenlyse induceren (Carney en England, 1993).

Als reactie op de initiële bacteriëmie wordt door het lichaam een poging gedaan om de bacteriën van de erythrocyten te verwijderen. Macrofagen in milt, lever, long en algemene circulatie fagocyteren de geïnfecteerde erythrocyten (= sequestratie) (Carney en England, 1993). Na opsonisatie worden de kiemen van de erythrocyten verwijderd door macrofagen. Gesequesteerde erythrocyten kunnen na de verwijdering van de kiemen weer in de circulatie vrijgesteld worden. Het opduiken van grote aantallen herstelde erythrocyten in de circulatie kan het plotseling stijgen van de hematocriet verklaren, wat gezien wordt bij sommige katten tijdens de acute fase van infectie (Carney en England, 1993).

### Klinische tekenen

De pathogenese van FHM wordt onderverdeeld in vier fasen: de preparasitaire fase, de acute fase, de herstelfase en de carrierfase. De preparasitaire fase is de fase vanaf de inoculatie tot het (acute) begin van de klinische tekenen en duurt voor *M. haemofelis* twee tot drie weken. Voor "*Candidatus M. haemominutum*" duurt deze fase ongeveer 14 dagen. De acute fase waarin anemie en bacteriëmie optreden bij infectie met *M. haemofelis* duurt 18 tot 30 dagen (Sykes, 2003). De piek van bacteriëmie en de laagste hematocrietwaarde worden ongeveer twee weken na infectie gezien (Willi *et al.*, 2007b). Infectie met "*Candidatus M. haemominutum*" resulteert in milde klinische symptomen of subklinische infectie en de acute fase duurt één tot drie weken. In de herstelfase normaliseert de hematocriet bij de overlevende katten en het organisme is dan ook niet meer zichtbaar op bloeduitstrijkjes (Sykes, 2003).

### Acute infecties

Acute infecties met *M. haemofelis* worden geassocieerd met een massale kolonisatie van de erythrocyten, hetgeen leidt tot een erge en soms zelfs fatale hemolytische anemie (Messick, 2003). Zelfs immunocompetente katten kunnen ziek worden door *M. haemofelis*. Veel voorkomende symptomen zijn depressie, verminderde eetlust en uitdroging. Bij sommige katten is ook gewichtsverlies vast te stellen. De anemie zorgt voor tekenen van zwakheid, bleekheid van de mucosae, tachypneu, tachycardie en soms syncope. Andere afwijkingen op klinisch onderzoek kun-

nen een hartgeruis en soms splenomegalie zijn. Minder vaak komt ook icterus voor. Sommige katten hebben koorts en erg aangetaste dieren kunnen in hypothermie zijn (Sykes, 2003). De koorts is intermitterend en piekt wanneer de hoogste aantallen hemoplasmen in de perifere bloedbaan aanwezig zijn. Splenomegalie en icterus worden veroorzaakt door de extravasculaire hemolyse (Messick, 2003).

Gezonde katten die experimenteel geïnfecteerd werden met "*Candidatus M. haemominutum*" ontwikkelden slechts minimale klinische symptomen van acute ziekte (Messick, 2004). Infectie met "*Candidatus M. haemominutum*" lijkt geen tot milde klinische symptomen te geven bij immunocompetente katten (Sykes, 2003). Infectie met "*Candidatus M. haemominutum*" leidt meestal niet tot een significante daling van de hematocriet. Studies waarbij wel sprake is van een significante daling van de hematocriet, hebben voornamelijk betrekking op immuungecompromitteerde dieren die een co-infectie hebben met retrovirussen of chemotherapie ondergaan (Willi *et al.*, 2007b).

De pathogeniciteit van "*Candidatus M. turicensis*" lijkt af te hangen van cofactoren, zoals immunosuppressie of co-infectie met andere hemoplasmen. "*Candidatus M. turicensis*" veroorzaakte milde tot duidelijke anemie bij twee katten die experimenteel geïnfecteerd werden door intraveneuze inoculatie met infectieus bloed. De piek in bacteriëmie werd 16 tot 18 dagen na inoculatie gemeten en er was geen duidelijke cyclus van een toename en afname van de aantallen in het bloed waarneembaar. Een ergere anemie en hogere aantallen bacteriën in het bloed waren waarneembaar bij een kat die immuungecompromitteerd was door corticosteroïdentoediening voorafgaand aan de infectie (Willi *et al.*, 2007b).

Immunocompetente katten geïnfecteerd met "*Candidatus M. turicensis*" die eveneens geïnfecteerd zijn met *M. haemofelis* of "*Candidatus M. haemominutum*", vertonen een significant lagere hematocriet dan niet-geïnfecteerde katten. Men vermoedt dat bepaalde factoren, zoals bijvoorbeeld co-infectie met een andere hemoplasma, betrokken zijn in het ontstaan van anemie bij katten geïnfecteerd met "*Candidatus M. turicensis*" (Willi *et al.*, 2006b).

#### *Chronische infecties of carrierstatus*

Katten die acuut geïnfecteerd zijn met hemoplasmen, blijven hoogstwaarschijnlijk chronische dragers voor maanden tot jaren, zelfs indien ze behandeld werden met antimicrobiële middelen (Willi *et al.*, 2007b). Het bestaan van chronische infecties met een lage of voorbijgaande aanwezigheid van *M. haemofelis* en/of "*Candidatus M. haemominutum*" in perifere bloeduitstrijkjes is bij katten goed gekend. Toch is het vaststellen van een chronische infectie met behulp van een bloeduitstrijkje niet gemakkelijk (Messick, 2003). PCR-testen zijn beter geschikt om chronische dragers op te sporen. De gezonde dragerkatten vormen een risico op de besmetting van andere katten. Daarnaast

zijn herinfecties en heropflakkingen beschreven (Willi *et al.*, 2007b). Stress, dracht, onderliggende infecties of neoplasie zouden bij chronische dragers het opnieuw uitbreken van ziekte tot gevolg kunnen hebben. Pogingen om dit experimenteel uit te lokken door middel van het induceren van abscessen, de toediening van glucocorticoïden, de toediening van cyclofosfamide of splenectomie waren echter teleurstellend (Sykes, 2003).

Recente studies tonen aan dat er een verschil bestaat tussen de drie hemoplasmen bij katten met betrekking tot hun mogelijkheid om een chronische dragerstatus te veroorzaken. Een dragerstatus wordt veelvuldig aangetroffen na infectie met "*Candidatus M. haemominutum*" maar is zeldzamer bij *M. haemofelis* infecties. Een volledige genezing van "*Candidatus M. turicensis*" na een behandeling werd eveneens vastgesteld door Willi *et al.* in 2005.

#### *Immuniteit*

Over de immuniteitsopbouw tegen hemotrofe mycoplasmen is nog niet veel gekend. Herstelde katten blijven gevoelig voor herinfectie. Katten geïnfecteerd met *M. haemofelis* produceren antistoffen die niet kruisreageren met "*Candidatus M. haemominutum*", terwijl katten geïnfecteerd met "*Candidatus M. haemominutum*" antistoffen ontwikkelden die gering reageren met *M. haemofelis* (Sykes, 2003).

#### **Laboratoriumbevindingen**

Klinische feliene hemotrofe mycoplasmosis wordt vooral gekarakteriseerd door extravasculaire hemolyse (Willi *et al.*, 2007b).

#### **Hematologie**

De typische hematologische afwijkingen die kenmerkend zijn voor extravasculaire hemolyse zijn regeneratieve, macrocytaire en normochrome anemie met een verhoogd absoluut aantal reticulocyten, anisocytose en polychromasie (Willi *et al.*, 2007b). Een chronische ontsteking kan leiden tot een normocytaire, normochrome anemie. Een depletie van rode bloedcelprecursoren ter hoogte van het beenmerg door bijvoorbeeld een onderliggende feliene leukemievirus (FeLV) infectie of toxoplasmose, kan zelfs een macrocytaire, hypochrome anemie geven (Carney en England, 1993).

De ernst van de anemie hangt af van het stadium van de infectie. De hematocriet kan minder dan 20% bedragen tijdens de piek van de bacteriëmie (Messick, 2003). Sommige geïnfecteerde katten vertonen slechts een matige regeneratie. Dit kan wijzen op een vroeg stadium van de anemie waarbij er onvoldoende tijd verstreken is voor het beenmerg om te kunnen reageren. Daarnaast kunnen onderliggende retrovirale infecties een rol spelen (Willi *et al.*, 2007b). De anemie kan niet-regeneratief zijn door een onderliggende FeLV-infectie, hoewel macrocytaire, normochrome,



niet-regeneratieve anemie eveneens beschreven is bij FeLV-negatieve katten met FHM (Sykes, 2003).

Verder kunnen Howell-Jollyboodies en soms een opvallende normoblastemie worden waargenomen. Erytrofagocytose wordt soms opgemerkt in het perifere bloed evenals autoagglutinatie (Sykes, 2003). Over een positieve Coombs' test werd eveneens gerapporteerd (Willi *et al.*, 2007b). De leucocytentelling kan normaal, verhoogd of verlaagd zijn (Sykes, 2003). Tijdens de acute fase van de infectie is het totaal aantal leucocyten vaak normaal tot mild verhoogd. Neutrofilie met of zonder leucocytose kan optreden. Monocytose, zeker met afwijkende monocyten of monocyten met gefagocyteerde erythrocyten, is een indicatie voor een acute infectie. Zodra de infectie meer chronisch wordt, is het aantal leucocyten meestal normaal, tenzij er onderliggend nog andere problemen aanwezig zijn. Leukopenie wordt soms gezien bij terminale infecties (Carney en England, 1993). Tenslotte wordt er soms een verhoogde trombocytentelling waargenomen (Sykes, 2003).

In een studie werden gezonde katten experimenteel besmet met "*Candidatus M. haemominutum*". Ze ontwikkelden slechts minimale hematologische veranderingen. De hematocriet daalde gedurende de duur van de acute infectie, evenals het aantal leucocyten, maar beide daalden niet tot onder de laagste referentiegrenzen (Messick, 2003; Sykes, 2003).

## Biochemie

Biochemische bloedresultaten kunnen hyperbilirubinemie en hyperproteïnemie laten zien, alsmede verhoogde concentraties van leverenzymen (Willi *et al.*, 2007b). Een verhoogde serum alanine aminotransferaseconcentratie is meestal het resultaat van hypoxie, hyperbilirubinemie en/of prerenale azotemie (Sykes, 2003).

## DIAGNOSE

### Bloeduitstrijkje

De *In vitro* isolatie van hemotrofe mycoplasmen lukt tot op heden niet, zelfs niet met behulp van speciale media voor mycoplasmen en agars op basis van vers kattenbloed. Dit heeft tot gevolg dat tot vóór de ontwikkeling van de PCR-analysen de diagnose van FHM enkel door middel van de cytologische identificatie van de organismen op bloeduitstrijkjes werd gesteld (Sykes, 2003). Het organisme wordt typisch gevonden aan de buitenrand van de erythrocyt en kan alleen, in paren, in kettingen of als massieve infestatie aangetroffen worden (Tasker en Lappin, 2002). De diagnostische specificiteit laat vaak te wensen over door de verwarring van de organismen met kleuringsprecipitaten of andere inclusies. Door de verkeerde interpretatie van artefacten veroorzaakt door het onzorgvuldig drogen of fixeren en door kleurneerslagen, kunnen er valspositieve diagnoses worden gesteld. Daarnaast moeten de hemoplasmen onder-

scheiden worden van andere inclusies in de erythrocyt, zoals Howell-Jolly bodies (kernresten) en Pappenheimer bodies (aggregaten van ijzeropstapeling) (Tasker en Lappin, 2002).

Valsnegatieve diagnoses komen eveneens voor. Door de aanwezigheid van een cyclische bacteriëmie geeft de afwezigheid van organismen op een bloeduitstrijkje geen uitsluitel over FHM (Tasker en Lappin, 2002). Een diagnostische sensitiviteit van minder dan 20% is beschreven voor de cytologische identificatie van hemoplasmen op bloeduitstrijkjes (Willi *et al.*, 2007b). Idealiter zouden bloeduitstrijkjes meteen na de bloedafname gemaakt moeten worden (Sykes, 2003). Ethyleendiaminetetra azijnzuur (EDTA) in bloedbuisjes zou ervoor kunnen zorgen dat de organismen loslaten van de erythrocyten. Om dit te voorkomen werd het gebruik van citraatbuisjes aanbevolen. Waarschijnlijk is de hoeveelheid EDTA in de EDTA-buisjes echter zo gering dat de organismen hierdoor niet aangetast worden (Sykes, 2003). Eventueel zouden heparinebuisjes gebruikt kunnen worden want van heparine wordt verondersteld dat het geen loslaten van de hemoplasmen van de erythrocyt veroorzaakt (Tasker en Lappin, 2002).

Uit het bovenstaande kan besloten worden dat het onderzoek van bloeduitstrijkjes alleen, onvoldoende is om FHM te diagnosticeren.

## Serologie

Omdat het tot nu toe onmogelijk is om feliene hemoplasmen *in vitro* te cultiveren, zijn er nog geen serologische routinetesten gebaseerd op specifieke antigenen van feliene hemoplasmen, beschikbaar (Willi *et al.*, 2007b).

## Polymerase chain reaction

Op dit ogenblik is een Polymerase Chain Reaction (PCR) de meest efficiënte methode voor het diagnosticeren van hemoplasmeninfecties bij de kat. Hierbij wordt een bepaald fragment van het DNA van het organisme *in vitro* vermenigvuldigd. Tegenwoordig zijn alle PCR-analysen voor hemoplasmen gebaseerd op het 16S rRNA-gen (Messick, 2004). Als staal voor de PCR-analyse kan bloed van geïnfecteerde katten gebruikt worden (Willi *et al.*, 2007b).

Er zijn verschillende conventionele PCR-testen gepubliceerd voor de detectie van *M. haemofelis* en "*Candidatus M. haemominutum*". "*Candidatus M. turicensis*" kan echter met conventionele PCR-testen niet onderscheiden worden van *M. haemofelis*. Hiervoor werden kwantitatieve real-time PCR-analysen ontwikkeld die in staat zijn om de drie verschillende feliene hemoplasmen te differentiëren (Tasker *et al.*, 2003b; Willi *et al.*, 2005, 2006a).

Het is noodzakelijk dat bloedstalen voor een PCR-analyse genomen worden vóór de behandeling ingesteld wordt. Katten die antibiotica krijgen, kunnen namelijk PCR-negatief worden binnen een paar dagen na de aanvang van de behandeling. Een negatieve



PCR-test verkregen na de start van een antibioticum-behandeling sluit een chronische infectie echter niet uit. Ongeveer één week na de stopzetting van de antibioticumtherapie zijn de meeste katten opnieuw PCR-positief (Foley *et al.*, 1998) zonder dat ze duidelijke klinische symptomen van infectie vertonen (Messick, 2003). Omdat er veel katten zijn die chronisch geïnfecteerd zijn met feliene hemoplasmen maar geen klinische symptomen vertonen, moet een positieve PCR-test altijd geïnterpreteerd worden samen met de klinische symptomen en de laboratoriumbevindingen (Willi *et al.*, 2007b).

## BEHANDELING

Een behandeling is aangewezen voor katten met klinische tekenen en laboratoriumafwijkingen die overeenkomen met FHM. Een behandeling van katten die PCR-positief zijn maar die geen klinische tekenen vertonen, is tegenaangewezen, zeker omdat er nog geen behandeling bestaat die de organismen volledig kan elimineren en omdat herinfectie van behandelde katten altijd mogelijk is (Sykes, 2003).

### Antimicrobiële agentia

Omdat mycoplasmen geen celwand hebben, zijn ze niet gevoelig voor  $\beta$ -lactamantibiotica, die inwerken op de biosynthese van peptidoglycaan, een belangrijke component van de celwand van bacteriën (Rikihisa *et al.*, 1997). Van zowel doxycycline, enrofloxacin als marbofloxacin is vastgesteld dat ze de aantallen hemoplasmen in het bloed doen dalen, evenals de klinische symptomen doen afnemen. Er is echter geen enkele antibioticumbehandeling waarmee de hemoplasma-infectie volledig kan geëlimineerd worden (Foley *et al.*, 1998; Willi *et al.*, 2007b). Uit recente studies blijkt dat de drie feliene hemoplasmen verschillend kunnen reageren op een behandeling met de voornoemde antimicrobiële middelen (Willi *et al.*, 2006a; 2007b).

Doxycycline heeft een antimicrobiële werking door de inhibitie van de proteïnesynthese. Het is het eerste-keuzeantibioticum (Tasker en Lappin, 2002; Sykes, 2003; Messick, 2004; Willi *et al.*, 2006a), vooral door de minimale bijwerkingen (Tasker en Lappin, 2002; Sykes, 2003). Er zijn verschillende doseringen en lengtes van behandelingsduur, variërend van 5-10 mg/kg één of tweemaal per dag (SID/BID), per os (PO) gedurende twee tot zes weken (Tasker en Lappin, 2002; Messick, 2003; Willi *et al.*, 2007b). De belangrijkste nevenwerking van de perorale toediening van doxycycline is het risico op oesofagitis en oesofagale stricturen. Het irriterende effect is gerelateerd aan de zuurtegraad van de formulering (Willi *et al.*, 2007b).

De toediening van enrofloxacin (5 mg/kg/dag PO) gedurende twee weken gaf bij katten die experimenteel geïnfecteerd waren met *M. haemofelis*, een klinische verbetering en een daling van het aantal organismen in de bloedbaan. Doseringen hoger dan 5 mg/kg/dag

worden niet aanbevolen gezien het risico op retinadegeneratie en acute, irreversibele blindheid (Willi *et al.*, 2007b).

Tasker *et al.* voerden in 2006 twee experimentele studies uit om de effecten te bestuderen van een vier weken durende behandeling met marbofloxacin (2 mg/kg/dag PO) op infecties met *M. haemofelis* en "*Candidatus M. haemominutum*". Bij de katten geïnfecteerd met *M. haemofelis* was tijdens de behandeling een significante daling zichtbaar van het aantal kiemen. Het effect bij de katten geïnfecteerd met "*Candidatus M. haemominutum*" was minder uitgesproken (Willi *et al.*, 2007b).

De effecten van een behandeling met enrofloxacin en marbofloxacin bij katten geïnfecteerd met "*Candidatus M. turicensis*" werden tot nu toe nog niet onderzocht.

### Corticosteroiden

Door sommige auteurs wordt naast antibiotica het gebruik van corticosteroiden aanbevolen voor de behandeling van FHM. Deze zijn dan bedoeld om de immuungemedieerde hemolyse te onderdrukken. De hierbij aanbevolen dosering is 1 mg/kg prednisolone PO BID (Sykes, 2003). Andere auteurs bevelen glucocorticoiden enkel aan als de anemie erg uitgesproken is, erg acuut en/of als er autoagglutinatie aanwezig is (Carney en England, 1993). De aanbevolen dosering is dan 2 mg/kg prednisolone PO (SID) (Tasker en Lappin, 2002). In beide gevallen moet, na het verbeteren van de klinische symptomen, de dosering geleidelijk aan afgebouwd worden over een periode van drie weken (Sykes, 2003; Tasker en Lappin, 2002).

Onderliggende infecties, zoals infecties met calicivirus of herpesvirus, kunnen door het gebruik van corticosteroiden opflakkeren en voor complicaties zorgen. Het gebruik van corticosteroiden wordt enkel aanbevolen indien de infectie met hemoplasmen nog niet definitief gediagnosticeerd is en een immuungemedieerde hemolytische anemie sterk vermoed wordt (Willi *et al.*, 2007b).

### Bloedtransfusie

Voor katten met ernstige, snel ontwikkelende anemie met daarbij tekenen van zwakte, lethargie of verminderde eetlust kan de toediening van "packed red blood cells" noodzakelijk zijn (Sykes, 2003). Katten verdragen anemie goed, maar als de hematocriet lager is dan 12% of als de hematocriet snel daalt, kan een bloedtransfusie nodig zijn (Tasker en Lappin, 2002). Door de aanwezigheid van natuurlijke autoantistoffen bij katten, is een voorafgaande afstemming van de bloedgroepen tussen de donor- en de receptorkat noodzakelijk (Sykes, 2003).

### PROGNOSE

Zonder therapie overlijdt tot 33% van de katten met een ongecompliceerde infectie met *M. haemofelis* door

ernstige anemie (Harvey, 2006). Katten die voldoende immuunrespons hebben evenals een regeneratieve beenmergrespons, kunnen de ziekte overleven. De fase vanaf de laatste grote bacteriëmie tot de stabilisatie van de hematocriet binnen de referentiewaarden, duurt minstens een maand. Als de kat niet behandeld wordt, blijven er bacteriën zichtbaar in het bloed gedurende de herstelfase. Katten die herstellen van een acute infectie met *M. haemofelis* blijven hoogstwaarschijnlijk maanden tot jaren na de acute infectie en misschien zelfs levenslang dragers (Harvey, 2006).

Omdat de pathogeniciteit van "*Candidatus M. haemominutum*" minder groot lijkt dan die van *M. haemofelis*, lijkt de prognose bij infectie met "*Candidatus M. haemominutum*" beter te zijn. De pathogeniciteit van "*Candidatus M. haemominutum*" alsmede deze van "*Candidatus M. turicensis*" en dus de prognose van beide infecties, lijken echter af te hangen van co-factoren, zoals immunosuppressie of co-infectie met andere hemoplasmen (Willi *et al.*, 2007b).

Als de hemoplasmen opportunisten zijn bij een andere aandoening, verslechtert de prognose aanzienlijk, zeker als er sprake is van beenmergsuppressie door een onderliggende FeLV-infectie (Carney en England, 1993).

## PREVENTIE

Omdat de epidemiologie van FHM nog onvoldoende gekend is, is het geven van goede adviezen met betrekking tot de preventie moeilijk. De mogelijke transmissieroutes evenals de gekende risicofactoren bieden toch enige houvast voor de preventie. De eliminatie van bloedzuigende artropoden evenals een regelmatige vlooiënbestrijding zijn essentieel. Het voorkomen van agressieve contacten met andere katten en het verhinderen van buitenbehoop zouden de kans op besmetting verkleinen (Sykes, 2003; Tasker en Lappin, 2006). Daarnaast is het belangrijk om de gezondheid van de kat zo goed mogelijk in het oog te houden en routinevaccinaties tegen andere infectieuze aandoeningen zijn aan te raden (Carney en England, 1993). Omdat het geven van bloedproducten aan katten steeds gebruikelijker wordt, is een goede screening van donoren noodzakelijk om de transmissie van de hemoplasmen via bloedtransfusies te voorkomen. Er is slechts één milliliter bloed van een chronisch geïnfecteerde dragerkat nodig om klinische ziekte te veroorzaken bij de receptor. Op dit moment is het nog onduidelijk hoe lang opgeslagen kattenbloed met hemoplasmen infectieus blijft (Reine, 2004).

## ZOÖNOTISCHE ASPECTEN

Studies van humane infecties met dierlijke mycoplasmen zijn zeldzaam. De infecties geven meestal milde tot geen symptomen. Hoewel aangenomen wordt dat mycoplasmen vrij speciesspecifiek zijn, komen humane infecties met dierlijke mycoplasmen waarschijnlijk veel meer voor dan gedacht. Het laat-

ste decennium wordt er steeds meer melding gemaakt van dierlijke mycoplasmen die geïsoleerd worden bij al dan niet immunodeficiënte mensen (Pitcher en Nicholas, 2005). Deze gevallen worden echter zelden gediagnosticeerd omdat de meeste laboratoria niet uitgerust zijn om niet-humane mycoplasmen te detecteren en te identificeren (Pitcher en Nicholas, 2005). Er zijn enkele vermeldingen van infecties bij mensen die lijken op de infecties veroorzaakt door hemoplasmen bij dieren. In een publicatie van Kallick *et al.* (1972) werden organismen die veel gelijkenis vertoonden met hemoplasmen, teruggevonden op bloeduitstrijkjes van mensen met systemische lupus erythematosus. Het voorkomen van dierlijke mycoplasmen bij mensen is echter nog onvoldoende onderzocht (Pitcher en Nicholas, 2005).

Bloedzuigende vectoren, zoals teken, hebben waarschijnlijk het potentieel om hemoplasmen over te dragen tussen verschillende gastheren. Verschillende nauwverwante hemoplasmen werden reeds geïdentificeerd bij meerdere gastheerspecies. Hemoplasmen zouden om deze redenen beschouwd moeten worden als een potentiële zoönose totdat er meer bekend is over het gastheerbereik (Sykes, 2003; Willi *et al.*, 2007b).

## BESLUIT

De diagnosestelling van infecties met feline hemoplasmen is de laatste jaren sterk verbeterd door de ontwikkeling van verschillende PCR-testen. Deze nieuwe techniek heeft tot een stroomversnelling van nieuwe ontwikkelingen rondom hemoplasmen geleid. Zo bleek dat de prevalentie veel hoger is dan eerder werd aangenomen. Feline hemoplasmen komen wereldwijd voor, zowel bij wilde katachtigen als gedomesticeerde katten. Deze hoge prevalentie heeft geleid tot vragen met betrekking tot de primaire en secundaire pathogeniciteit van de verschillende species. Vandaag de dag zijn er nog veel onbeantwoorde vragen met betrekking tot hemoplasmen, waaruit de noodzaak tot verder onderzoek naar deze intrigerende kiemen spreekt.

## DANKWOORD

De auteurs willen M.R. Lappin van de Colorado State University graag bedanken voor zijn toezending van het fotomateriaal en zijn toestemming voor de plaatsing daarvan.

## REFERENTIES

- Bauer N., Balzer H., Thüre S., Moritz A. (2008). Prevalence of feline haemotropic mycoplasmas in convenience samples of cats in Germany. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 252-258.
- Carney H.C., England J.J. (1993). Feline hemobartonellosis. *The Veterinary clinics of North America: small animal practice* 23, 79-90.
- Clark R. (1942). *Eperythrozoon felis* (sp.nov.) in a cat. *Tyd-*

- skrif van die Suid-Afrikaanse Veterinêre Vereniging 13, 15-16.
- Criado-Fornelio A., Martinez-Marcos A., Buling-Saraña A., Barba-Carretero J.C. (2003). Presence of *Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum* and piroplasmids in cats from southern Europe: a molecular study. *Veterinary Microbiology* 93, 307-317.
- Eberhardt J.M., Neal K., Shackelford T., Lappin M.R. (2006). Prevalence of selected infectious disease agents in cats from Arizona. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 164-168.
- Flint J.C., Moss L.C. (1953). Infectious anemia in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 122, 45-48.
- Foley J.E., Harrus S., Poland A., Chomel B., Pedersen N.C. (1998). Molecular, clinical, and pathologic comparison of two distinct strains of *Haemobartonella felis* in domestic cats. *American Journal of Veterinary Research* 59, 1581-1588.
- Foley J.E., Pedersen N.C. (2001). "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*", a low-virulence eperythrocytic parasite of cats. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 51, 815-817.
- Fujihara M., Watanabe M., Yamada T., Harasawa R. (2007). Occurrence of "Candidatus *Mycoplasma turicensis*" infection in domestic cats in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science* 69, 1061-1063.
- Grindem C.B., Corbett W.T., Tomkins M.T. (1990). Risk factors for *Haemobartonella felis* infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 96-99.
- Hackett T.B., Jensen W.A., Lehman T.L., Hohenhaus A.E., Crawford P.C., Giger U., Lappin M.R. (2006). Prevalence of DNA of *Mycoplasma haemofelis*, "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*", *Anaplasma phagocytophilum*, and species of *Bartonella*, *Neorickettsia*, and *Ehrlichia* in cats used as blood donors in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 700-705.
- Harvey J.W. (2006). Hemotropic mycoplasmosis (hemobartonellosis). In: Greene C.E. (Editor). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, third edition, Elsevier Saunders, St. Louis, p. 252-260.
- Hoelzle L.E. (2007). Zur Bedeutung der haemotrophen Mycoplasmen in der Veterinärmedizin unter besonderer Berücksichtigung der *Mycoplasma suis*-Infektion beim Schwein. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 120, 34-41.
- Inokuma H., Taroura S., Okuda M., Hisasue M., Itamoto K., Une S., Nakaichi M., Taura Y. (2004). Molecular survey of *Mycoplasma haemofelis* and "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*" infection in cats in Yamaguchi and surrounding areas. *The Journal of Veterinary Medical Science* 66, 1017-1020.
- Ishak A.M., Radecki S., Lappin M.R. (2007). Prevalence of *Mycoplasma haemofelis*, "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*", *Bartonella* species, *Ehrlichia* species, and *Anaplasma phagocytophilum* DNA in the blood of cats with anemia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 1-7.
- Jensen W.A., Lappin M.R., Kamkar S., Reagan W.J. (2001). Use of a polymerase chain reaction assay to detect and differentiate two strains of *Haemobartonella felis* in naturally infected cats. *American Journal of Veterinary Research* 62, 604-608.
- Just F.T., Pfister K. (2007). Nachweishäufigkeiten von Haemoplasmeninfektionen bei der Hauskatze in Deutschland. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 120, 197-201.
- Kallick C.A., Levin S., Reddi K.T., Landau W.L. (1972). Systemic lupus erythematosus associated with haemobartonella-like organisms. *Nature: New Biology* 236, 145-146.
- Kewish K.E., Appleyard G.D., Myers S.L., Kidney B.A., Jackson M.L. (2004). *Mycoplasma haemofelis* and *Mycoplasma haemominutum* detection by polymerase chain reaction in cats from Saskatchewan and Alberta. *The Canadian Veterinary Journal* 45, 749-752.
- Lappin M.R., Griffin B., Brunt J., Riley A., Burney D., Hawley J., Brewer M.M., Jensen W.A. (2006). Prevalence of *Bartonella* species, haemoplasma species, *Ehrlichia* species, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Neorickettsia risticii* DNA in the blood of cats and their fleas in the United States. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 85-90.
- Lobetti R.G., Tasker S. (2004). Diagnosis of feline haemoplasma infection using a real-time PCR assay. *Tydskrif van die Suid-Afrikaanse Veterinêre Vereniging* 75, 94-99.
- Luria B.J., Levy J.K., Lappin M.R., Breitschwerdt E.B., Legendre A.M., Hernandez J.A., Gorman S.P., Lee I.T. (2004). Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 287-296.
- Macieira D.B., De Menezes R.D., Damico C.B., Almosny N.R.P., McLane H.L., Daggy J.K., Messick J.B. (2008). Prevalence and risk factors for hemoplasmas in domestic cats naturally infected with feline immunodeficiency virus and/or feline leukemia virus in Rio de Janeiro - Brazil. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 120-129.
- Messick J.B. (2003). New perspectives about Hemotropic mycoplasma (formerly, *Haemobartonella* and *Eperythrozoon* species) infections in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America: small animal practice* 33, 1453-1465.
- Messick J.B. (2004). Hemotropic mycoplasmas (hemoplasmas): a review and new insights into pathogenic potential. *Veterinary Clinical Pathology* 33, 2-13.
- Neimark H., Johansson K.E., Rikihisa Y., Tully J.G. (2001). Proposal to transfer some members of the genera *Haemobartonella* and *Eperythrozoon* to the genus *Mycoplasma* with descriptions of "Candidatus *Mycoplasma haemofelis*", "Candidatus *Mycoplasma haemomuris*", "Candidatus *Mycoplasma haemosuis*", and "Candidatus *Mycoplasma wenyonii*". *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 51, 891-899.
- Neimark H., Johansson K.E., Rikihisa Y., Tully J.G. (2002). Revision of hemotropic *Mycoplasma* species names. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 52, 683.
- Peters I.R., Helps C.R., Willi B., Hofmann-Lehmann R., Tasker S. (2008). The prevalence of three species of feline haemoplasmas in samples submitted to a diagnostics service as determined by three novel real-time duplex PCR assays. *Veterinary Microbiology* 126, 142-150.
- Pitcher D.G., Nicholas R.A.J. (2005). *Mycoplasma* host specificity: fact of fiction? *The Veterinary Journal* 170, 300-306.
- Reine N.J. (2004). Infection and blood transfusion: a guide to donor screening. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 19, 68-74.
- Reynolds C.A., Lappin M.R. (2007). "Candidatus *Mycoplasma haemominutum*" infections in 21 client-owned



- cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 43, 249-257.
- Rikihisa Y., Kawahara M., Wen B., Kociba G., Fuerst P., Kawamori F., Suto C., Shibata S., Futohashi M. (1997). Western immunoblot analysis of *Haemobartonella muris* and comparison of 16S rRNA gene sequences of *H. muris*, *H. felis*, and *Eperythrozoon suis*. *Journal of Clinical Microbiology* 35, 823-829.
- Small E., Ristic M. (1971). Haemobartonellosis. *The Veterinary clinics of North America* 1, 225-230.
- Sykes J.E. (2003). Feline hemotropic mycoplasmosis (feline hemobartonellosis). *The Veterinary clinics of North America: small animal practice* 33, 773-789.
- Sykes J.E., Drazenovich N.L., Ball L.M., Leutenegger C.M. (2007). Use of conventional and real-time polymerase chain reaction to determine the epidemiology of hemoplasma infections in anemic and nonanemic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 685-693.
- Sykes J.E., Terry J.C., Lindsay L.L., Owens S.D. (2008). Prevalences of various hemoplasma species among cats in the United States with possible hemoplasmosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232, 372-379.
- Tasker S., Binns S.H., Day M.J., Gruffydd-Jones T.J., Harbour D.A., Helps C.R., Jensen W.A., Olver C.S., Lappin M.R. (2003a). Use of a PCR assay to assess the prevalence and risk factors for *Mycoplasma haemofelis* and "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" in cats in the United Kingdom. *The Veterinary Record* 152, 193-198.
- Tasker S., Braddock J.A., Baral R., Helps C.R., Day M.J., Gruffydd-Jones T.J., Malik R. (2004). Diagnosis of feline hemoplasma infection in Australian cats using a real-time PCR assay. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 345-354.
- Tasker S., Helps C.R., Day M.J., Gruffydd-Jones T.J., Harbour D.A. (2003b). Use of real-time PCR to detect and quantify *Mycoplasma haemofelis* and "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" DNA. *Journal of Clinical Microbiology* 41, 439-441.
- Tasker S., Helps C.R., Day M.J., Harbour D.A., Shaw S.E., Harrus S., Baneth G., Lobetti R.G., Malik R., Beaufils J.P., Belford C.R., Gruffydd-Jones T.J. (2003c). Phylogenetic analysis of hemoplasma species: an international study. *Journal of Clinical Microbiology* 41, 3877-3880.
- Tasker S., Lappin M.R. (2002). *Haemobartonella felis*: recent developments in diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 4, 3-11.
- Tasker S., Lappin M.R. (2006). Update on hemoplasmosis. In: August J.R. (Editor). *Consultations in Feline Internal Medicine*, volume 5, Saunders Elsevier, St. Louis, p. 605-610.
- Watanabe M., Hisasue M., Hashizaki K., Furuichi M., Ogata M., Hisamatsu S., Ogi E., Hasegawa M., Tsuchiya R., Yamada T. (2003). Molecular detection and characterization of *Haemobartonella felis* in domestic cats in Japan employing sequence-specific Polymerase Chain Reaction (SS-PCR). *The Journal of Veterinary Medical Science* 65, 1011-1114.
- Willi B., Boretti F.S., Baumgartner C., Tasker S., Wenger B., Cattori V., Meli M.L., Reusch C.E., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2006a). Prevalence, risk factor analysis, and follow-up of infections caused by three feline hemoplasma species in cats in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology* 44, 961-969.
- Willi B., Boretti F.S., Cattori V., Tasker S., Meli M.L., Reusch C.E., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2005). Identification, molecular characterization, and experimental transmission of a new hemoplasma isolate from a cat with hemolytic anemia in Switzerland. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 2581-2585.
- Willi B., Boretti F.S., Meli M.L., Bernasconi M.V., Casati S., Hegglin D., Puorger M., Neimark H., Cattori V., Wengi N., Reusch C.E., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2007a). Real-time PCR investigation of potential vectors, reservoirs, and shedding patterns of feline hemotropic mycoplasmas. *Applied and Environmental Microbiology* 73, 3798-3802.
- Willi B., Boretti F.S., Tasker S., Meli M.L., Wengi N., Reusch C.E., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2007b). From *Haemobartonella* to hemoplasma: molecular methods provide new insights. *Veterinary Microbiology* 125, 197-209.
- Willi B., Filoni C., Catão-Dias J.L., Cattori V., Meli M.L., Vargas A., Martínez F., Roelke M.E., Ryser-Degiorgis M.P., Leutenegger C.M., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2007c). Worldwide occurrence of feline hemoplasma infections in wild felid species. *Journal of Clinical Microbiology* 45, 1159-1166.
- Willi B., Tasker S., Boretti F.S., Doherr M.G., Cattori V., Meli M.L., Lobetti R.G., Malik R., Reusch C.E., Lutz H., Hofmann-Lehmann R. (2006b). Phylogenetic Analysis of "*Candidatus Mycoplasma turicensis*" isolates from pet cats in the United Kingdom, Australia, and South Africa, with analysis of risk factors for infection. *Journal of Clinical Microbiology* 44, 4430-4435.
- Wilson K.H., Blitchington R.B., Greene R.C. (1990). Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology* 28, 1942-1946.