



**ÖVT** Online  
Vet Training

# Bartonella: een gevaar voor dier en dierenarts

---

GEERT PAES  
DVM, DIP ECVIM-CA

1

## Wat gaan we leren

---

1. Een ziekte met veel verschillende gezichten
2. Diagnose is zeer moeilijk
3. Behandeling is langdurig, frustrerend en moeilijk
4. Ook mensen kunnen er (erg) ziek van worden
5. Dierenartsen lopen een hoog risico!!

2

# Kayo en Nash

3

## Kayo en Nash

**Kayo**  
Duitse  
Herder, MC,  
8 jaar



**Behoren tot  
zelfde gezin,  
niet  
genetisch  
verwant**



**Nash**  
Duitse  
Herder, MC,  
5 jaar

4

# Nash – Duitse Herder, MC, 5 jaar

## Anamnese

- Gedurende maanden bezig
- Erge lethargie
- Afvallen (> 10 kg)
- Pijnlijk en minder bewegen, moeilijk rechtekomen
- Verminderde eetlust
- Intermitterende koorts



## Lichamelijk onderzoek

- Temp 39.5, rest lichamelijk onderzoek normaal
- Mankt vooraan links, loopt ineengetrokken achteraan.
- Orthopedisch onderzoek: geen duidelijke afwijkingen, geen opzetting gewrichten
- Rectaal onderzoek: mild vergrote maar symmetrische, niet pijnlijke prostaat

5

## Nash – Duitse Herder, MC, 5 jaar

TEST	RESULT	REFERENCE VALUE	STATUS
Erythrocyten	7.2	5.65 - 8.87 Mj/µL	█
Hematocriet	45.3	37.3 - 61.7 %	█
Hemoglobine	15.8	13.1 - 20.5 g/dL	█
MCV	62.9	61.6 - 73.5 fL	█
MCH	21.9	21.2 - 25.9 pg	█
MCHC	34.9	32.0 - 37.9 g/dL	█
RDW	19.1	13.6 - 21.7 %	█
% Reticulocyten	0.3	%	█
Reticulocytentelling	22.3	10 - 110 Kj/µL	█
Reticulocyte Haemoglobin	25.0	22.3 - 29.6 pg	█
Leukocyten	8.53	5.05 - 16.76 Kj/µL	█
% Gesegmenteerde kernen	81.1	%	█
% Lymfocyten	5.6	%	█
% Monocyten	9.6	%	█
% Eosinofiele granulocyten	3.5	%	█
% Basofiele granulocyten	0.2	%	█
Segmentkernige	6.91	2.95 - 11.64 Kj/µL	█
Lymfocyten	0.48	1.05 - 5.1 Kj/µL	L █
Monocyten	0.82	0.16 - 1.12 Kj/µL	█
Eosinofiele granulocyten	0.3	0.06 - 1.23 Kj/µL	█
Basofiele granulocyten	0.02	0 - 0.1 Kj/µL	█
Trombocyten	170	148 - 484 Kj/µL	█

Test	Resultaat	Referentiebereik	Eenheid	Validatie
Ureum	26	6 - 57	mg/dL	DB
Creatinine	0.93 N		mg/dL	DB
*Het creatinine-gehalte kan als verhoogd beschouwd worden indien hoger dan 0,68 mg/dL of 60 µmol/L rijk-gewicht.				
<b>Eiwit</b>				
Totaal eiwit	96 N	53 - 80	g/L	DB
*Het resultaat werd gecontroleerd.				
Albumine	36	22 - 44	g/L	DB
<b>Eiwitelektroforese (%)</b>				
Albumine	47.7	48.1 - 59.3	%	GRAU
Alfa-1 globulinen	2.9	3.2 - 4.8	%	GRAU
Alfa-2 globulinen	8.4	12.0 - 16.4	%	GRAU
Beta globulinen	22.8	13.2 - 23.8	%	GRAU
Gamma globulinen	18.2	6.6 - 12.2	%	GRAU
Bevat	IV			
IV - Polyclonale hypergammaglobulinemie. Dit elektroforesepatroon wordt gezien bij systemische infecties (viraal, bacterieel, schimmel, Rickettsia, parasitaire; Leishmania), immun-gerelateerde aandoeningen, neoplasie en ernstig leverlijden.				
<b>Eiwitelektroforese (absoluut)</b>				
albumine	45.8	22.0 - 44.0	g/L	GRAU
alfa-1 globulinen	2.8	1.8 - 3.6	g/L	GRAU
alfa-2 globulinen	8.1	6.6 - 12.3	g/L	GRAU
beta globulinen	21.9	7.9 - 17.9	g/L	GRAU
gamma globulinen	17.5	3.6 - 11.6	g/L	GRAU
Albumine/Globuline ratio	0.91			
<b>Lever- en pancreas-markers</b>				
Transaminase AST (GOT)	47	< 50	U/L	DB
Transaminase ALT (GPT)	18	< 70	U/L	DB
Gamma-GT	44	< 9	U/L	DB
Alkalische fosfatase	13	< 111	U/L	DB
Alk fosf na inactivatie		indien alkalische fosfatase >200 U/L wordt een bepaling na inactivatie uitgevoerd.		
Galactose (totaal)	<1	< 11	µmol/L	DB
<b>Glucosemetabolisme</b>				
Glucose nuchter	70	55 - 90	mg/dL	DB
<b>INFLAMMATIE/REUMA - BLOED</b>				
C-reactief proteïne hond	<10.0	< 10.0	mg/L	DB
<b>BACTERIELE SEROLOGIE - BLOED</b>				
<b>Sporisatie-ontwerp</b>				
Sporisatie (g/L) hond	Negatief	< 20	U/ml	LOVL
<b>C-reactief eiwit</b>				
C-reactief eiwit	1.8	0,0 - 1,0 mg/dL	H	█
<b>Elektrolyten</b>				
natrium	155	144 - 160	mmol/L	█
kalium	4.5	3,5 - 5,8	mmol/L	█
Natrium / kalium quotient	34			
chloride	120	109 - 122	mmol/L	█

Polyclonale gammopathie

↓

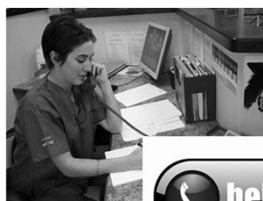
Chron Antigen stimulatie

6

## Nash – Duitse Herder, MC, 5 jaar

### Verdere onderzoeken

- Geen afwijkingen op RX van ellebogen, knieën, heupen, rug
- RX thorax: geen afwijkingen



HART EN SPIER			
CK	274	U/L	<341
BUNIER			
Cortisol dagcurve	4.8	µg/dL	
Cortisol staal 1	132	nmol/L	
	Een waarde >5 sluit een diagnose van hypoadrenocorticisme (Addison) uit.		
SEROLOGIE			
Rheuma Arthritis (hond)	Negatief		Negatief
Anti-Nuclear Antibodytest*	>1/3200		
	↓		
	SLE vs secundair aan infectie, neoplasia ...		
Parasitair			
Angiostrongylus vasorum	Negatief		

7

## Nash – Duitse Herder, MC, 5 jaar

### Advies

- Urine met e/c-ratio
- Calcium
- Cytologie perifere lymeknopen
- Echo abdomen (± cytologie lever en milt)
- Echocardio (endocarditis?)
- Gewrichtspuncties
- Infecties: Ehrlichia, Anaplasma en Bartonella
- Bloedcultuur
- In afwachting resultaten start evt al op NSAID + doxycycline (na gewrichtspuncties/bloedcultuur)



8

## 2 weken later ... the plot thickens

### Resultaten Nash

- Calcium normaal 2.70
- Urine: USG 1.034, E/C 0.35, sediment normaal, urinecultuur negatief
- Ehrlichia AL: 4 (negatief)
- Anaplasma 0.9 (negatief)
- Bartonella serologie 1:20 (borderline)(Belgisch labo)

En ... andere hond, Kayo, is nu ook ziek ...

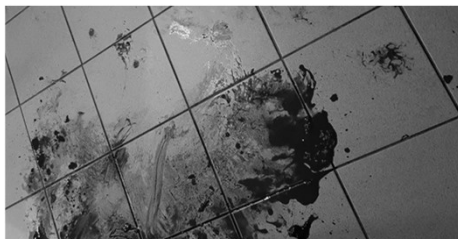
Getest in regulier labo dat enkel voor B. Hensellae test

9

## Kayo, Duitse Herder, MC, 8j

### Anamnese

- Sinds 1 maand intermitterende epistaxis
- Tijdens vaccinatie: massa abdomen gevoeld → echo: grote massa, caverneuze holtes, tegen milt aan → exploratieve laparotomie



10

## Kayo, Duitse Herder, MC, 8j

TEST	RESULT	REFERENCE VALUE	
Glucose	86	70 - 143 mg/dL	
creatinine	1,6	0,5 - 1,8 mg/dL	
ureum N	16	7 - 27 mg/dL	
Ureum N / creatinine ratio	10		
Anorganische fosfaat	3,7	2,5 - 6,8 mg/dL	
Calcium	10,3	7,9 - 12,0 mg/dL	
Totaal eiwit	7,3	5,2 - 8,2 g/dL	
Albumin	3,3	2,2 - 3,9 g/dL	
Globulin	4,1	2,5 - 4,5 g/dL	
A:G Quotient	0,8		
ALT	41	10 - 125 U/L	
ALP	22	23 - 212 U/L	
y-GT	0	0 - 11 U/L	
Totaal bilirubine	0,2	0,0 - 0,9 mg/dL	
cholesterol	144	110 - 320 mg/dL	
Amylase	1.219	500 - 1.500 U/L	
Lipase	1.064	200 - 1.800 U/L	
STOLLING PT (Quick)	8,3	sec 7,0 - 12,0	
aPTT	9,0	sec 8,0 - 26,0	
Fibrinogeen	175	mg/dL 100 - 400	
	1,75	g/L 1,00 - 4,00	
D-dimeren	+ 735	µg/L <500	

Erytrocyten	6,8	5,65 - 8,87 Mj/L	
Hematocriet	44,5	37,3 - 61,7 %	
Hemoglobine	15,4	13,1 - 20,5 g/dL	
MCV	65,4	61,6 - 73,5 fL	
MCH	22,6	21,2 - 25,9 pg	
MCHC	34,6	32,0 - 37,9 g/dL	
RDW	17,9	13,6 - 21,7 %	
% Reticulocyten	0,5	%	
Reticulocyten telling	34,7	10 - 110 Kj/L	
Reticulocyte Haemoglobin	25,3	22,3 - 29,6 pg	
Leukocyten	14,22	5,05 - 16,76 Kj/L	
% Gesegmenteerde kernen	69,9	%	
% Lymfocyten	16,5	%	
% Monocyten	9,1	%	
% Eosinofiele granulocyten	4,4	%	
% Basofiele granulocyten	0,1	%	
Segmenkernige	9,93	2,95 - 11,64 Kj/L	
Lymfocyten	2,35	1,05 - 5,1 Kj/L	
Monocyten	1,3	0,16 - 1,12 Kj/L	
Eosinofiele granulocyten	0,62	0,06 - 1,23 Kj/L	
Basofiele granulocyten	0,02	0 - 0,1 Kj/L	
Trombocyten	191	148 - 484 Kj/L	
PDW	11,8	9,1 - 19,4 fL	



11

## Kayo, Duitse Herder, MC, 8j

---

### Histopathologie

**BESLUIT:**  
 Dik omkapseld hematoma. Er zijn geen aanwijzingen voor een tumoraal proces. Normaal gezien is excisie curatief.

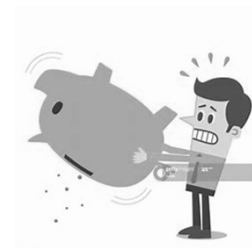



12

## Kayo, Duitse Herder, MC, 8j

### Advies

- Serologie en PCR Bartonella
- BMBT
- Bloeddruk
- Urine met UPCR
- Baerman en serologie A. Vasorum
- RX thorax
- Serologie Ehrlichia en Anaplasma
- In afwachting van resultaten: behandel beide honden voor A. Vasorum



### Resultaten Kayo

- A. Vasorum negatief
- Bartonella serologie en PCR negatief (Belgisch labo)
- Hond blijft epistaxis hebben en Nash is ondanks doxycycline (3w) niet beter

13

## Wat nu????

### Waar staan we?

- 2 zieke honden → toeval?? → I don't think so
- Geen geld om alles te testen, maar eigenaar wil wel behandelen ;-)
- Soms moet je je buikgevoel volgen ...
- Gelukkig zijn we in België ;-)



Start beide honden op behandeling voor Bartonella doxycycline 5 mg/kg 2x/dag + enrofloxacin 10 mg/kg 1x/dag

14



## 2 weken later

---


**Nash**

- Doet het beduidend beter
- Geen koorts meer
- Beter eetlust
- Levendiger
- Minder pijnlijk

**Kayo**

- Heeft nog 2x episode van epistaxis gehad
- Eigenaar wenst nog 2 weken te proberen met antibiotica en dan te stoppen als niet beter

15



## 4 weken later

---

**Nash**

- Nog een stukje verbeterd
- Minder pijnlijk, geen koorts meer
- Wat in gewicht bijgekomen (voor eerst in 6 maanden)
- Laatste week een plateau bereikt
- Bartonella serologie: negatief

**Kayo**

- Wekelijks episode van epistaxis

Eigenaar beslist om voor beide honden te stoppen met antibiotica

16





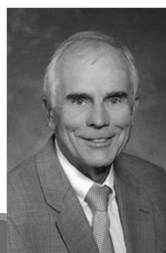
## 4 weken na stoppen behandeling

Beide honden zijn beduidend slechter

- **Nash:**
  - Terug meer pijn bij rechtekomen/lopen
  - Meer lethargisch
  - Eetlust neemt weer af
- **Kayo:**
  - Epistaxis meerdere keren per week



Eigenaar is nu toch overtuigd dat beide honden Bartonella hebben



17

## Advies Ed Breitschwerdt



### Triple antibiotica:

- Doxycycline 5 mg/kg 2x/dag
- Enrofloxacin 10 mg/kg 1x/dag
- Clarithromycin 10 mg/kg 2x/dag

### Indien niet voldoende: voor Nash bijkomend

Veel honden met Bartonella hebben bijnierinsufficiëntie!!

- Prednisolone 1 mg/kg 2x/dag 5 dagen en dan snel afbouwen naar fysiologische (0.1 mg/kg 2x/dag) dosis

### Geduld!!

- Min 6-9 maanden behandelen

**Serologie herhalen 2 maanden na start (best NCSU)**

18




## 3 maanden later



Beiden honden zijn bijna volledig genezen

- **Nash:**
  - af en toe een kleine opflakking van pijnlijkheid → mits rust en kortstondig verhogen prednisolone snel weer beter
- **Kayo:**
  - Geen duidelijke epistaxis episodes meer gehad. Wel af en toe sereuze druppels uit neus en overmatig slikken
  - Behandeling wordt verder gezet

19



## 6 maanden later

**Kayo:** stoppen AB

- 2 weken later: terug 2 episodes erge epistaxis → eigenaar beslist om enkel clarithromycine 10 mg/kg 2x/dag terug op te starten
- Epistaxis blijft weg voor 4 weken
- 1 maand later: terug epistaxis → eigenaar start hem terug op enroflox
- Hond is maanden stabiel, maar sterft peracut 1.5 jaar na start klachten

**Nash:** stoppen AB + enkel verdergaan met prednisolone 7.5 mg 2x/dag → uiteindelijk afgebouwd tot EOD 12.5 mg 2x/dag

- Nash blijft tot vandaag (9 maanden later) klinisch goed

Bloed helaas nooit opgestuurd naar NCSU voor herhaling serologie ...

20

## Wetenschappelijke ondersteuning Kayo en Nash <sup>1,2</sup>

### NCSU merkt een **rasprevalentie bij (Duitse) Herders**

#### Epistaxis tgv *Bartonella* is beschreven

- Oorzaak??
- Dieren hebben vaak geen erge thrombocytopenie
- Vermoeden vasculaire ontsteking, lesies, proliferaties + immuunsuppressie → colonisatie neus met opportunisten
- Meeten zijn serologisch + voor *B. vinsonii* subsp. *Berkhoffii*
- In aantal gevallen ook endocarditis + acute sterfte is beschreven

### *Bartonella* Species as a Potential Cause of Epistaxis in Dogs

Edward B. Breitschwerdt,<sup>1\*</sup> Barbara C. Hegarty,<sup>1</sup> Ricardo Maggi,<sup>1</sup> Eleanor Hawkins,<sup>1</sup> and Page Dyer<sup>2</sup>

*Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina,<sup>1</sup> and Crossroads Animal Clinic, Chester, South Carolina<sup>2</sup>*

Table 2—Association between seropositivity against *Bartonella* spp and clinical signs adjusted for sex of the dog among 38 seropositive dogs (cases) and 32 seronegative control dogs.

Clinical sign	No. of cases	No. of control dogs	OR (95% CI)	P value
Lameness	15	17	2.23 (1.00–4.97)	0.051
Arthritis-related lameness*	12	10	2.72 (1.07–6.90)	0.035
Nasal discharge including epistaxis	5	1	10.10 (1.12–90.99)	0.039
Splenomegaly	6	4	4.27 (1.05–17.46)	0.043

\*Arthritis-related lameness includes lameness as a result of osteoarthritis, degenerative joint disease, or polyarthritis.  
See Table 1 for key.

21

## Wetenschappelijke ondersteuning Kayo en Nash <sup>3,4</sup>

### Standaard PCR en serologie hebben zeer lage sensitiviteit!!!

- Veel vals negatieve resultaten

### Horizontale transmissie tussen dieren is mogelijk

#### ANA titers zijn vaak gestegen

- In 10-20% honden die seropositief zijn voor *B. Vinsonii* subsp *Berkhoffii* (ook in honden die *E.canis* of *Leishmania* + zijn)
- In 47% van honden die een co-infectie (>1) hebben

essay to determine which sample source would be most likely to generate positive diagnostic test results in a given patient and the frequency at which blood cultures should be performed for optimal detection.

By IFA testing, we found that only 25% of *B. henselae* infected dogs and only 50% of the *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* infected dogs were seroreactive. Unfortunately, concurrently obtained serology results were only available for 49% of the *Bartonella*-infected dogs in this study. Similar discrepancies between serology and PCR analyses frequently are observed in chronic intraerythrocytic and occult vector-borne infections, including babesiosis and

*J Vet Intern Med* 2004;18:47-51

### Antinuclear Antibodies Can Be Detected in Dog Sera Reactive to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *Ehrlichia canis*, or *Leishmania infantum* Antigens

Brian E. Smith, Mary B. Tompkins, and Edward B. Breitschwerdt

22

## Bartonella en tumoren van de bloedvaten<sup>5,6</sup>

In **humane geneeskunde**: infecties zijn oorzaak of co-factor in het ontstaan van 5-50% van alle kankers

- Meestal oncogene virussen
- Rol van bacteriën?

In **humane geneeskunde** bekend dat Bartonella vasoproliferatieve letsels kan veroorzaken

### Oorzaak:

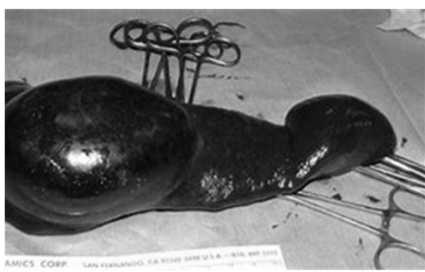
- Rechtstreeks activatie mitose endotheelcellen
- Inhibitie apoptose endotheelcellen
- Activatie van hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)
- Productie van VEGF (vascular endothelial growth factor)



Bacilliaire angiomatose

23

## Bartonella en tumoren van de bloedvaten<sup>5,6,8</sup>

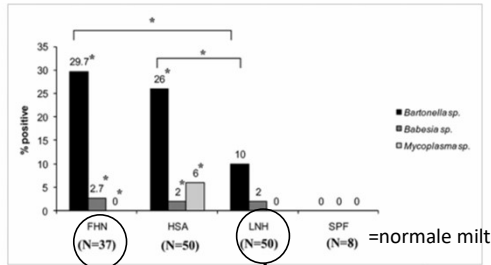


### In DGK

- 4 species geassocieerd met vasoproliferatie: B. Henselae, B. Vinsoni subsp Berkhoffii, B. Bacilliformis en B. Quintana
- Study n=110 honden met hemangiosarcoma (over hele US)
  - Bloed, weefsel (milt, hart, huid) en tumor zelf getest (qPCR) voor Bartonella spp, Babesia spp en hemotrofe Mycoplasma spp
  - In 73% van honden werd Bartonella DNA teruggevonden
    - 34% in tumor zelf
    - 63% op andere locaties
    - Bij alle honden was de qPCR op het bloed NEGATIEF
    - Hartweefsel was meest frequent + → tropisme voor hart?
  - Babesia werd NIET gevonden en hemotrofe Mycoplasma's slechts in 5%
  - MAAR: retrospectieve studie en GEEN controle groep

24

# Bartonella en tumoren van de bloedvaten <sup>5,6,8</sup>



**Figure 1** Open in figure viewer | PowerPoint

Prevalence of *Bartonella*, *Babesia*, and *Mycoplasma* sp. in splenic biopsies from dogs with fibrohistiocytic nodules (FHN), hemangiosarcoma (HSA), lymphoid nodular hyperplasia (LNH), and histologically unremarkable spleens from specific pathogen-free dogs (SPF). Results are presented as percent positive. N = the number of dogs in each group. \*P < .05.

=fibrohistiocyttaire nodules =lymfonodulaire hyperplasie

## In DGK

- Eerdere studie (enkel in South Carolina)
  - Bartonella DNA aanwezig in
    - 30% van milt met fibrohistiocyttaire nodules (n=50)
    - 26% van milt met hemangiosarcoma (n=50)
    - 0% van controle dieren (n=8)

25



26

# Epidemiologie

27

## Wat is Bartonella? <sup>14</sup>

**Gram negatieve, staafvormige bacterie**

**Sterk verwant aan Brucella**

**Facultatief intracellulair**

- Erythrocyten
- Endotheelcellen
- Macrofagen
- Microglia cellen
- CD34 progenitor cellen beenmerg

**Sterk aangepast aan ≠ gastheren**



Andere `vector borne diseases`: typische slechts 1 celtype

28

## Wat is Bartonella? <sup>14</sup>

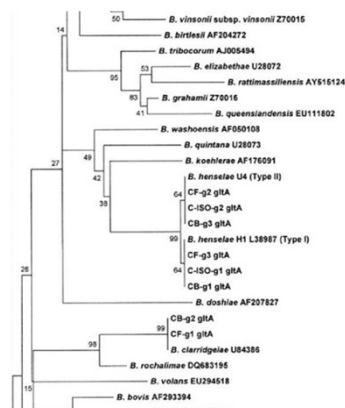
Verschillende species (minstens 40)

### ◦ Humane geneeskunde

- B. Bacilliformis
- B. Quintana
- B. Henselae
- Mogelijk meer (moeilijk om bacterie te isoleren)

### ◦ Diergeneeskunde

- B. Clarridgeiae
- B. Elizabethae
- B. Henselae
- B. Koehlerae
- B. Quintana
- B. Rochalimae
- B. Vinsonis berkhoffii



29

## Reservoirs <sup>10</sup>

Zowel kat als hond kunnen infectie overdragen naar mens en alle spp die dieren kunnen krijgen, kunnen mensen krijgen

### Kat

- Primaire reservoir voor B. Hensellae
- Zelden ziekte, maar koorts en myocarditis is beschreven
- Kunnen chronische terugkerende bacteriemie vertonen → klinische implicaties voor kat?? Maar bron van infectie voor hond/mens
- Secundaire host voor B. Bovis en B. Quintana

### Hond

- Kan ook primair reservoir voor B. Hensellae zijn
- Primair reservoir voor B. vinsonii berkhoffii
- Typische geassocieerd met endocarditis in hond en mens
- Secundaire host voor tal van andere species

### Mens

- Primair reservoir voor B. Bacilliformis en B. Quintana



Knaagdieren en andere wilde dieren zijn ook reservoir en delen vaak zelfde vlooien met kat/hond

30

## Transmissie <sup>7</sup>

---

### Via **vectoren**

- Zandvliegen, bijtende vliegen, teken, luizen, vlooien
- Waarschijnlijk ook spinnen, mijten, mieren
- Teken?? Waarschijnlijk, maar niet bevestigd
  - B. Hensellae gevonden in veel teken in Europa en andere continenten

### Via **kattenkrab** van kat met vlooien

- Inoculatie vlooienfeces onderhuids
- B. Hensellae: min 9 dagen overleven in omgeving in vlooien feces



31

## Transmissie <sup>11,12</sup>

---

### Via **bloedtransfusie of naaldenprik**

### Via **hondenbeet??**

- Korea: Bartonella DNA in speeksel van 15% en teennagels van 30% van 54 honden
- USA: Bartonella DNA in speeksel van 5/44 Golden Retrievers
- In Oost China: Bartonella geassocieerd met hondenbeten

### In utero??



32



## Voorkomen in Europa <sup>10</sup>



### Kat

- Meeste Europese studies gebaseerd op serologie → **ONDERSCHATTING!!**
- Slechts weinig PCR/cultuur studies
  - 1997: Nederland: 50% asielkatten en 56% van `huisdier` katten (studie 1997) + voor B. Hensellae
- Hogere seroprevalentie in katten in warmere klimaten
  - Noorwegen: 0%
  - Spanje: 71.4%
- B. Hensellae, B. Clarridgeiae en B. Koehlerae wereldwijd in 50-75% straatkatten

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Sept. 1997, p.2256-2261  
0095-1137/97/\$04.00+0  
Copyright © 1997, American Society for Microbiology

Vol. 35, No. 9

### Prevalence of *Bartonella* Species in Domestic Cats in The Netherlands

A. M. C. BERGMANS,<sup>1</sup> C. M. A. DE JONG,<sup>1</sup> G. VAN AMERONGEN,<sup>2</sup> C. S. SCHOT,<sup>1</sup> AND L. M. SCHOULS<sup>1\*</sup>  
*Research Laboratory for Infectious Diseases<sup>1</sup> and Central Animal Laboratory,<sup>2</sup> National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands*

Received 22 November 1996/Returned for modification 3 March 1997/Accepted 2 June 1997

33

## Voorkomen in Europa <sup>10</sup>



### Hond

- Weinig Europese studies
- Seroprevalentie studies
  - UK: 3% positief
  - Italië: 5.8%-11.6%
  - Spanje: 16.8% (B. Hensellae) en 1.1% (B. Vinsonii Berkhoffii)
- US
  - n=1920 `zieke honden`: 3.6% + voor B. Vinsonii Berkhoffii
    - 36-52% van dieren die + waren voor E. canis of Babesia canis
  - Co-infecties met andere `vector born` infecties in 18%

**Maar serologie heeft lage sensitiviteit (vals – in 50%), dus waarschijnlijk onderschatting!**  
**Bovendien ontwikkelen veel honden GEEN klinische klachten, maar zijn wel bron van infectie voor mensen**

34

## Voorkomen – ras <sup>2</sup>

Table 1—Association between seropositivity against *Bartonella* spp and breed or sex among 102 seropositive dogs (cases) and 203 seronegative control dogs.

Risk factors	No. of cases	No. of control dogs	OR (95% CI)	P value
<b>Breed category</b>				
Sporting	24	52	1.00	
Herding	31	29	2.23 (1.11–4.48)	0.025
Hound	6	15	0.968 (0.33–2.81)	0.95
Terrier	8	17	0.993 (0.36–2.75)	0.99
Toy	4	36	0.260 (0.085–0.80)	0.019
Working	17	28	1.225 (0.57–2.77)	0.57
Nonsporting	5	10	1.252 (0.38–4.11)	0.71
Mixed breed	7	16	0.942 (0.34–2.58)	0.91
<b>Sex</b>				
Male	45	101	1.00	
Female	57	102	1.68 (1.02–2.76)	0.040

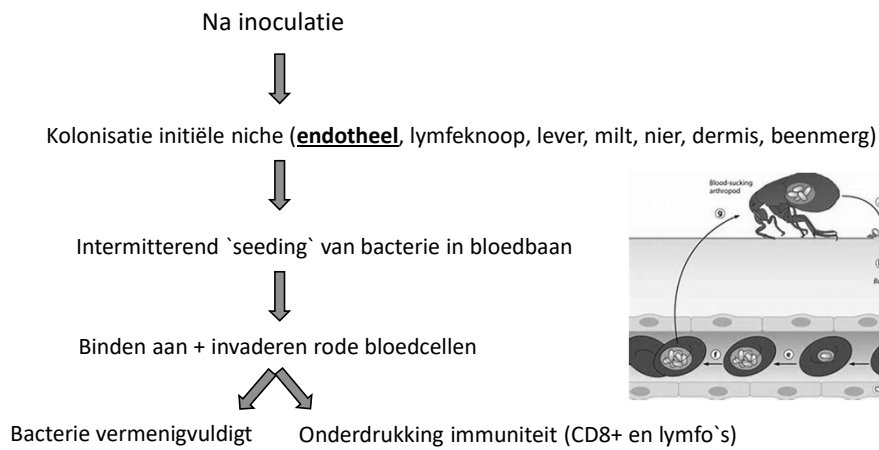
OR = Odds ratio. CI = Confidence interval.

35

## Pathogenese

36

## Pathogenese <sup>10</sup>



37

## Klinische klachten Hond

38

## Klachten hond <sup>10,33</sup>

Ziektebeeld meer uitgesproken bij hond/mens dan bij kat

**Bartonella verspreid over het HELE LICHAAM** → ± elk orgaansysteem kan aangetast worden

**Acute infecties:** vaak zelf-limiterend

**Persisterende, chronische infecties:** zeer uiteenlopende klachten in kat, hond, mens

Ziekte kan pas maanden/jaren later optreden

Factoren die rol spelen

- Bartonella Spp
- Manier van transmissie
- Immunorespons op infectie
- Bijkomende ziektes (infectieus of niet infectieus)
- Immunosuppressie
- Malnutritie

Ziektebeeld zeer vergelijkbaar voor hond en mens



39

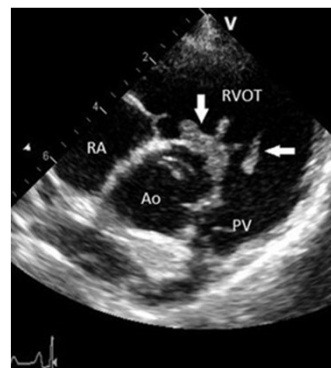
## Ziektemechanismen <sup>13,40</sup>

Mechanisme	Klinisch beeld
Intravasculaire infectie	Endocarditis, FUO, polyarthritis, thromboembolie vorming, epistaxis
Immuun respons	Polyarthritis, IMHA, IMTP, uveitis, vasculitis, hyperviscositeit syndroom, meningoencefalitis
Infectie lymfatisch systeem	Pleurale effusie, pericardiale effusie, abdominale effusie, seroma
Pyogranulomateuze letsels	Panniculitis, lymfadenitis, dermatitis, granulomateuze hepatitis, myocarditis meningoencefalomyelitis, systemische pyogranulomateuze ziekte
Vasculaire proliferatie	Peliosis hepatitis, bacillaire angiomatose, epistaxis, hemangiopericytoma, hemangiosarcoma??

40

## Endocarditis hond <sup>10,13,14</sup>

- ❖ 19-28% endocarditis = veroorzaakt door *Bartonella*
  - ❖ Vooral *B. Vinsonii* Berkhoffii
  - ❖ Meestal aorta klep
  - ❖ Vaak + CHF
- } ↔ Endocarditis tgv andere bact
- ❖ Sommigen: myocarditis met arrytmie en GEEN endocarditis
  - ❖ Endocarditis tgv *Bartonella*: 2.7x meer kans op sterfte dan bij andere bacterie
  - ❖ Veel honden hebben GEEN koorts



**Bartonella is ALTIJD differentiaal diagnose in geval van endocarditis!!**

41

**Doe best altijd (zeker als bijgeruis aanwezig) echocardiogram bij honden met IMPA, PLN!!**

## Endocarditis hond <sup>14</sup>

n=18 honden met endocarditis, waarvan 5/18 tgv *Bartonella*

- Alle honden waren ook seropositief voor *Anaplasma Phagocytophilum*
- Allemaal: enkel afwijkingen aortaklep ↔ andere organismen (enkel aortaklep in 31%, enkel mitralisklep in 61% en beide kleppen in 8%)
- Bloedcultuur bij alle 5 negatief
- Klachten *Bartonella* groep
  - Bijgeruis (89%)
  - Manken (43%)
  - Ademhalingsproblemen (28%)
  - Zwakte en collapse (17%)
  - Epistaxis in 1/5
  - CHF (80%)
- **Immuungemedieerde polyarthritis (75%) en PLN (36%)**

J Vet Intern Med 2004;18:56-64

**A Prospective Study of Canine Infective Endocarditis in Northern California (1999–2001): Emergence of *Bartonella* as a Prevalent Etiologic Agent**

Kristin A. MacDonald, Bruno B. Chomel, Mark D. Kittleson, Rick W. Kasten, William P. Thomas, and Patricia Pesavento

42

## Andere klachten hond <sup>10,13,40</sup>

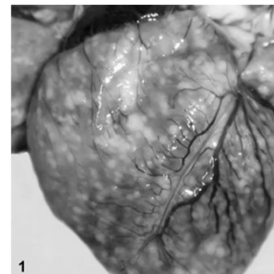
Pyogranulomateuze  
myocarditis in kat met  
Bartonella

### Study n=47 honden met Bartonella

- Koorts (40%)
- Lymfadenopathie (30%)
- Splenomegalie (13%)
- Neurologische afwijkingen (aanvallen, encephalitis) (21%)
- Bijgeruis (21%)
- Ademhalingsklachten (21%)
- PUPD (21%)
- Manken (19%)
- Diarree (23%)
- Braken (15%)

### Verder nog beschreven

- Pyogranulomateuze lymfadenitis
- Hepatitis
- Dermatitis/panniculitis
- Myocarditis (granulomateus)
- Parenchymale vasoproliferaties in lever, milt
- Granulomateuze rhinitis
- Epistaxis



43

## Situatie in Europa <sup>26-30</sup>

### Veel **individuele case reports:**

- Hond in Italië: inflammatoire cardiomyopathie
- Hond in UK: panniculitis, polyarthrititis en meningitis
- Hond in Frankrijk: FUO, granulomateuze lymfadenitis
- Hond in Duitsland: levensbedreigende angioedema van tong in eigenaar (zowel eigenaar als hond Bartonella + en klinische klachten eigenaar verdwijnen na Bartonella behandeling)
- In Spanje: endocarditis mitralisklep
- Studie Spanje: n=30 honden met endocarditis en negatieve bloedcultuur
  - Bartonella (PCR aangetaste klep) in 8/30 honden
- In Spanje: monoclonale gammopathie met hyperviscositeit (lethargie, zwakte, syncope)

**But ... you cannot diagnose what you don't know**

44

## Charlie, Airdale terrier, MC, 7 jaar

### Anamnese:

- Lethargie en hyporexia ged. 2 maanden
- Minder drinken
- Manken linker voorpoot
- Voorgeschiedenis van atopische dermatitis (op dit moment geen medicatie)

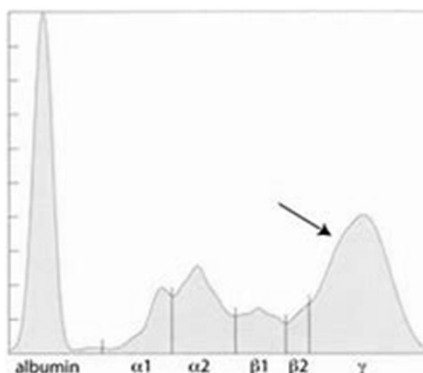
### Lichamelijk onderzoek

- Lymfadenomegalie (prescapulair en popliteus)
- Interdigitale dermatitis
- 2 subcutane nodules (nek en flank)
- AH, pols, auscultatie, slijmvliezen, CRT, temp normaal
- Orthopedisch onderzoek: milde effusie ellebogen bilateraal



45

## Charlie - labo



### Bloedonderzoeken

- Milde regeneratieve anemie, milde leukocytose
- Uitgesproken hyperproteinemie (93 g/L) met uitgesproken hyperglobulinemie (69 g/L) en milde hypoalbuminemia
  - Eiwit elektroforese: polyclonale gammopathie
- Geen andere afwijkingen op biochemie, elektrolyten normaal
- 4dX negatief

### Urine onderzoek

- USG 1.047
- Geen afwijkingen

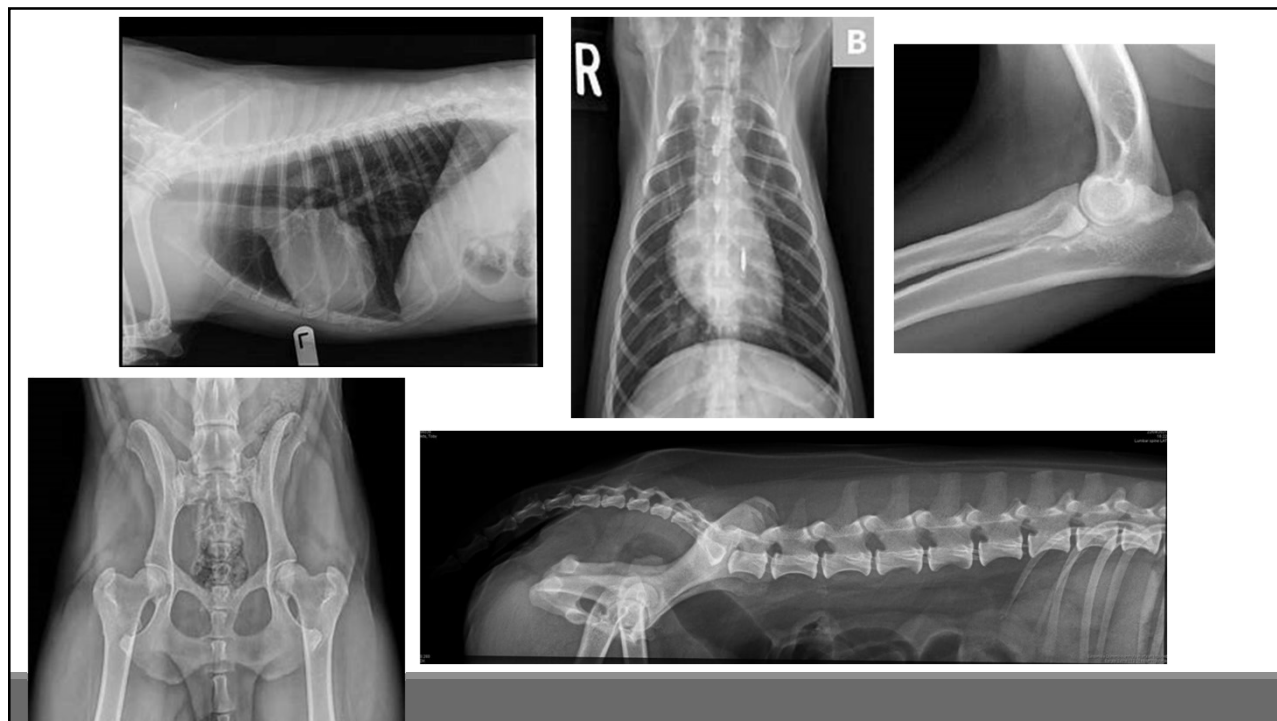
46



## Charlie – welke bijkomende testen??

- Bloeditstrijkje
- Cytologie perifere lymfeknopen
- Cytologie huidnodules
- RX linker voorpoot
- Echo abdomen
- RX thorax
- Gewrichtspuncties
- Evt Beenmergpunctie

47



48



## Charlie – verdere diagnostiek

**RX thorax:** geen afwijkingen

**RX volledige linker voorpoot, rug en heupen:** geen afwijkingen

**Echo abdomen:**

- Sterk vergrootte mediaal iliacaal lymfeknopen (bilateraal)
- Hypoechoogene nodules in milt
- Geen andere afwijkingen op echo abdomen



49

## Charlie – geeft cytologie het antwoord??

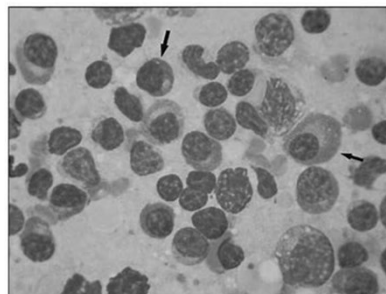
**Lymfeknopen:**

- Zowel perifeer als mediaal iliacaal
- Based on the sampling of the lymph node it would seem plasma cells have virtually replaced normal lymphocytes excepting a small number of small lymphocytes. This is not typical of an inflammatory process and more consistent with a neoplastic one. The plasma cells are quite well differentiated so it is not possible to confirm a diagnosis of plasma cell sarcoma on a morphologic basis.

**Milt:**

- There are plasma cells in the samples of the spleen but they are no more numerous than we typically see. There is no recognizable evidence of neoplasia in the samples of the spleen/splenic nodule(s).

Cellfie



50

## Charlie – dan toch maar beenmerg ...

### Cytologie beenmerg:

- Hyperplasia of granulocytic precursor cells, which are admixed with low numbers of well-differentiated plasma cells and mott cells. The plasma cell infiltrate is rather sparsely distributed and unlikely to represent a neoplastic process - a benign reactive process is favoured, although a cause is not apparent in this sampling. Neutrophils are scattered throughout the section, but I suspect this is artifactual as they are in proportion to the degree of blood contamination and they were not seen in the previous aspirates. There is no evidence of necrosis and fibrosis in this sample.



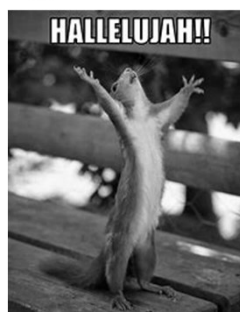
51

## Op advies van collega ..

Bloed naar NCSU voor 'vector born disease panel'

1. Comprehensive vector born disease screen at North Carolina State University:

B CANIS IFA < 1:16 (-)  
 B GIBSONI IFA < 1:16 (-)  
 E CANIS IFA < 1:16 (-)  
 RICKETTSIA IFA < 1:16 (-)  
 B VINSONII IFA 1:128 (+)  
 B HENSALAE IFA 1:32 (-)  
 B KOEHLERAE IFA 1:64 (+)  
 ANAPLASMA PCR NEGATIVE  
 BABESIA PCR NEGATIVE  
 BARTONELLA PCR NEGATIVE  
 EHRLICHIA PCR NEGATIVE  
 MYCOPLASMA PCR NEGATIVE  
 RICKETTSIA PCR NEGATIVE



52

## Charlie - behandeling

- ❖ Doxycycline 5 mg/kg 2x/dag
- ❖ Enrofloxacin 5 mg/kg 2x/dag (start vanaf 2e week)



Controle 2 maanden later: hond lijkt volgens eigenaar terug `de oude`  
 Perifere lymfeknopen blijven fors  
 Eigenaar wenst antibiotica te stoppen

Telefonische opvolging 1 maand later: hond is nog steeds goed

53

## B. Rochalimae <sup>33</sup>

Received 20 September 2019 | Accepted 29 April 2020  
 DOI: 10.1111/jvim.15793

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine **ACVIM**  
 American College of  
 Veterinary Internal Medicine

*Bartonella rochalimae*, a newly recognized pathogen in dogs

Elijah Ernst<sup>1</sup> | Barbara Qurollo<sup>1,2</sup> | Carolyn Olech<sup>2</sup> | Edward B. Breitschwerdt<sup>1,2</sup>

### Studie (2019): n=8 honden met B. Rochalimae

- 4/8 waren Duitse herders (maar mogelijke bias want vnl werkhonden werden onderzocht)
- 5/8 hadden endocarditis
  - 1 hond had vooraf epistaxis
  - Vermageren en lethargie waren frequent aanwezig
  - 1 hond ook manken
- 3/8
  - Arthritis
  - Koorts
  - Thrombocytopenie
  - Gegeneraliseerde aanvallen (1/3)

54

## Labo afwijkingen <sup>23,32</sup>

### Studie n=47 Bartonella + honden en n=97 controle honden

- Anemie (38%)
- Leukocytose (36%)
- Thrombocytopenie (34%)
- Gestegen leverenzymen (32%), hyperbilirubinemie (30%)
- Azotemie (21%)
- HYPOglobulinemie (23%) en HYPERglobulinemie (26%)
- Proteinurie (40%)
- Coombs`test en ANA test kunnen + zijn

### Poly- of monoclonale gammopathie vaak in honden/mensen met Bartonella

- Monoclonale gammopathie kan ook voorkomen bij Ehrlichia, Leishmania en hartworm (hond)
- Kan geassocieerd zijn met hyperviscositeit: syncope, inspanningsintolerantie, zwakte

55

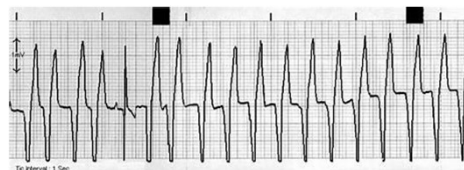
## Andere afwijkingen <sup>13</sup>

### ECG

- Arrhythmie in 9-60% (vooral als endo-or myocarditis)
- Ventriculaire tachycardie, A-fib, VES, AV block 3e graad

### Beeldvorming

- Echo abdomen
  - Lymfadenopathie
  - Organomegalie
  - Effusies
  - Pyogranulomateuze ziekte
- **RX thorax**
  - Cardiogeen longoedeem zonder linker atrium dilatatie of veralgemeende cardiomegalie
- **Echocardio**
  - Endo- of myocarditis



56

# Klinische klachten Kat

57

## Klinische klachten kat 10,41-44

**Veel katten** zijn bacteriemisch, maar ontwikkelen **geen klinische klachten**

### **Klachten die kunnen voorkomen**

- Osteomyelitis
- Encephalitis
- Myocarditis
- Endocarditis
- Uveitis
- FUO

**Hyperglobulinemie (polyclonale gammopathie)** komt vaak voor

### **Link tussen Bartonella en gingivostomatitis??**

- Katten met co-infectie FIV + Bartonella: vaker lymfadenopathie en gingivostomatitis
- Sommige studies rapporteren associatie, andere niet



58

# Diagnose

59

## Diagnose <sup>23</sup>

Een negatieve test sluit de diagnose helaas nooit uit!!  
Bovendien kunnen dieren/mensen infectie dragen  
maar GEEN symptomen vertonen

### Moeilijk en frustrerend omwille van:

- Lage bacteriele load
- Intermittierende bacteriemie
- Zeer trage groei → cultuur vaak negatief
- Veel dieren vertonen geen seroconversie
- Zeer uiteenlopende ziektebeelden
- Niet alle geïnfecteerden worden ziek



De meeste `lokale` labo's bieden niet de juiste testen aan!! Als je wil testen stuur het dan naar NCSU!!

60

## Diagnose

---

### Diagnose baseren op:

1. Klinische klachten
2. Bevindingen cytologie/histopathologie: bv. (pyo)granulomateuze ontstekingen
3. Uitsluiting van andere oorzaken
4. Verdere testen

61

## Diagnose <sup>10</sup>

---

### Standaard cultuur

- `Gouden standaard`
- Op bloed, CSV, gewrichtsvocht, effusies, weefsel bipten (bv. milt, lever)
- In primaire reservoir dieren (bv. kat voor *B. Hensellae*): hoge bacterie load
- In secundaire `hosts` vaak lage bacterie load + intermitterende bacteremie
- Bacterie groeit traag!!
  - Ten vroegste zichtbaar na 10-56 dagen
- Vaak vals negatieve resultaten



62

## Diagnose 6,9,10

---

### Serologie: antilichamen tgo infectie

- Antilichamen ten vroegste 2-3 weken post infectie
- IFA (immunofluorescence antibody assays)
  - Historisch de `gouden standaard` voor serologische diagnose
  - Veel variatie ngl labo, weinig standaardisatie
  - Lage sensitiviteit (50-60%), behoorlijke specificiteit (85%), maar niet alle + dieren ontwikkelen klachten
    - Slechts 50% honden met B. Hensellae hebben antilichamen
    - Slechts 25% honden met B. Vinsonii Berkhoffii
  - Sensitiviteit kan verhoogd worden door te testen tgo  $\geq 2$  spp (duur, arbeidsintensief)
- Western Blot, ELISA
  - Worden momenteel ontwikkeld
  - Mogelijk hogere sensitiviteit

63

## Diagnose 3

---

NOOIT op weefsel op formaldehyde, maar altijd VERS WEEFSEL

### PCR: bacterieel DNA

- VOOR antibiotica!
- Op bloed, CSV, gewrichtsvocht, orale swab, lymfeklier, weefselstalen
  - Gewone PCR: te lage sensitiviteit
  - In 1 studie
    - 61/663 zieke honden + (cultuur en/of PCR) voor Bartonella
    - B. Hensellae (30/61); B. Vinsoni subspp berkhoffii (17/61); B. Koehlerae (7/61)
    - In 32/61: enrichment cultuur nodig om + PCR te bekomen
    - $\pm$  50% reeds behandeld met AB
  - Immunosuppressie vooraf kan sensitiviteit verhogen

64



# Diagnose <sup>10,32</sup>

NOOIT op weefsel op formaldehyde, maar altijd VERS WEEFSEL

## Enrichment cultuur (BAPGM) + PCR (ePCR)

- Enrichment cultuur: 7 dagen, gevolgd door sensitieve PCR test
- Op bloed, CSV, gewrichtsvocht, orale swab, lymfeklier, weefselstalen
- Hogere sensitiviteit dan cultuur of PCR alleen!
- Toont aanwezigheid van bacterieel DNA aan
- Eenmaal DNA gevonden: bepaling van exacte species
- Detecteert 55% meer honden met Bartonella dan standaard PCR en cultuur
- Triple blood draw verhoogt sensitiviteit verder



65

GALAXY <sup>®</sup>		Animal Health Test Menu and Pricing	
ADVANCED PROFESSIONAL DIAGNOSTICS		Effective October 2020	
<b>Bartonella ePCR™</b> <b>Single Blood or Single Fluid Draw</b> Enrichment culture in patented BAPGM media provides enhanced detection of Bartonella DNA missed by standard PCR detection methods. Genus-level primers detect the presence of Bartonella DNA occurring at a detectable level. All positive results are verified by DNA sequencing.	<b>Specimen Requirements:</b> 2-3 ml blood in purple top tube (EDTA)  <b>Storage Instructions:</b> Refrigerated at 2-8°C for up to two weeks  <b>Results Provided:</b> Up to 3 weeks  <b>Cost:</b> \$135		
<b>Bartonella ePCR™</b> <b>Triple Blood Draw</b> Enrichment culture in patented BAPGM media provides enhanced detection of Bartonella DNA missed by standard PCR detection methods. Genus-level primers detect the presence of Bartonella DNA occurring at a detectable level. All positive results are verified by DNA sequencing.	<b>Specimen Requirements:</b> 3 draws within 5-7 days (M-W-F) of 2-3 ml blood in purple top tube (EDTA)  <b>Storage Instructions:</b> Refrigerated at 2-8°C for up to two weeks  <b>Results Provided:</b> Up to 3 weeks  <b>Cost:</b> \$270		
<b>Bartonella ePCR™</b> <b>Fresh/Frozen Tissue</b> Pre-culture PCR of specimen followed by BAPGM enrichment culture and post-enrichment PCR. All positive results are verified by DNA sequencing.	<b>Specimen Requirements:</b> 0.5 to 1 gram in sterile container hydrated with sterile saline  <b>Storage Instructions:</b> Refrigerated at 2-8°C or frozen at minus 20°C  <b>Results Provided:</b> Up to 3 weeks  <b>Cost:</b> \$210		
<b>Bartonella PCR</b> <b>Paraffin-Embedded Tissue</b> Standard PCR for testing samples. Genus-level primers detect the presence of Bartonella DNA occurring at a detectable level. All positive results are verified by DNA sequencing.	<b>Specimen Requirements:</b> 2 cuts of minimum 50 microns thickness each in sterile container  <b>Storage Instructions:</b> Room temperature  <b>Results Provided:</b> Up to 2 weeks  <b>Cost:</b> \$135		
<b>Bartonella Serology Panel</b> Detects antibodies against Bartonella henselae, Bartonella visnui subsp. berkhoffii and Bartonella koehlerae. Testing is performed at NC State VMDL.	<b>Specimen Requirements:</b> 2-3 ml of serum in a red top tube or a tiger top tube. Tube must be spun prior to being sent.  <b>Storage Instructions:</b> Refrigerated at 2-8°C for up to two weeks  <b>Results Provided:</b> Up to 4 weeks  <b>Cost:</b> \$70		

66

# Diagnose

## Hoe resultaten interpreteren??

1. Positieve serologie en/of (e)PCR
2. + compatibele klinische klachten
3. + positieve respons op behandeling



Ondersteunt een diagnose van Bartonella

**Table 7** Treatment decision based on culture, PCR and serology results in sick animals with suspected *Bartonella* infection [16, 59, 62, 104, 112, 128]

Diagnostic methods			<i>Bartonella</i> infection <sup>a</sup>	Treatment decisions options
Culture	PCR	Serology		
+	+	+	Confirmed	Treat
+	+	-	Confirmed	Treat
+	-	-	Confirmed	Treat
+	-	+	Confirmed	Treat
-	+	+	Confirmed	Treat
-	+	-	Confirmed	Treat
-	-	+	Bartonellosis not excluded; Repeat culture and PCR if the suspicion of clinical bartonellosis remains	Do not treat or treat empirically if disease progresses. Empirical treatment should not be routinely recommended
-	-	-	Bartonellosis not excluded; Repeat serology in 2-3 weeks or culture and PCR in a few days if the suspicion of clinical bartonellosis remains	Do not treat or treat empirically if disease progresses. Empirical treatment should not be routinely recommended

<sup>a</sup>Despite diagnostic confirmation of bartonellosis in cats and dogs, as listed in the table, vector-borne disease co-infections, co-morbidities and other differential diagnoses should be evaluated in conjunction with or prior to administration of antimicrobial drugs  
Key: +, positive; -, negative

**Andere `vector born` infecties moeten STEEDS uitgesloten worden!!**

67

# Behandeling

68

## Behandeling <sup>3</sup>

### Moeilijk en frustrerend omwille van:

- Facultatief intracellulaire bacterie
- Nog geen gestandaardiseerd protocol
- Combinatie van AB
  - Hoge plasma concentraties + hoge intracellulaire concentraties
- Eradiceert infectie vaak niet volledig
  - Veel AB zijn 'in vitro' effectief, maar effectiviteit 'in vivo'??
  - Studie met n=63 honden + (cultuur en/of PCR) voor Bartonella
  - ± 50% werd reeds behandeld met ≥ 1 AB en waren nog steeds +!!!
- Langdurige behandeling (6 weken – 3 maanden, soms langer) nodig
- Heroflakkering ziekte mogelijk



69

## Behandeling <sup>10,45</sup>

### Kat

- Behandeling niet geadviseerd in NIET zieke kat
- Maar risico voor zoonotische transmissie
- Volledige eliminatie bacterie meestal niet bekomen
- Antistoftiters dalen tot beneden detectiewaarde in eerste 3-6 maanden met behandeling
  - Monitor effect behandeling
- Wanneer behandelen?
  - Zieke kat (endocarditis, myocarditis, FUO, encephalitis, osteomyelitis)
  - + isolatie Bartonella (cultuur, BAPGM, (e)PCR)
  - Kat die leeft met mensen met immunosuppressie of jonge kinderen



70

## Behandeling <sup>10,45</sup>

---

### Kat

- Ideale behandeling? Ideale duur?
- Combinatie van 2
  - Doxycycline **10 mg/kg 2x/dag** OF minocycline 8.8 mg/kg 1x/dag 4-6 weken
  - Pradofloxacin 5-10 mg/kg 1-2x/dag 4-6 weken



71

## Behandeling <sup>10,45</sup>

---

### Hond

- Ideale behandeling? Ideale duur?
- Combinatie van min 2 AB
- Macroliden (azithromycine, clarithromycine): niet eerste keuze, want al veel resistentie
- Hond die klinisch stabiel is
  - Start met doxycycline 10 mg/kg 2x/dag, geef 4-6 weken
  - Voeg na 1 week enrofloxacin 5-20 mg/kg 1x/dag 4-6 weken (vaak is langer nodig)



Langere behandeling is vaak nodig!  
Soms zijn  $\geq 2$  AB nodig

72

## Behandeling <sup>10,45</sup>

### Hond

- Hond met endocarditis
  - In humane geneeskunde: aminoglycosides
  - Doxycycline (10 mg/kg 2x/dag) 4-6 w + amikacine 15-30 mg/kg 1x/dag IV, SC, IM 7-10d
  - Op moment dat dier naar huis gaat: voeg enrofloxacin toe aan behandeling 4-6 w
  - Amikacine kan ook aan katten gegeven worden: 10-14 mg/kg
- Hond met neurologische klachten
  - Doxycycline 10 mg/kg 2x/dag 6 w – 3 ma + rifampicine 5 mg/kg 1x/dag 6 w – 3 ma
  - Rifampicine mag NIET aan katten gegeven worden



Langere behandeling is vaak nodig!  
Soms zijn  $\geq 2$  AB nodig

73

## Behandeling en Jarish-Herxheimer <sup>45</sup>

### Jarisch-herxeimer

- 4-7 dagen na start behandeling
- Tgv sterfte van bacterie + vrijstelling cytokines door gastheer
- Lethargie, koorts, braken
- Dier is vaak zieker dan VOOR AB
- Belangrijk om AB NIET te stoppen
- Behandeling met NSAIDs of anti-inflammatoire dosis cortico's
- Om deze reden pas met 2e AB starten na 1 week op 1e AB



74

## Opvolging behandeling

---

- ❖ **Antistof titers** dalen snel (3-6 maanden na behandeling)
- ❖ Doe BAPGM ePCR en serologie **VOOR** start behandeling
- ❖ Herhaal op 2 en 6 weken na stoppen behandeling

75

## Humane geneeskunde

---

76



## Geschiedenis Bartonella

1. *B. Bacilliformis* reeds beschreven in Inca geschiedenis: oorzaak van bacillomatosis in Peru
2. *B. Quintana* ontdekt in eerste wereldoorlog: 'Trench fever' in soldaten
3. *B. Hensellae* ontdekt tgv infectie van hoog aantal HIV personen
4. Andere *Bartonella* spp meestal gevonden in associatie met endocarditis bij mensen

77

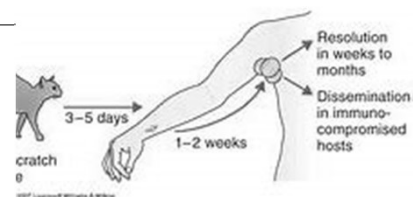
## Cat scratch disease (CSD) <sup>16</sup>

In US:

- 24 000 mensen per jaar
- Typisch koorts + erythemateuze papula (blaasje) op plaats inoculatie (7-10d na krab/beet)



Regionale lymfadenopathie (1-3 weken na krab/beet)



78

# Atypisch CSD <sup>18</sup>

## Atypisch CSD in 11% - 25%

- Hebben niet het typische verloop van CSD, maar vertonen ernstige ziekte
- Vrouwen > mannen
- Meisjes 10-14 jaar grootste risico
- Klinische gevolgen
  - Granulomateuze hepatitis
  - Osteolyse
  - Atypische pneumonie
  - Pleurale effusie (bv secundair aan pericarditis)
  - Thrombocytopenia purpura
  - Endocarditis
  - CZS klachten
  - Oog: neuritis, ...

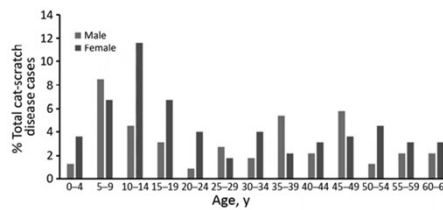


Figure 1. Age and sex distribution of patients with atypical cat-scratch disease, United States, 2005–2014.

79

# Atypisch CSD <sup>18</sup>

**Table 2.** Demographic characteristics for patients by manifestation of atypical cat-scratch disease, United States, 2005–2014

Characteristic	No. (%)	Sex, no. (%)		Age category, y, no. (%)			Hospitalized, no. (%)
		M	F	0–14	15–49	50–64	
Atypical disease	224*	94 (42.0)	130 (58.0)	81 (36.2)	106 (47.3)	37 (16.5)	56 (25.0)
Ocular disease	109 (48.7)	46 (48.9)	63 (48.5)	33 (40.7)	60 (56.6)	16 (43.2)	10 (17.9)
Retinitis/neuroretinitis	90 (40.2)	36 (38.3)	54 (41.5)	23 (28.4)	53 (50.0)	14 (37.8)	8 (14.3)
Conjunctivitis	19 (8.5)	10 (10.6)	9 (6.9)	10 (12.3)	7 (6.6)	2(5.4)	2 (3.6)
Hepatosplenic disease	55 (24.6)	24 (25.5)	31 (23.8)	25 (30.9)	21 (19.8)	9 (24.3)	24 (42.9)
Neurologic disease	31 (13.8)	13 (13.8)	18 (13.8)	12 (14.8)	13 (12.3)	6 (16.2)	13 (23.2)
Encephalitis	20 (8.9)	12 (12.8)	8 (6.2)	12 (14.8)	8 (7.5)	0 (0)	13 (23.2)
Neuritis	11 (4.9)	1 (1.1)	10 (7.7)	0 (0)	5 (4.7)	6 (16.2)	0 (0)
Osteomyelitis	14 (6.3)	6 (6.4)	8 (6.2)	9 (11.1)	4 (3.8)	1 (2.7)	7 (12.5)
Erythema nodosum	11 (4.9)	2 (2.1)	9 (6.9)	4 (4.9)	5 (4.7)	2 (5.4)	4 (7.1)
Endocarditis	8 (3.6)	4 (4.3)	4 (3.1)	1 (1.2)	4 (3.8)	3 (8.1)	2 (3.6)

\*A total of 228 manifestations of atypical cat-scratch disease were seen among 224 patients. Three patients had >1 manifestation; 1 patient had osteomyelitis and hepatosplenic disease; 1 patient had endocarditis and hepatosplenic disease; and 1 patient had osteomyelitis, encephalitis, and hepatosplenic disease.

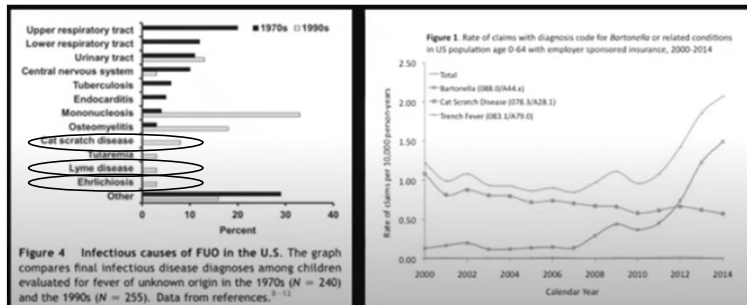
N= 224 cases met atypisch CSD

80



## FUO in kinderen <sup>39</sup>

In studie (2014) werden oorzaken voor FUO in '70 (n=240) vlg met '90 (n=255)



- ❖ In '70 waren Bartonella en andere zoonotische infecties nog niet 'on the radar'
- ❖ Vanaf 2000-2014
  - Afname van CSD cases (oranje lijn)
  - Toename van 'atypische' Bartonella infecties (blauw lijn)

81

## Neurologische en neuropsychiatrische klachten <sup>34-37</sup>

**Acute encephalitis**

**Aseptische meningitis**

**Neuroretinitis, neuritis n. Opticus**

**Chronische neurologische klachten**

- De 'witte massa' in de hersenen heeft geen collaterale bloedvloed → extra gevoelig voor small vessel disease
- Tremoren
- Ataxie
- Cognitieve dysfunctie
- Subcorticale disconnectie (verschillende delen van hersenen werken niet goed samen)

**Neuropsychiatrische klachten**

- Om het even welke neuropsychiatrische aandoening

**Perifere 'migrerende' neuropathie**

**Fasciculaties**

Typische klachten passend by 'small vessel disease' van het CZS

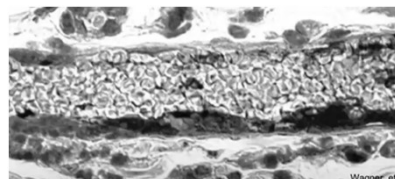
82

## Small vessel disease <sup>34</sup>

---

### Small Vessel disease

- Infectie van endotheelcellen → fibrineneerslag
- In kleine bloedvaten verminderde doorbloeding
- Symptomen zeer uiteenlopend
  - Afhankelijk van orgaan dat het `geblokkeerde` bloedvat van bloed voorziet
  - Dysautonomie, postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS)
  - Hoofdpijn
  - Spierpijn (myalgia)
  - Gewrichtspijn (arthralgie)
  - Vermoeidheid
  - Verminderde uithouding



**Vaak ook relatieve bijnierinsufficiëntie**

83

## Ogen <sup>17,38</sup>

---

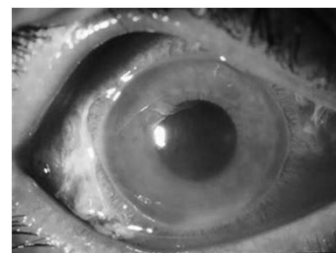
### Intraoculaire inflammatie en inflammatoire nervus opticus neuropathie

- Neuroretinitis, reinitis N. Opticus

Maar ook **retinaloslating, occlusie retinale bloedvaten**

**Parinaud`s syndrome**

**Uveitis**



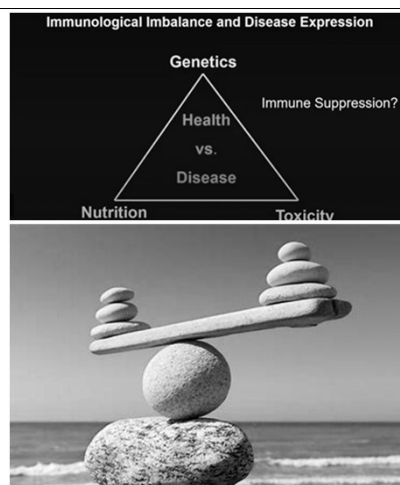
84

## Waarom wordt niet iedereen ziek?? <sup>34</sup>

### Factoren die rol spelen

- Bartonella species (sommige meer virulent dan andere)
- Infectieload
- Bijkomende infecties/ziektes
- Immuunsysteem
- Genetica
- Toxines
- GI microbiom

Zelfde infectie → verschillend resultaat



85

# Mijn verhaal ...

86

## September 2017: Borneo

**Iedere zwerfkat die ik zie, moet geaaid worden!!**



87

## September 2017



In de jungle lek geprikt door insecten ;-)



88

## Laatste week in Borneo ...

### Aanval van paralyse (volledig lichaam en aangezicht)

- Spontaan herstel na 3 uur
- Erna tremoren en duizelig gedurende 3 dagen

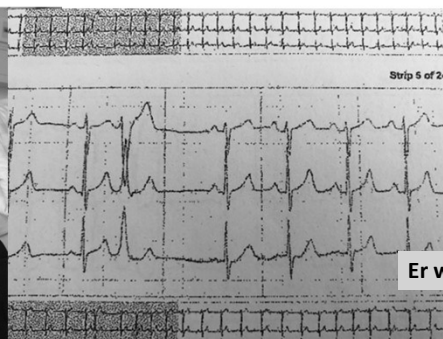
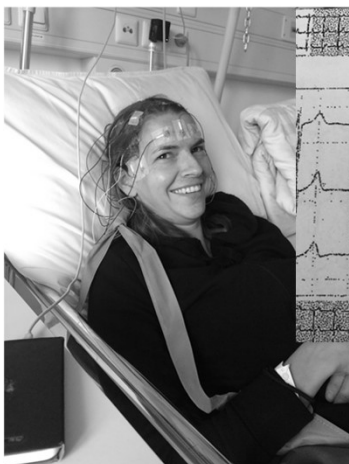
### Terug in Canada

- Nog 2 weken kunnen werken, maar erge vermoeidheid en duizeligheid
- Daarna meerdere aanvallen van paralyse per week
- Verder ook ontstaan ventriculaire extrasystolen
- Onbeschrijfelijke vermoeidheid
- Tremoren en ataxie
- Fysiek gevoel van angst, extreem prikkelgevoelig



89

## 10-tallen onderzoeken later ...



ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTIBODIES  
QUALITATIVE

Patient name: PAES, Geert  
 PHN: 9753 031 492  
 Sex: F  
 Date of Birth: 22 Feb, 1981

Sample's date: 02 Feb, 2018  
 Assay date: 15 Feb, 2018

Physician: Dr. Christopher Fox (62372) Tel: 604-877-8188  
 Dr. Candice Brown (64778) Tel: 604-739-2151  
 Dr. Stefan Funke (64163) Tel: 604-877-8351

Hospital: LifeLabs  
 City: Vancouver, BC

Result: ABSENT

Patient: 144 cpm  
 Cut-off point for positivity: 213 cpm

If cli  
 MG  
 test

LifeLabs  
 3-137, 2211 Westbrook Mall, Vanco  
<http://www.lifelabs.com>

Er werd nooit een lumbaal punctie gedaan ...

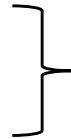
Borrelia serologie: negatief

**Eind verdict:** geen duidelijke oorzaak, bijgevolg moet het psychologisch zijn  
**Diagnose:** conversiestoornis tgv depressie/angststoornis

90

## Behandeling

- ❖ Antidepressiva
- ❖ Lorazepam
- ❖ Psychotherapie



→ 2 maanden later: mentaal voel ik me goed, fysiek blijft het verslechteren



- Periodes van algemeen ziek: opgezette halslymfeknopen, griepsymptomen en pijn in spieren
- Onbeschrijfelijke vermoeidheid
- Tremoren en ataxie → niet geassisteerd wandelen wordt moeilijker
- Nog steeds prikkelbaar
- Hersenen = kaas met gaatjes
- Volledig bedgebonden en rolstoelafhankelijk

91



November 2017



Februari 2018

92

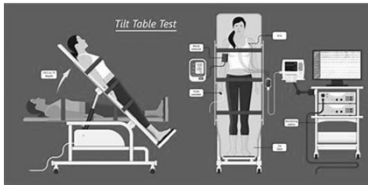


93


## Verdere diagnostiek

---

❖ Het valt op dat mijn hartfrequentie in rust steeds te hoog is en te uitgesproken stijgt wanneer ik van zitten/liggen naar rechtop ga

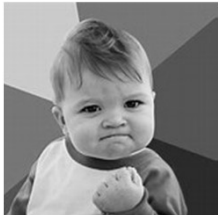


Tilt Table Test

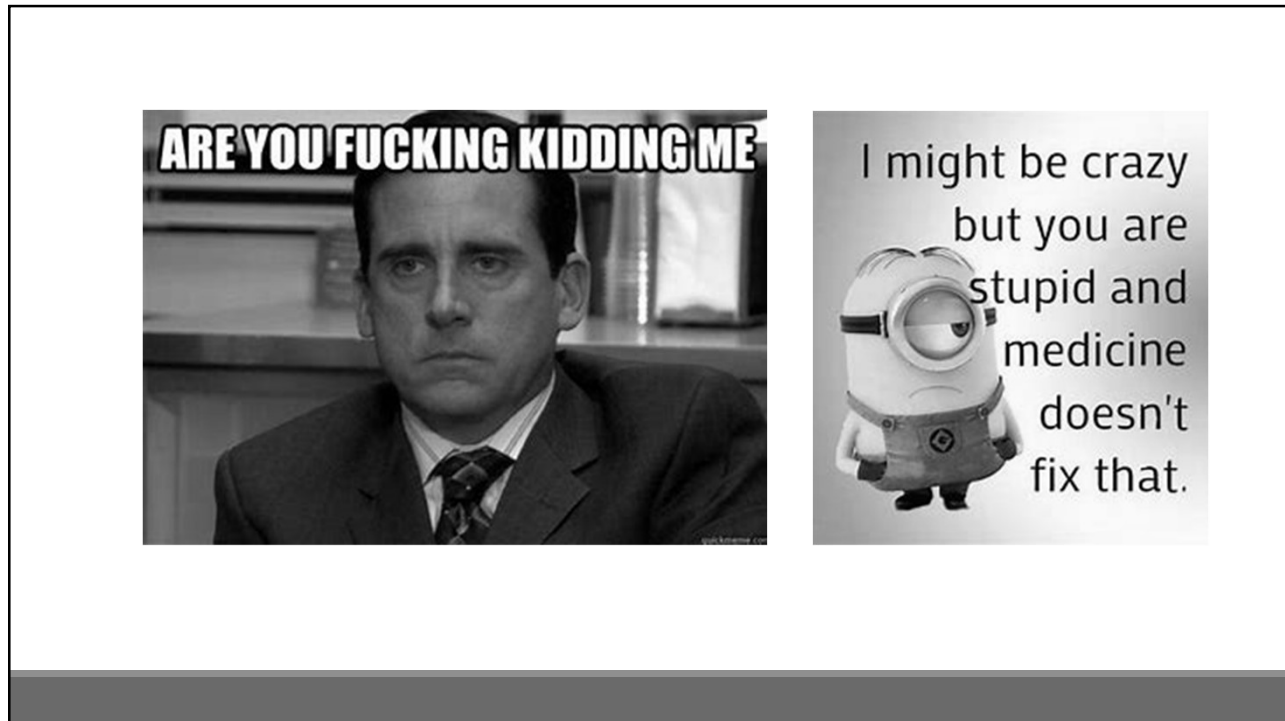


Tafeltilttest bevestigt **POTS (postural orthostatic tachycardia of dysautonomie)**

Neuroloog wijt dit aan dat ik te lang in bed heb gelegen  
**Diagnose:** chronisch vermoeidheidssyndroom tgv  
 psychologisch probleem



94



95

Feb 2018 – ik duik zelf de boeken in ... 19,20,21,23

---

*Review Article*  
**Neurological Manifestations of Bartonellosis in Immunocompetent Patients: A Composite of Reports from 2005–2012**  
 E. B. Breitschwerdt,<sup>1</sup> S. Sontakke,<sup>1,2</sup> and S. Hopkins<sup>3</sup>

*Bartonella* sp. Bacteremia in Patients with Neurological and Neurocognitive Dysfunction<sup>▽</sup>  
 E. B. Breitschwerdt,<sup>1\*</sup> R. G. Maggi,<sup>1</sup> W. L. Nicholson,<sup>2</sup> N. A. Cherry,<sup>1</sup> and C. W. Woods<sup>3</sup>  
Intracellular Pathogens Research Laboratory, Center for Comparative Medicine and Translational Research, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina<sup>1</sup>; Rickettsial Zoonoses Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia<sup>2</sup>; and Duke University Medical Center, Durham, North Carolina<sup>3</sup>

Received 1 May 2008/Returned for modification 16 June 2008/Accepted 10 July 2008

We detected infection with a *Bartonella* species (*B. henselae* or *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*) in blood samples from six immunocompetent patients who presented with a chronic neurological or neurocognitive syndrome including seizures, ataxia, memory loss, and/or tremors. Each of these patients had substantial animal contact or recent arthropod exposure as a potential risk factor for *Bartonella* infection. Additional studies should be performed to clarify the potential role of *Bartonella* spp. as a cause of chronic neurological and neurocognitive dysfunction.

> Pathogens. 2020 Dec 4;9(12):1023. doi: 10.3390/pathogens9121023.

***Bartonella* Associated Cutaneous Lesions (BACL) in People with Neuropsychiatric Symptoms**  
 Edward B. Breitschwerdt<sup>1</sup>, Julie M. Bradley<sup>1</sup>, Ricardo G. Maggi<sup>1</sup>, Erin Lashnits<sup>1</sup>, Paul Reichert<sup>2</sup>

*Bartonella* spp. bacteremia in high-risk immunocompetent patients<sup>☆☆☆☆★</sup>  
 Ricardo G. Maggi<sup>a</sup>, Patricia E. Mascarelli<sup>a</sup>, Elizabeth L. Pultorak<sup>a</sup>, Barbara C. Hegarty<sup>a</sup>, Julie M. Bradley<sup>a</sup>, B. Robert Mozayeni<sup>b</sup>, Edward B. Breitschwerdt<sup>a,\*</sup>

**RESEARCH** **Open Access**

***Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and *Bartonella henselae* bacteremia in a father and daughter with neurological disease**  
 Edward B. Breitschwerdt<sup>1\*</sup>, Ricardo G. Maggi<sup>1</sup>, Paul M. Lantos<sup>2</sup>, Christopher W. Woods<sup>2</sup>, Barbara C. Hegarty<sup>1</sup>, Julie M. Bradley<sup>1</sup>

Mascarelli et al. Parasites & Vectors 2013, 6:68  
<http://www.parasitesandvectors.com/content/6/1/68>

**RESEARCH** **Open Access**

***Bartonella henselae* infection in a family experiencing neurological and neurocognitive abnormalities after woodlouse hunter spider bites**  
 Patricia E. Mascarelli<sup>1</sup>, Ricardo G. Maggi<sup>1</sup>, Sarah Hopkins<sup>1</sup>, B. Robert Mozayeni<sup>1</sup>, Chelsea L. Trull<sup>1</sup>, Julie M. Bradley<sup>1</sup>, Barbara C. Hegarty<sup>1</sup>, and Edward B. Breitschwerdt<sup>1\*</sup>

96



# DGK personeel heeft hoger risico <sup>22,25</sup>

**Detection of *Bartonella* Species in the Blood of Veterinarians and Veterinary Technicians: A Newly Recognized Occupational Hazard?**

Paul M. Lantos<sup>1</sup>, Ricardo G. Maggi<sup>2</sup>, Brandy Ferguson<sup>3</sup>, Jay Varkey<sup>3</sup>, Lawrence P. Park<sup>3</sup>, Edward B. Breitschwerdt<sup>2</sup>, and Christopher W. Woods<sup>3,4</sup>

humans, as compared with traditional culture methods. Previously, we have been able to detect and isolate *Bartonella* spp. from veterinary personnel with extensive animal exposure, many of whom were tested because of a history of chronic debilitating illnesses of unknown origin (Breitschwerdt et al. 2007, Breitschwerdt et al. 2008, Breitschwerdt et al. 2010). The enhanced sensitivity of this diagnostic ap-

**Unknown Fever and Back Pain Caused by *Bartonella henselae* in a Veterinarian After a Needle Puncture: A Case Report and Literature Review**

Jen-Wei Lin, Chih-Ming Chen, and Chao-Chin Chang

Parasites & Vectors

**LETTER TO THE EDITOR** Open Access

Did *Bartonella henselae* contribute to the deaths of two veterinarians?

Edward B. Breitschwerdt<sup>1,2</sup>

**RESEARCH** Open Access

Prevalence of *Bartonella* spp. by culture, PCR and serology, in veterinary personnel from Spain

José A. Oteo<sup>1</sup>, Ricardo Maggi<sup>2</sup>, Aranzazu Portillo<sup>1</sup>, Julie Bradley<sup>3</sup>, Lara Garcia-Alvarez<sup>1</sup>, Montserrat San-Martin<sup>4</sup>, Xavier Roura<sup>3</sup> and Edward Breitschwerdt<sup>1\*</sup>

97

# DGK personeel heeft hoger risico <sup>22,24</sup>

**Studie: n=114 DGK personeel (dierenarts, paravet) vs n=32 niet DGK personeel (controle)**

- 28% van DGK personeel + (ePCR) voor ≥1 Bartonella spp
- 0% van controle groep +
- 78% Bartonella +: 1 klinische klacht; 73% ≥ 2 klinische klachten
- Migrain, prikkelbaarheid, spier- en gewrichtspijn sign vaker
- Maar ook veel klachten in Bartonella - groep
- 33% van de Bartonella + groep had reisgeschiedenis naar Asie (vs 9% van – groep)

**Studie in Spanje: n=89 Spaanse dierenartsen**

- 73% was seropositief tov Bartonella
- Slechts 7/89 + ePCR
- Was NIET geassocieerd met klinische klachten

Clinical features	Bartonella negative (Total %)	Bartonella positive (Total %)	p value
Fatigue	44 (64.7)	21 (72.4)	0.4911
Chronic fatigue	32 (47.8)	15 (53.6)	0.6571
Sleepiness	33 (45.8)	14 (48.3)	0.8295
Insomnia	27 (39.7)	15 (55.6)	0.1770
Irritability	31 (43.7)	19 (67.9)	0.0440
Headache	29 (40.3)	21 (70)	0.0088
Memory problems	27 (38.6)	12 (41.4)	0.8241
Confusion	10 (15.2)	4 (13.8)	1.0000
Disorientation	5 (7.6)	4 (13.8)	0.4484
Eye pain	10 (14.5)	5 (17.2)	0.7629
Vision impairment	13 (18.8)	8 (27.6)	0.4195
Balance problems	14 (20.9)	6 (20.7)	1.0000
Arthralgia	40 (56.3)	20 (69)	0.2692
Muscle pain	31 (47.7)	18 (62.1)	0.2643
Muscle weakness	30 (54.5)	12 (54.5)	1.0000
Tremor	16 (22.9)	5 (17.2)	0.6005
Numbness	27 (40.3)	11 (39.3)	1.0000
Paralysis	3 (7.5)	0 (0.0)	0.5540
Excretory dysfunction	13 (19.7)	6 (20.7)	1.0000
Shortness of breath	18 (26.9)	8 (27.6)	1.0000
Poor appetite	6 (9.1)	3 (10.3)	1.0000
Weight loss	2 (3)	2 (6.9)	0.5832
Depression	14 (21.2)	10 (35.7)	0.1954
Syncope	3 (4.7)	3 (10.3)	0.3715
Other	6 (23.1)	2 (18.2)	1.0000
Unable to perform activities of daily living	8 (13.8)	6 (20.7)	0.2373
Unable to perform job activities	11 (17.7)	6 (20.7)	0.4838
Treated with corticosteroids <sup>a</sup>	20 (31.7)	11 (40.7)	0.4713
Treated with antibiotics <sup>a</sup>	22 (34.9)	16 (59.3)	0.0385
Specialty evaluation last 5 years	46 (59.7)	21 (70)	0.3788

98

# Associatie tussen Lyme disease en POTS??

---

> *Cardiol J.* 2011;18(1):63-6.

### Postural orthostatic tachycardia syndrome following Lyme disease

Khalil Kanjwal <sup>1</sup>, Beverly Karabin, Yousuf Kanjwal, Blair P Grubb

**Case Reports** > *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015 Jan;20(1):82-6. doi: 10.1111/anec.12158. Epub 2014 May 15.

### A tale of two syndromes: Lyme disease preceding postural orthostatic tachycardia syndrome

Adam M Noyes <sup>1</sup>, Jeffrey Kluger

**Case Reports** > *Clin Med (Lond).* 2011 Jun;11(3):290-1. doi: 10.7861/clinmedicine.11-3-290.

### Severe orthostatic hypotension in a diabetic patient may not be due to diabetic autonomic neuropathy

M Burman <sup>1</sup>, H L Nguyen, V Murthy, P Sen Gupta, C Davies, A Wragg, D Peterson, T A Chowdhury

> *Neurol Res Int.* 2010;2010:525206. doi: 10.1155/2010/525206. Epub 2010 Jun 23.

### Lyme Neuroborreliosis: Preliminary Results from an Urban Referral Center Employing Strict CDC Criteria for Case Selection

David S Younger <sup>1</sup>, Stuart Orsher

99

ME/CFS Initiative  
*Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*

About Us
Patient Care
Resources
FAQs
Make a Donation

At Stanford, we believe that a subset of cases of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) may be related to infection. The nature of the association is still unknown, but we use two possible hypotheses in our research. One hypothesis is that the symptoms of ME/CFS could be triggered by the persistent activity of a pathogen (for example, a bacteria or virus) in the patient. However, the second hypothesis is that the symptoms of ME/CFS may be caused not by the pathogen itself, but rather by the body's immune response to the pathogen.

**Helaas huppelt het grootste deel van de humane geneeskunde nog achterop ...**

Bij de voorbeschikende factoren vinden we risicofactoren zoals vrouwelijk geslacht, traumatische ervaringen in de vroege kindertijd, emotionele verwaarlozing of gebrek aan sociale ondersteuning, maar ook persoonlijkheidskenmerken zoals grensoverschrijdend gedrag, neiging tot perfectionisme, hyperactiviteit, prestatiegerichtheid, extreem verantwoordelijkheidsgevoel, plichtsbewustzijn, neiging tot schuldgevoel bij het zichzelf gunnen van rust enzovoort.

Dedicated to studying infection-associated diseases

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Initiative

A Stanford initiative dedicated to studying infection-associated chronic diseases

100

## Op zoek naar een humaan internist met kennis van zaken!



Dr. Horowitz  
Internist



Dr. Spector  
Oncoloog



Prof. Dr. De Meirleir  
Internist, Cardioloog



Prof. Dr. Ronald Davis  
Internist

Wat hebben zij met elkaar gemeen??


101

## Maart 2018 - Ik word getest op infecties

PhBor	Phage Borrelia qPCR	Positive; B. miyamotoi detected
<b>SeroYERS</b>		
SeroYERS IgA	Yersinia serology IgA	Positive
SeroYERS IgG	Yersinia serology IgG	Positive

- ❖ **Borrelia PCR +, Yersinia serologie + (kan kruisreactie zijn met Bartonella), Bartonella - (zowel IFA als ePCR)**
- ❖ **Na contact met Prof. E. Breitschwerdt: Bartonella niet uitgesloten, klachten compatible, vaak vals - resultaten**
- ❖ **Behandeling: YES, EINDELIJK!!!! Protocol dat werkt tov alle 3 de infecties**
  - 1 maand IV ceftriaxone en enrofloxacin
  - 3 maanden Clarithromycine + Rifampicine
  - Wekelijks SC gamma globulines

102



**De eerste maand = de hel**  
(herxheimer)

**Maar na 6 weken: 70% beter**

- Niet meer rolstoelafhankelijk
- Geen aanvallen van paralyse
- Minder vermoeid
- Wel nog extrasystolen

**Na 12 weken: plateau bereikt, maar algemeen aanvaardbare levenskwaliteit, we stoppen AB, want Bartonella was negatief ...**

103

## Vervolg ...

---

**Gestopt met antibiotica in September 2018**

**Januari - juni 2019**

- Terug aanvallen van paralyse
- Ook 2 episodes van ventriculaire tachycardie
- Extreme vermoeidheid
- Tremoren en ataxie
- ... niet volledig rolstoelafhankelijk, maar voor veel zaken wel

**Juli 2019**

- Start Clarithromycine
- 1 maand later gevolgd door Rifampicine

} → Vanaf September 2019 weer beduidend beter, terug op de been, maar wel nog erge vermoeidheid

↓

**Oktober 2019**

- Insuline tolerantie test (ITT) toont glucocorticoid deficiëntie, dus start fysiologische dosis glucocorticoid's

104

## Vandaag

- ❖ **Terug functioneel**, maar niet zoals vroeger
- ❖ Periodes waarin ik ± terug `de oude` ben
- ❖ Voortdurend een `balancing act`
- ❖ En **nog steeds op glucocortico`s + antibiotica (bijna 2 jaar) en SC gammaglobulines ..**
- ❖ What`s next: **disulfiram**



Zijn mijn klachten het gevolg van Lyme, Yersinia, Bartonella of een combinatie??

Is dit wel een Bartonella verhaal??

Misschien wel ... misschien niet

**Wat wel zeker is, is dat de oorzaak een zoonotische infectie is ... en hopelijk zal de humane geneeskunde (ZEER LANGZAAM) eindelijk bijbenen**

105

**April 2018 (ik ben momenteel 6 maanden ziek)**



Rewind



**48u later: nauwelijks responsief, EEG toont hersenactiviteit van 1-jarige**



**Na 1 week van griepsymptomen: erge koorts en hoofdpijn  
Sterk gestegen CRP – observatie in ziekenhuis**

106

## Our worst nightmare ...

---

### Aseptische meningoencephalitis (hersenvliesontsteking)

#### Oorzaak??

- Herpes –
- Lyme (enkel serologie) –
- EBV, CMV, enterovirus –
- Bloed-, urine- en CSV cultuur allen -
- Verdenking van atypische presentatie van Kawasaki, want ook dilatatie van coronair slagaders

#### Behandeling

- IV ceftriaxone (voor mogelijke Lyme)
- IVIG voor Kawasaki/mogelijk autoimmune encephalitis

107



108

## Gelukkig geen blijvende hersenschade ...

Dag 14



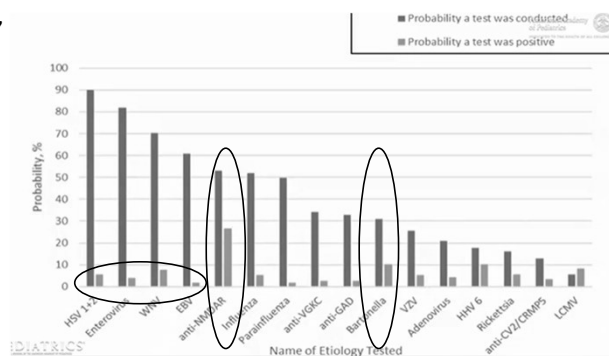
109

## Was dit Bartonella??

**Bartonella is gekende oorzaak van encephalitis, vooral bij kinderen**

**Recente studie (2020) in de Journal of the American Academy of Pediatrics n=231 kinderen met encephalitis**

- In 98/231 geen duidelijke oorzaak
- Opvallend in deze studie: hoog % NDMAR antilichamen (autoimmuun encephalitis) + en Bartonella +
- Er moet vaker op zoonotische infecties getest worden!



**Conclusions:** WNV was the most common infectious cause of encephalitis in our pediatric population despite lower testing frequency for WNV than herpes simplex virus or enterovirus. Increasing testing for anti-NMDAR encephalitis resulted in frequent identification of cases. Increased awareness and testing for WNV and Bartonella would likely result in more identified causes of pediatric encephalitis. Earlier etiologic diagnosis of encephalitis may lead to improved clinical outcomes.

110

> *Pediatr Infect Dis.* Nov-Dec 1983;2(6):494. doi: 10.1097/00006454-198311000-00025.

# Was dit Yersinia??

## Yersinia pseudotuberculosis and Kawasaki disease

S Chiba, K Kaneko, N Hashimoto, T Nakao

**Meerdere studies die Kawasaki in associatie met Yersinia beschrijven ..**

Horinouchi et al. *BMC Pediatrics* (2015) 15:177  
DOI 10.1186/s12887-015-0497-2

**RESEARCH ARTICLE** Open Access

**Yersinia pseudotuberculosis infection in Kawasaki disease and its clinical characteristics**

Tomoko Horinouchi<sup>1</sup>, Kandai Nozu<sup>2\*</sup>, Kyoshi Hamahira<sup>1</sup>, Yosuke Inaguma<sup>1</sup>, Jun Abe<sup>1</sup>, Hiroshi Nakajima<sup>3</sup>, Masaki Kugo<sup>3</sup> and Kazumoto Iijima<sup>2</sup>

> *QJM.* 2020 Sep 1;113(9):679-680. doi: 10.1093/qjmed/hcaa100.

**Kawasaki disease caused by Yersinia pseudotuberculosis infection**

Y Ono<sup>1</sup>, T Watari<sup>1</sup>, S Nakashima<sup>2</sup>, K Suemitsu<sup>2</sup>, R Okamura<sup>2</sup>, T Taketani<sup>2</sup>

**Yersinia enterocolitica Infection Presenting as Incomplete Kawasaki Disease: 2 Cases and a Review of the Literature**

Colleen C. Feeney, Olamide A Ajagbe, Manika Suryadevara ✉

*Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 10, Issue 2, February 2021.

**A Case of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease With Yersinia enterocolitica Enterocolitis Successfully Treated With Cefotaxime Following Infliximab and Cyclosporine**

Takuma Ohnishi, Satoshi Sato ✉, Keiji Kinoshita, Haruka Takei, Mihoko Furuichi, Yoji Uejima, Yutaka Kawano, Tomoko Hara, Eisuke Sukanuma

*Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 10, Issue 2, February 2021

> *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Jul;26(7):629-31. doi: 10.1097/INF.0b013e3180616d3c.

**Similarities of Kawasaki disease and Yersinia pseudotuberculosis infection epidemiology**

Pascal Vincent<sup>1</sup>, Eeva Salo, Mikael Skurnik, Hiroshi Fukushima, Michel Simonet

111

Maar Finn was reeds 7 dagen behandeld met amoxi-clav

# Was dit Lyme??

- ❖ Neuroborreliosis en Lyme meningitis is goed gekend, zeker bij kinderen
- ❖ Een van de weinige zoonotische infecties die humane dokters kennen
- ❖ Lyme met secundaire autoimmune encephalitis (ADEM en NDMAR) ook beschreven
- ❖ Borrelia serologie vaak vals -

Review > *Neurol Clin.* 2018 Nov;36(4):821-830. doi: 10.1016/j.ncl.2018.06.006.

**Neuroborreliosis**

John J Halperin<sup>1</sup>

> *Ticks Tick Borne Dis.* 2020 Jul;11(4):101418. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101418. Epub 2020 Mar 23.

**Development of a pediatric Lyme meningitis symptom measurement instrument using a Delphi technique**

Aris Garro<sup>1</sup>, Miriam Dash<sup>2</sup>, John M VanBuren<sup>3</sup>, Lise E Nigrovic<sup>4</sup>, for Pedi Lyme Net

Review > *Ann Neurol.* 2019 Jan;85(1):21-31. doi: 10.1002/ana.25389.

**Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections**

Juan Carlos Garcia-Monco<sup>1,2</sup>, Jorge L Benach<sup>2,3</sup>

Review > *Am J Med.* 1995 Apr 24;98(4A):305-375; discussion 375-435. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80042-4.

**Early disseminated Lyme disease: Lyme meningitis**

A R Pachner<sup>1</sup>

112



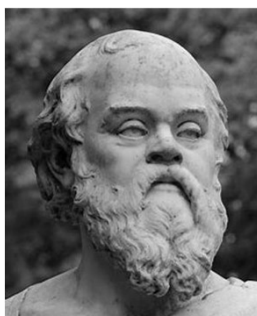
## Maakt het uit wat de oorzaak was?

---

- ❖ Misschien niet ... Finn is terug beter
- ❖ Maar het doet een mens kritisch nadenken ...
- ❖ **Humane geneeskunde heeft absoluut GEEN goede kennis van zoonotische infecties en test er niet standaard op** <-> DGK neurologen doen meestal Bartonella PCR op CSV
- ❖ Het feit dat er in bijna **50% van de kinderen met encephalitis geen oorzaak** wordt gevonden, wijst erop dat er iets gemist wordt ...

**... you cannot diagnose what you don't know ...**

113



**“ The beginning of wisdom is the realization of how little we really know”**

**Socrates (420-399 BC)**

114

# Preventie

115

## Preventie <sup>10</sup>

**Teken- en vlooienpreventie bij huisdieren HET HELE JAAR**

**Vermijd contact met zwervkatten en – honden**

**In gezinnen met mensen met immunosuppressie en/of jonge kinderen**

- Indien hond/kat Bartonella + is (cultuur, ePCR): behandel
- Bij aanschaf nieuw dier: best volwassen dier (lagere kans op bacteriemie)

**Screening van bloeddonoren (DGK en humane) moet overwogen worden**

- ACVIM consensus guidelines `screening of blood donors`

**Table 1.** Recommendations for infectious disease screening of healthy canine blood donors.

Disease	Disease Agent(s)	Screening	Tests <sup>a</sup>
Babesiosis	<i>Babesia canis</i> , <i>B gibsoni</i>	Recommended <sup>b</sup>	IFA, PCR
Leishmaniasis	<i>Leishmania donovani</i>	Recommended <sup>b</sup>	IFA, PCR
Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia canis</i> <i>E ewingii</i> , <i>E chaffeensis</i>	Recommended Conditional	IFA, ELISA, PCR
Brucellosis	<i>Brucella canis</i>	Recommended	PCR
Anaplasmosis	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Conditional	RSAT, TAT
Neorickettsiosis	<i>A. platys</i> <i>Neorickettsia risticii</i>	Conditional <sup>b</sup>	IFA, PCR
Trypanosomiasis	<i>N. helmintheca</i> <i>Trypanosoma evansi</i>	Conditional <sup>b</sup>	IFA
Bartonellosis	<i>Bartonella vinsonii</i>	Conditional	IFA
Disease	Disease Agent(s)	Screening	Tests <sup>a</sup>
Feline leukemia virus (FeLV) infection	FeLV	Recommended	ELISA
Feline immunodeficiency virus (FIV) infection	FIV	Recommended	ELISA
Hemoplasmosis	<i>Mycoplasma haemofelis</i> , <i>M. haemominutum</i>	Recommended	Microscopy, PCR
Bartonellosis	<i>Bartonella henselae</i> , <i>B. clarridgeae</i> , <i>B. kholarae</i>	Recommended/ Conditional <sup>b</sup>	IFA, PCR, culture
Cytauxzoonosis	<i>Cytauxzoon felis</i>	Conditional <sup>b</sup>	Microscopy
Ehrlichiosis	<i>Ehrlichia canis</i> -like	Conditional	PCR
Anaplasmosis	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Conditional	IFA, PCR
Neorickettsiosis	<i>Neorickettsia risticii</i>	Conditional	IFA, PCR

116

# Conclusies

---

117

## Conclusies

---

### **Bartonella komt voor in Europa**

- Groot percentage van katten en honden is seropositief

### **Denk aan Bartonella in volgende gevallen**

- Chronische vage klachten zoals FUO, lethargie, anorexia
- Chronisch manken, (poly)arthritis klachten
- Igv endocarditis (vooral wanneer aorta klep, geen koorts, bloedcultuur negatief)
- Igv epistaxis
- Autoimmuunziekten (IMHA, IMTP, ...)
- Pyogranulomateuze letsels
- Hypergammaglobulinemie

118

## Conclusies

---

### Diagnose = moeilijk en frustrerend

- Ongeveer 50% van honden bouwt GEEN antistoffen op (wel vaak eenmaal ze behandeld worden)
- Cultuur vaak vals negatief (traag groeiende bacterie)
- Beste methode = BAPGM en ePCR → stuur stalen naar NCSU (Galaxy Diagnostics)
  - Tripple blood draw kan sensitiviteit verder verhogen
- Een negatieve test sluit de infectie NIET uit ... sometimes you have to follow your gut!

### Behandeling = moeilijk en frustrerend

- Nog geen gestandaardiseerd protocol
- Minstens 2 AB, soms 3 (eentje met goede intracellulaire werking)
- Sommige honden hebben bijnierinsufficiëntie → nood aan fysiologische dosis cortico's
- Behandel lang genoeg (vaak 6-9 maanden, soms langer)
- Monitor resultaat behandeling obv serologie

119

## Conclusies

---

Wij als dierenartsen spelen een voorname rol in dit verhaal!!

### Bartonella is een zoonose

- Verantwoordelijk voor CSD, maar ook atypische presentaties: endocarditis, arthritis, neurologische klachten, encephalitis, oogproblemen (neuritis), osteomyelitis, neuropsychiatrische aandoeningen ...
- Mensen die werken binnen DGK lopen veel groter risico op infectie!!
- Zeer weinig humane artsen kennen Bartonella (buiten CSD)
- Zeer weinig humane artsen hebben voldoende kennis over zoonotische infecties in het algemeen
- Co-infecties met borrelia, ehrlichia, anaplasma komen voor
- Diagnose en behandeling is frustrerend



### What is One Health?

One Health is an approach that recognizes that the health of people is closely connected to the health of animals and our shared environment. One Health is not new, but it has become more important in recent years. This is because many factors have changed interactions between people, animals, plants, and our environment.

120

## Interessante links

[www.galaxydx.com](http://www.galaxydx.com)

[www.galaxydx.com/bartonella-medical-education-from-invisible-international/](http://www.galaxydx.com/bartonella-medical-education-from-invisible-international/)

Gratis webinars, podcasts

Alle info ivm testen

GALAXY  
ADVANCED PROBABIL DIAGNOSTICS

Contact Us Blog f in t

Home Why Galaxy? Providers Patients Veterinarians Researchers **Education** Search this website

NOW AVAILABLE: BARTONELLA DIGITAL EPCR™  
The most sensitive direct detection test panel available for *Bartonella*. [Learn more](#)

If you work with animals, you're at higher risk for Bartonella infection, including cat scratch fever.

We can help.

A [recent study](#) published by researchers at Duke University and North Carolina State University found DNA from at least one *Bartonella* species in 28 percent of veterinary workers compared to none in the control group. That's because the bacterium is easily spread by ticks, fleas and other insects, and by animal bites or scratches – all common in animal-care settings such as veterinary clinics, ranches and animal boarding facilities.

**OCCUPATIONAL SAFETY ALERT**  
Veterinary Workers and Bartonellosis

121

## Referenties

122

## Referenties

---

1. Breidtschwerdt E. et al. Bartonella Species as a Potential Cause of Epistaxis in Dogs. *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2529-2533
2. Henn JB et al. Seroprevalence of antibodies against Bartonella species and evaluation of risk factors and clinical signs associated with seropositivity in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66(4):688-694
3. Perez C et al. Molecular and Serological Diagnosis of Bartonella Infection in 61 Dogs from the United States. *J Vet Intern Med* 2011;25:805-810
4. Smith BE et al. Antinuclear Antibodies Can Be Detected in Dog Sera Reactive to Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii, Ehrlichia canis, or Leishmania infantum Antigens. *J Vet Intern Med* 2004;18:47-51
5. Beerlage C et al. Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii and Bartonella henselae as potential causes of proliferative vascular diseases in animals. *Med Microbiol Immunol* 2012;201:319-326
6. Lashnits E et al. Molecular prevalence of Bartonella, Babesia, and hemotropic Mycoplasma species in dogs with hemangiosarcoma from across the United States. *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227234> January 10, 2020
7. Lashnits E et al. Detection of Bartonella spp. in dogs after infection with Rickettsia rickettsia. *J Vet Intern Med* 2020;34:145-159

123

## Referenties

---

8. Varanat M et al. Molecular Prevalence of Bartonella, Babesia, and Hemotropic Mycoplasma sp. in Dogs with Splenic Disease. *J Vet Intern Med* 2011;25(6):1284-1291
9. Neupane P et al. Evaluation of cell culture-grown Bartonella antigens in immunofluorescent antibody assays for the serological diagnosis of bartonellosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1958-1964
10. Alvarez-Fernandez A et al. Bartonella infections in cats and dogs including zoonotic aspects. *Parasites & Vectors* 2018;11:264
11. Breitschwerdt, E.B., Maggi, R.G., Farmer, P. and Mascarelli, P.E., 2010. Molecular evidence of perinatal transmission of Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii and Bartonella henselae to a child. *Journal of clinical microbiology*, 48(6), pp.2289-2293.
12. Tuya XL et al. Possible vertical transmission of Bartonella bacilliformis in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(1):126
13. Diniz PP. Canine Bartonella. *SJ Ettinger, EC Feldman and E Cote. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th Edition, 2016:930-935*

124

## Referenties

---

14. MacDonald KA et al.: A prospective study of canine infective endocarditis in northern California (1999-2001): emergence of Bartonella as a prevalent etiologic agent. J Vet Intern Med. 2004;18:56-64
15. Perez C et al.: Canine bartonellosis mimics other tick-borne diseases. J Vet Intern Med. 2011;25:706-707
16. Jackson, L.A., Perkins, B.A. and Wenger, J.D., 1993. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. American Journal of Public Health, 83(12), pp.1707-1711.
17. Golnick K.C., Marotto M.E., Fanous M.M., et al., 1994. Ophthalmic manifestations of Rochalimaea species. Am J Ophthalmol 330, pp. 1509-1512
18. Nawrocki, C.C., Max, R.J., Marzec, N.S. and Nelson, C.A., 2020. Atypical Manifestations of Cat-Scratch Disease, United States, 2005–2014. Emerging infectious diseases, 26(7), p.1438.
19. Breitschwerdt E et al. Neurological Manifestations of Bartonellosis in Immunocompetent Patients: A Composite of Reports from 2005–2012. J of Neuroparasitology 2012;3
20. Bartonella sp. Bacteremia in Patients with Neurological and Neurocognitive Dysfunction. J Clin Microbiol 2008;46(9):2856-2861

125

## Referenties

---

21. Maggi RG et al. Bartonella spp. bacteremia in high-risk immunocompetent patients. Diagnost Microbiol Infect Dis 2011;430-437
22. Lantos PM et al. Detection of Bartonella Species in the Blood of Veterinarians and Veterinary Technicians: A Newly Recognized Occupational Hazard? Vector Born and Zoonotic infections 2014;14(8);563
23. Breitschwerdt EB, Maggi RG, Lantos PM, Woods CW, Hegarty BC, Bradley JM. Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii and Bartonella henselae bacteremia in a father and daughter with neurological disease. Parasit Vectors. 2010;3:29.
24. Tabar MD et al. Gammopathy in a Spanish dog infected with Bartonella henselae. J Small An Pract 2011;52:209-211
25. Breitschwerdt E. Did Bartonella henselae contribute to the deaths of two veterinarians? Parasites and Vectors 2015;8:317
26. Santilli RA, Battaia S, Perego M, Tursi M, Grego E, Marzufero C, et al. Bartonella-associated inflammatory cardiomyopathy in a dog. J Vet Cardiol. 2016;19:74–81
27. Mellor PJ, Fetz K, Maggi RG, Haugland S, Dunning M, Villiers EJ, et al. Alpha1-proteinase inhibitor deficiency and Bartonella infection in association with panniculitis, polyarthritis, and meningitis in a dog. J Vet Intern Med. 2006;20:1023–8

126

## Referenties

---

28. Drut A, Bublot I, Breitschwerdt EB, Chabanne L, Vayssier-Taussat M, Cadoré J-L. Comparative microbiological features of Bartonella henselae infection in a dog with fever of unknown origin and granulomatous lymphadenitis. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203:85–91.
29. Lösch B, Wank R. Life-threatening angioedema of the tongue: the detection of the RNA of B henselae in the saliva of a male patient and his dog as well as of the DNA of three Bartonella species in the blood of the patient. *BMJ Case Rep*. 2014;bcr2013203107.
30. Tabar M-D, Altet L, Maggi RG, Altimira J, Roura X. First description of Bartonella koehlerae infection in a Spanish dog with infective endocarditis. *Parasit Vectors*. 2017;10:247.
31. Roura X, Santamarina G, Tabar M-D, Francino O, Altet L. Polymerase chain reaction detection of Bartonella spp. in dogs from Spain with blood culture negative infectious endocarditis. *J Vet Cardiol*. 2018;20:267–75
32. Pérez C et al.: An unmatched case controlled study of clinicopathologic abnormalities in dogs with Bartonella infection. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2013;36 (5):481-487
33. Ernst E et al. Bartonella rochalimae, a newly recognized pathogen in dogs. *J Vet Intern Med* 2020;34:1447
34. Mozayani B and Breitschwerdt E. Understanding Bartonella – A One Health Perspective. Understanding Bartonella – A One Health Perspective (galaxydx.com) 2016

127

## Referenties

---

35. Breitschwerdt E. et al. Bartonella Associated Cutaneous Lesions (BACL) in People with Neuropsychiatric Symptoms. *Pathogens* 2020;9(12);1023
36. Canneti B et al. Neurological presentations of Bartonella henselae infection. *Neurol Sci* 2019;40(2):261-268
37. Breitschwerdt E et al. Neurological Manifestations of Bartonellosis in Immunocompetent Patients: A Composite of Reports from 2005–2012. *Journal of Neuroparasitology* 2012;3
38. Johnson A. Ocular complications of cat scratch disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1640
39. Marschall J. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014:83-93
40. Varanat M et al. Identification of Bartonella henselae in 2 Cats With Pyogranulomatous Myocarditis and Diaphragmatic Myositis. *Vet Parasitol* 2012;49(4):608
41. Whittemore JC et al.: Bartonella species antibodies and hyperglobulinemia in privately owned cats. *J Vet Intern Med* 2012;26:639-644
42. Ueno H et al.: Does coinfection of Bartonella henselae and FIV induce clinical disorders in cats?. *Microbiol Immunol* 1996;40:617-620

128



## Referenties

---

43. Belgard S et al.: Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and Bartonella henselae in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2010;123:369-376
44. Sykes JE et al.: Association between Bartonella species infection and disease in pet cats as determined using serology and culture. *J Feline Med Surg* 2010;12:631-636
45. Breitschwerdt E. Bartonellosis of the Cat & Dog. *Pathogen Profile Peer Reviewed 2015 Plumb's Therapeutics Brief*