ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 52, No 3 (2001)

# An update on canine ehrlichiosis

*M. E. MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ), C. BILLINIS (Χ. ΜΠΙΛΛΙΝΗΣ), A. F. KOUTINAS (Α. Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ)*

doi: 10.12681/jhvms.15422

Copyright © 2018, ME MYLONAKIS, C BILLINIS, AF KOUTINAS

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0.

**To cite this article:**

MYLONAKIS (Μ.Ε. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ) M. E., BILLINIS (Χ. ΜΠΙΛΛΙΝΗΣ) C., & KOUTINAS (Α. Φ. ΚΟΥΤΙΝΑΣ) A. F. (2018). An update on canine ehrlichiosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *52*(3), 176–186. https://doi.org/10.12681/jhvms.15422

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 27/12/2025 08:28:41

ΔΕΛΤΙΟΝ ΕΛΛ. ΚΤΗΝ. ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2001, 52(3): 176-186

# Νεότερες απόψεις πάνω στην ερλιχίωση του σκύλου

Μ. Ε. Μυλωνάκης[1], Χ. Μπιλλίνης[2], Α. Φ. Κουτίνας[1]

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ερλιχίωση είναι συχνή στην πράξη νόσος του σκύλου που προκαλείται από διάφορα είδη του γένους *Ehrlichia*, όπως οι *E. canis*, *E. risticii*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. equi*, *E. platys*, καθώς και ένα κοκκιοκυτταροτρόπο είδος ή στέλεχος που δεν έχει ακόμα επίσημη ονομασία. Τα είδη αυτά εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα ενός ή περισσοτέρων ειδών αιμοσφαιρίων, ενώ ενδιάμεσοι ξενιστές τους είναι διάφορα είδη κροτώνων. Η λοίμωξη του σκύλου με ένα ή περισσότερα είδη του βακτηριδίου, εκδηλώνεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων με κυριότερες την ανορεξία, την κατάπτωση, την απώλεια του σωματικού βάρους, την περιφερική λεμφαδενοπάθεια, την ωχρότητα των βλεννογόνων και την αιμορραγική διάθεση. Η αναιμία, η θρομβοκυτταροπενία, η λευκοπενία, η υπερσφαιριναιμία και η πρωτεϊνουρία είναι τα συνηθέστερα εργαστηριακά ευρήματα. Η διάγνωση της νόσου εκτός από τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα, θα βασιστεί στην κυτταρολογική εξέταση της στιβάδας των λευκών αιμοσφαιρίων-αιμοπεταλίων της στήλης του αιματοκρίτη, των λεμφογαγγλίων ή του μυελού των οστών, στην ορολογική (IFA, ELISA) ή / και στην εξέταση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Η δοξυκυκλίνη, σε συνδυασμό ή όχι με τη διπροπιονική ιμιδοκάρβη, είναι τα φάρμακα εκλογής για την αιτιολογική θεραπεία, ενώ η μετάγγιση αίματος, τα αναβολικά στεροειδή, τα γλυκοκορτικοειδή, οι ενώσεις σιδήρου και τα βακτηριδιοκτόνα αντιβιοτικά, συνιστούν τη βάση της συμπτωματικής και υποστηρικτικής αγωγής. Η χρησιμοποίηση των κατάλληλων εξωπαρασιτοκτόνων καθ' όλη τη διάρκεια της δραστηριότητας των κροτώνων, είναι το καλύτερο προληπτικό μέτρο.**

**Λέξεις ευρετηρίασης:** Ερλιχίωση, σκύλος

**ABSTRACT.** Mylonakis M.E.[1], Billinis C.[2], Koutinas A.F.[1]. An update on canine ehrlichiosis. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society 2001, 52(3):176-186.* **Canine ehrlichiosis is a common disease caused by several *Ehrlichia* species, such as *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. risticii*, *E. ewingii*, *E. equi*, *E. platys*, and an as yet unnamed granulocytotropic species or strain. Ehrlichia are tick-borne gram-negative bacteria that reside in the cytoplasm of various blood cells. The infected dogs, may manifest a wide spectrum of clinical signs, of which anorexia, depression, loss of body weight, peripheral lymphadenopathy, pale mucous membranes and bleeding tendency are the most common. The most consistent clinicopathologic findings are anemia, thrombocytopenia, leucopenia, hyperglobulinemia, and proteinuria. Apart from the clinical and clinicopathologic findings, diagnosis should be based on buffy coat, lymph node or bone marrow cytology, serology (ELISA, IFA) and/or the polymerase chain reaction (PCR). Doxycycline with or without imidocarb dipropionate constitute the mainstay of the etiological treatment, while blood transfusions, anabolic steroids, glucocorticosteroids, iron supplements and bactericidal antibiotics may be of some benefit in a certain number of cases. Effective tick control is of imperative importance for the prevention of the infection.**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα είδη του γένους *Ehrlichia* (Οικογένεια: Rickettsiaceae) είναι αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια με τροπισμό σε ένα ή περισσότερα είδη αιμοσφαιρίων[1]. Η *Ehrlichia canis* ήταν το πρώτο είδος του οποίου η παθογόνος δράση επισημάνθηκε στο σκύλο[2]. Τα σποραδικά κρούσματα που χαρακτήριζαν την αρχική εμφάνιση της ερλιχίωσης[3,4], διαδέχτηκε η εκδήλωση μιας επιζωοτίας στους στρατιωτικούς σκύλους του αμερικανικού στρατού κατά τη διάρκεια του πολέμου στο Βιετνάμ (1968-70), που χαρακτηριζόταν από το πολύ υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας[5,6]. Η ερλιχίωση ονομάστηκε τότε "τροπική παγκυτταροπενία του σκύλου", όρος που μέχρι σήμερα

[1] *Κλινική Παθολογίας Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ.*

[2] *Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ*

[1] *Clinic of Companion Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, A.U.T.*

[2] *Laboratory of Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, A.U.T.*

*Ημερομηνία υποβολής: 09.05.2000*
*Ημερομηνία εγκρίσεως: 02.11.2000*

χρησιμοποιείται στη χρόνια βαριά μορφή της νόσου. Η δυνατότητα της *in vitro* καλλιέργειας της *E. canis* και η ανάπτυξη της τεχνικής του έμμεσου ανοσοφθορισμού για την ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων στον ορό του αίματος[7,8], σηματοδότησαν την έναρξη της προσπάθειας για τη διερεύνηση της επιδημιολογίας και της παθογένειας της νόσου. Αυτή κορυφώθηκε κατά την τελευταία δεκαετία, με τη χρησιμοποίηση μοριακών διαγνωστικών τεχνικών και συγκεκριμένα της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και της εξακρίβωσης της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (DNA sequencing)[9,10], αποκαλύπτοντας ότι ο σκύλος προσβάλλεται από αρκετά είδη του γένους *Ehrlichia*. Στα μέχρι σήμερα γνωστά περιλαμβάνονται η *E. canis*, η *E. chaffeensis* και η *E. risticii* με τροπισμό στα μονοπύρηνα κύτταρα, η *E. ewingii* και η *E. equi* στα κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, εωσινόφιλα) και η *E. platys* στα αιμοπετάλια του αίματος[11-16]. Επιπλέον, αρκετά περιστατικά ερλιχίωσης οφείλονται σε ένα κοκκιοκυτταροτρόπο είδος, που δεν έχει μέχρι σήμερα ονομαστεί επίσημα, είναι γενετικά διαφορετικό από την *E. ewingii*, αλλά σχεδόν ταυτόσημο με την *E. equi*[17-19].

Η *E. chaffeensis*, που πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως ένα από τα αίτια της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης του ανθρώπου, παρουσιάζει στενή γενετική συγγένεια με την *E. canis* ( 98.2%), αν και έχει ταξινομηθεί ως ξεχωριστό είδος. Σε αντίθεση με την ανθεκτικότητα του σκύλου στην πειραματική μόλυνση με την *E. chaffeensis*, πρόσφατες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος PCR, επιβεβαίωσαν όχι μόνο τη δυνατότητα μόλυνσης αλλά και την εμφάνιση κλινικής νόσου, η βαρύτητα της οποίας είναι ανάλογη με εκείνη της *E. canis*[12,20-23]. Η *E. risticii*, που είναι το αίτιο της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης των ιπποειδών, προσβάλλει και το σκύλο αφού πρόσφατα βρέθηκε σε μεγάλο αριθμό περιστατικών ερλιχίωσης[13].

Η *E. ewingii*, που είναι ένα από τα αίτια της κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης του σκύλου, αποτελεί διαφορετικό είδος , παρά τη στενή της γενετική συγγένεια με την *E. canis* και την *E. chaffeensis*[14,21]. Η *E. equi*, που αιτιοπαθογενετικά συνδέεται με την κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση των ιπποειδών, είναι ένα από τα αίτια της κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης του σκύλου[15,23], όπως επίσης και το ανώνυμο κοκκιοκυτταροτρόπο είδος που βρέθηκε πρόσφατα. Η μεγάλη γενετική ομοιότητα του τελευταίου με την *E. equi* και την *E. phagocytophila* (κροτωνογενής πυρετός των μηρυκαστικών) δυσκολεύει την ταξινόμησή του ως ξεχωριστού είδους ή στελέχους των παραπάνω ειδών[18,24].

Η φυλογενετική ταξινόμηση των διαφόρων ειδών του γένους *Ehrlichia*, που στο παρελθόν βασιζόταν στη μορφολογία των ενδοκυτταρικών εγκλείστων, στον τροπισμό προς τους ξενιστές και τα κύτταρα-στόχους και στις διασταυρούμενες μεταξύ τους ορολογικές αντιδράσεις, σήμερα βασίζεται στη γενετική ταυτοποίηση με την εξακρίβωση της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων του DNA[25]. Μέχρι σήμερα έχουν διαμορφωθεί τρεις φυλογενετικές ομάδες, με βάση τα είδη *E. canis*, *E. phagocytophila* και *E. sennetsu* (Πίνακας 1)[26,27]. Οι μεταξύ των ειδών κάθε φυλογενετικής ομάδας διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις είναι πιο έντονες απ' ό,τι μεταξύ των ειδών που ανήκουν σε διαφορετικές φυλογενετικές ομάδες[26].

**Πίνακας 1.** Φυλογενετικές ομάδες του γένους Ehrlichia.
**Table 1.** Phylogenetic groups in genus Ehrlichia.

| Ομάδα | Είδη ( προκαλούμενη νόσος ) |
|---|---|
| ***Ehrlichia canis*** | *E. canis* (Μονοκυτταρική ερλιχίωση του σκύλου)<br>*E. chaffeensis* (Μονοκυτταρική ερλιχίωση του ανθρώπου- του σκύλου)<br>*E. ewingii* (Κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση του σκύλου - του ανθρώπου)<br>*E. muris* (Μονοκυτταρική ερλιχίωση του ποντικού) |
| ***Ehrlichia phagocytophila*** | *E. phagocytophila* (Κροτωνογενής πυρετός των μηρυκαστικών)<br>*E. equi* (Κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση των ιπποειδών - του σκύλου)<br>Ανώνυμο (Κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση του σκύλου - του ανθρώπου)<br>*E. platys* (Κυκλική θρομβοκυτταροπενία του σκύλου) |
| ***Ehrlichia sennetsu*** | *E. sennetsu* (Μονοκυτταρική ερλιχίωση του ανθρώπου)<br>*E. risticii* (Μονοκυτταρική ερλιχίωση των ιπποειδών - του σκύλου) |

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ενώ η μετάδοση της *E. canis* μέσω του κρότωνα *Rhipicephalus sanguineus* είναι γνωστή εδώ και αρκετές δεκαετίες[2], πρόσφατα αποδείχτηκε πως την ίδια δυνατότητα έχει και το είδος *Dermacentor variabilis*[28]. Επειδή η μετάδοση και στις δύο περιπτώσεις είναι διασταδιακή (προνύμφη → νύμφη → ενήλικο) και όχι διωοθηκική, η μόλυνση των προνυμφών των κροτώνων αυτών προϋποθέτει την προσκόλλησή τους σε μολυσμένο σκύλο[28-30]. Είναι επίσης γνωστό ότι τα ενήλικα άτομα του *R. sanguineus* μπορούν να μεταδώσουν την *E. canis* για τουλάχιστον 155 ημέρες μετά την αποκόλλησή τους από το ζώο[31]. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η διατήρησή της κατά τη διάρκεια των ψυχρών μηνών του χρόνου και συνεπώς η δυνατότητα μόλυνσης και άλλων σκύλων όταν οι κλιματολογικές συνθήκες το επιτρέψουν. Η δυνατότητα προσαρμογής του *R. sanguineus* σε δυσμενείς κλιματολογικές συνθήκες, η υψηλή γονιμότητα και η ανθεκτικότητά του σε αρκετά εξωπαρασιτοκτόνα φάρμακα φαίνεται ότι εξηγούν τη μεγάλη σημασία του εξωπαρασίτου αυτού στη γεωγραφική εξά-

πλωση της *E. canis*[31]. Οι κρότωνες μολύνονται συνηθέστερα από σκύλους που εμφανίζουν την οξεία ή την υποξεία μορφή της νόσου[31,32]. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η *E. canis* μεταδίδεται εύκολα από σκύλο σε σκύλο και με το μεταγγιζόμενο αίμα, γεγονός που επιβάλλει τον έλεγχο του δότη πριν από κάθε μετάγγιση. Η εποχικότητα της ερλιχίωσης είναι γνωστή μόνο για την οξεία μορφή, τα περισσότερα περιστατικά της οποίας παρατηρούνται από τον Απρίλιο μέχρι και τον Οκτώβριο. Δυστυχώς, επειδή η χρονική διάρκεια της υποξείας μορφής της νόσου δεν μπορεί να προσδιοριστεί, είναι δύσκολος ο καθορισμός της εποχικότητας της χρόνιας μορφής[32,33].

Μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί η συμμετοχή των κροτώνων στη μετάδοση όλων των ειδών της *Ehrlichia* που μπορούν να προσβάλουν το σκύλο. Όμως είναι γνωστό ότι μέσω του κρότωνα *Amblyomma americanum* έχει επιτευχθεί πειραματικά η μετάδοση της *E. ewingii* και της *E. chaffeensis*[34,35], ενώ ρόλο διάμεσου ξενιστή πιθανόν να παίζουν τα είδη *D. variabilis* για την *E. ewingii* και την *E. chaffeensis* και ο *R. sanguineus* για την *E. ewingii*[22,36]. Οι κρότωνες που ανήκουν στα είδη *Ixodes ricinus* και *I. dammini* πιστεύεται πως μεταδίδουν το ανώνυμο είδος της κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης του σκύλου[18,37], και εκείνοι του *I. pacificus* την *E. equi*[38].Τέλος, ο τρόπος μετάδοσης των *E. risticii* και *E. platys* παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος[19,39].

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Την είσοδο της *E. canis* στον οργανισμό του ζώου και την 8 - 20 ημερών περίοδο επώασης ακολουθεί η εκδήλωση της οξείας μορφής της νόσου που συνήθως διαρκεί 2-4 εβδομάδες. Στην περίπτωση αυτή η κλινική ίαση είναι ο κανόνας, ανεξάρτητα από το αν ο σκύλος έχει απαλλαγεί πλήρως ή εξακολουθεί να παραμένει φορέας της ρικέτσιας αυτής[40]. Στην τελευταία περίπτωση εγκαθίσταται η υποκλινική (υποξεία) μορφή, κατά τη διάρκεια της οποίας ένα ανοσοεπαρκές ζώο μπορεί να απαλλαγεί από την *E. canis*[32,41]. Στην οξεία μορφή, η *E. canis* αφού εισέλθει στα κύτταρα του συστήματος μονοπυρήνων - φαγοκυττάρων (σπλήνας, ήπαρ, λεμφογάγγλια), πολλαπλασιάζεται και στη συνέχεια διασπείρεται στον οργανισμό όπου προκαλεί γενικευμένη από ανοσοσύμπλοκα αγγειίτιδα[11,42,43]. Τον ανοσολογικό χαρακτήρα της νόσου υποδηλώνει η έντονη περιαγγειακή και παρεγχυματική διήθηση των πνευμόνων, του σπλήνα, των νεφρών, των μηνίγγων, των οφθαλμών και άλλων οργάνων από πλασμοκύτταρα[44]. Άλλα επιβεβαιωτικά στοιχεία είναι η ηπιότερη κλινική εικόνα σε ζώα με εκλεκτική ανοσοκαταστολή ή σπληνεκτομή[45,46], η παραγωγή αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων[47-49], η επίμονη υπερσφαιριναιμία[50,51], και η μάλλον συχνή θετική κατά Coomb δοκιμή[52].

Η αιμορραγική διάθεση, που αποτελεί τη συχνότερη ίσως κλινική εκδήλωση της ερλιχίωσης, είναι το αποτέλεσμα θρομβοκυτταροπενίας, διαταραχής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταροπάθεια) ή αγγειίτιδας που εμφανίζονται σε διάφορους συνδυασμούς. Στην παθογένεια της θρομβοκυτταροπενίας φαίνεται ότι υπεισέρχονται η ανοσολογικής φύσης καταστροφή των αιμοπεταλίων στο αίμα, η υπερκατανάλωση λόγω της αγγειίτιδας, η ανισοκατανομή από τον εγκλωβισμό τους στο σπλήνα, η δράση του παράγοντα που αναστέλλει την κινητικότητά τους (Platelet Migration Inhibition Factor, PMIF) και η μείωση της παραγωγής τους από τον υποπλαστικό μυελό των οστών στη χρόνια βαριά μορφή της νόσου[1,42,47,52]. Η θρομβοκυτταροπάθεια οφείλεται στη δράση των αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων, του PMIF και στη μονοκλωνική γαμμαπάθεια που όμως δεν εμφανίζεται παρά σπάνια[53-56]. Θρομβοκυτταροπενία και ήπια θρομβοκυτταροπάθεια έχει διαπιστωθεί και στη νόσο που οφείλεται στην *E. platys* (κυκλική θρομβοκυτταροπενία)[39,57]. Η ανοσία απέναντι στην *E. canis* είναι του τύπου προάσπισης με βασική συνιστώσα την κυτταρική ανοσία[39,58]. Συγκεκριμένα, τα ζώα-φορείς της *E. canis* είναι ανθεκτικά στην επαναμόλυνση, για να γίνουν και πάλι ευαίσθητα αφού απαλλαγούν από αυτή[59]. Η χυμική ανοσία όχι μόνο δεν προστατεύει, αλλά μπορεί να επιταχύνει και να επιδεινώσει την εξέλιξη και την κλινική εικόνα της νόσου, αντίστοιχα[39,50]. Η προδιάθεση της φυλής Γερμανικός ποιμενικός (German shepherd) στη χρόνια βαριά μορφή της νόσου φαίνεται να αποδίδεται στην καταστολή της κυτταρικής ανοσίας από την *E. canis*[60].

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Στο σκύλο, η *E.canis* προκαλεί πολλές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις (Πίνακας 2), η διάρκεια και η βαρύτητα των οποίων διαφέρει σε μεγάλο βαθμό. Η διαφορετική λοιμογόνος δύναμη των στελεχών, η ανοσολογική ανταπόκριση του προσβεβλημένου ζώου, η φυλή, η ηλικία, τα συνυπάρχοντα νοσήματα, η μολύνουσα δόση, η οδός μόλυνσης και η συχνότητα επανέκθεσης του ζώου στο μικροοργανισμό μετά τη θεραπεία, αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες της κλινικής αυτής πολυμορφίας[56,59-61,72-74]. Τα νεαρά ζώα θεωρούνται περισσότερο ευαίσθητα σε σύγκριση με τα ενήλικα, όπως εξάλλου και οι φυλές German shepherd και Doberman pincher, στις οποίες η νόσος εμφανίζεται με βαρύτερη μορφή. Τα συνυπάρχοντα νοσήματα (π.χ. πιροπλάσμωση, λεϊσμανίωση, άλλου είδους ερλιχιώσεις) επιδεινώνουν την κλινική εικόνα, ενώ η επανέκθεση του ζώου ύστερα από τη θεραπεία πιστεύεται πως αυξάνει τις πιθανότητες εγκατάστασης της χρόνιας βαριάς μορφής της νόσου.

Ο πυρετός, η ανορεξία, η απώλεια του σωματικού βάρους, η κατάπτωση-λήθαργος, η περιφερική λεμφαδενοπάθεια, η ωχρότητα των βλεννογόνων και η αιμορραγική διάθεση (πετέχειες, εκχυμώσεις στο δέρμα και στους βλεννογόνους, ύφαιμα, επίσταξη, ουλορραγία κ.ά), αποτελούν τις συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις της οξείας μορφής της ερλιχίωσης, χωρίς ωστόσο να θεωρούνται πα-

**Πίνακας 2.** Συμπτώματα και παθολογικές καταστάσεις σε σύνολο 628 κλινικών περιστατικών ερλιχίωσης (*E. canis*) στο σκύλο[52,61-71].
**Table 2.** Clinical signs and conditions in a total of 628 spontaneous ehrlichiosis cases (*E. canis*) in the dog[52,61-71].

| Σύμπτωμα ή παθολογική κατάσταση | Απόλυτος αριθμός ζώων με το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή παθολογική κατάσταση / Απόλυτος αριθμός εξεταζόμενων ζώων | Εκατοστιαία αναλογία (%) |
|---|---|---|
| Πυρετός | 310/603 | 51.4 |
| Ανορεξία | 368/622 | 59.1 |
| Απώλεια σωματικού βάρους | 266/522 | 51 |
| Κατάπτωση-λήθαργος | 421/622 | 67.7 |
| Οφθαλμικό έκκριμα | 42/368 | 11.4 |
| Ρινικό έκκριμα | 42/367 | 11.4 |
| Ταχύπνοια-δύσπνοια | 81/338 | 24 |
| Βήχας | 15/111 | 13.5 |
| Έμετοι | 54/555 | 9.7 |
| Διάρροια | 20/217 | 9.2 |
| Περιφερική λεμφαδενοπάθεια | 243/595 | 40.8 |
| Σπληνομεγαλία | 155/622 | 25 |
| Ηπατομεγαλία | 10/92 | 10.8 |
| Ίκτερος | 15/257 | 5.8 |
| Αιμορραγική διάθεση* | 236/622 | 37.9 |
| Οίδημα άκρων-οσχέου | 6/147 | 4.1 |
| Ωχρότητα βλεννογόνων | 212/425 | 41.8 |
| Οφθαλμολογικά προβλήματα** | 27/202 | 13.4 |
| Νευρολογικά προβλήματα*** | 44/409 | 10.7 |
| Πολυαρθρίτιδα | 21/155 | 13.5 |
| Πολυμυΐτιδα | 2/ΔΑ | Α |
| Υποτροπιάζουσα πυώδης δερμ/δα | 4/ΔΑ | Α |
| Καρδιακές αρρυθμίες/φυσήματα | 37/224 | 16.5 |
| Παρουσία κροτώνων | 70/165 | 42.4 |

ΔΑ: Δεν αναφέρεται Α: Αδύνατη η εκτίμηση
* Πετέχειες και εκχυμώσεις, επίσταξη στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, αιματέμεση, μέλαινα, αιματουρία, ουλορραγία, υποδόριες αιμορραγίες, παρατεταμένη αιμορραγία στα σημεία αιμοληψίας.
**Κερατίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ύφαιμα, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, αιμορραγίες-αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα.
***Αυχενικό-θωρακοσφυϊκό άλγος, πάρεση-παράλυση άκρων, μυελική αταξία, κλίση κεφαλής, αναγκαστικές κινήσεις σε κύκλο, διαταραχές από τις εγκεφαλικές συζυγίες, επιληπτικές κρίσεις.

θογνωμονικές. Θα πρέπει να τονιστεί πως δεν υπάρχει συγκεκριμένη κλινική εικόνα που να χαρακτηρίζει τις διάφορες μορφές της νόσου. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι σε πολλά περιστατικά, η κλινική σταδιοποίηση της νόσου πρακτικά είναι αδύνατη, ακόμα και μετά την από κοινού αξιολόγηση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων[73]. Στη χρόνια βαριά μορφή, η αιμορραγική διάθεση, η νεφρική ανεπάρκεια, η πολυαρθρίτιδα, καθώς και το ενδεχόμενο των βακτηριδιακών επιπλοκών εμφανίζονται συχνότερα και σε εντονότερο βαθμό[33]. Στην υποξεία μορφή της νόσου, ενώ συνήθως απουσιάζουν τα συμπτώματα, στην αιματολογική εξέταση ενδέχεται να διαπιστωθούν παθολογικά ευρήματα[41,75].

Τα συμπτώματα που ακολουθούν τη μόλυνση από την *E. chaffeensis* ή την *E. risticii*, βασικά δε διαφέρουν από τα αντίστοιχα της *E. canis*, αν και η εξέλιξη της προκαλούμενης νόσου στο σκύλο δεν έχει μελετηθεί αρκετά[13,21].

Στις συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου που προκαλείται από τα κοκκιοκυτταροτρόπα είδη (*E. ewingii, E. equi*, ανώνυμο είδος) περιλαμβάνονται ο πυρετός, η ανορεξία, η κατάπτωση, το οφθαλμικό και ρινικό έκκριμα, η περιφερική λεμφαδενοπάθεια η πολυαρθρίτιδα και οι διάφορες νευρολογικές διαταραχές (π.χ. επιληπτικές κρίσεις, αυχενικό άλγος)[18,26,76-78].

Ο παθογόνος ρόλος της *E. platys* στο σκύλο δεν έχει αποσαφηνιστεί, επειδή στα περισσότερα ζώα η λοίμωξη παραμένει υποκλινική, ενώ σε άλλα η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με εκείνη της οξείας μορφής της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης[40,79,80].

**Πίνακας 3.** Εργαστηριακά ευρήματα που διαπιστώθηκαν σε σύνολο 463 κλινικών περιστατικών ερλιχίωσης (*E. canis*) στο σκύλο[52,61,63,64,67-70].

**Table 3.** Laboratory findings detected in a total of 463 clinical ehrlichiosis cases (*E. canis*) in the dog[52,61,63,64,67-70].

| Εργαστηριακό εύρημα | Απόλυτος αριθμός ζώων με το συγκεκριμένο εύρημα / Απόλυτος αριθμός ζώων που εξετάστηκαν για το συγκεκριμένο εύρημα | Εκατοστιαία αναλογία (%) |
|---|---|---|
| Αναιμία (γενικά) | 295/462 | 63.8 |
| Αναιμία (αναγεννητική) | 55/269 | 20.4 |
| Λευκοπενία | 120/463 | 25.9 |
| Λευκοκυττάρωση | 76/407 | 18.6 |
| Ουδετεροφιλία | 77/376 | 20.4 |
| Ουδετεροπενία | 82/425 | 19.2 |
| Λεμφοκυττάρωση | 31/386 | 8 |
| Λεμφοπενία | 174/376 | 46.2 |
| Εωσινοφιλία | 9/259 | 3.4 |
| Εωσινοπενία | 101/218 | 46.3 |
| Μονοκυττάρωση | 52/318 | 16.3 |
| Μονοκυτταροπενία | 19/83 | 22.9 |
| Θρομβοκυτταροπενία | 365/462 | 79 |
| Παγκυτταροπενία | 67/349 | 19.2 |
| Υπερπρωτεϊναιμία | 125/383 | 32.6 |
| Υποπρωτεϊναιμία | 11/270 | 4 |
| Υπολευκωματιναιμία | 121/361 | 33.5 |
| Υπερσφαιριναιμία | 148/340 | 43.5 |
| Υποσφαιριναιμία | 6/211 | 2.8 |
| α-1 σφαιρίνες (↓) | 5/27 | 18.5 |
| α-2 σφαιρίνες (↑) | 17/27 | 62.9 |
| β-σφαιρίνες (↑) | 13/27 | 48.1 |
| γ-σφαιρίνες (↑) | 27/36 | 75 |
| Υπερχολερυθριναιμία | 38/274 | 13.8 |
| Αλκαλική φωσφατάση (↑) | 126/357 | 35.3 |
| Αλάνινοάμινοτρανσφεράση (↑) | 143/373 | 38.3 |
| Άζωτο ουρίας (↑) | 70/311 | 22.5 |
| Κρεατινίνη (↑) | 36/280 | 12.8 |
| Πρωτεϊνουρία | 70/115 | 60.8 |
| Θετική Coomb ή/και δοκιμή αυτοαιμοσυγκόλλησης | 11/34 | 32.3 |

↑: Αύξηση
↓: Μείωση

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η θρομβοκυτταροπενία, που είναι το συνηθέστερο αιματολογικό εύρημα στην ερλιχίωση (Πίνακας 3), δεν αποτελεί παθογνωμονικό διαγνωστικό κριτήριο. Η αναγεννητικού τύπου θρομβοκυτταροπενία, που χαρακτηρίζεται από τον αυξημένο αριθμό γιγαντοαιμοπεταλίων στο αίμα ή μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών, παρατηρείται συχνότερα στην οξεία μορφή της νόσου[47]. Η αναιμία, η λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία, η λεμφοπενία και η εωσινοπενία, είναι επίσης συχνά ευρήματα. Η αναιμία συχνότερα είναι μη αναγεννητικού τύπου και μόνο σε ποσοστό 20% περίπου, αναγεννητικού. Για την τελευταία υπάρχει το ενδεχόμενο να υπεισέρχονται και ανοσολογικοί μηχανισμοί, αφού η κατά Coomb δοκιμή ή αυτή της αυτοαιμοσυγκόλλησης συχνά είναι θετικές[52,63,67]. Σύμφωνα και με τη δική μας εμπειρία, η συχνά παρατηρούμενη παγκυτταροπενία σε περιστατικά της χρόνιας βαριάς μορφής της ερλιχίωσης (*E. canis*), είναι το αποτέλεσμα της υποπλασίας ή της απλασίας του μυελού των οστών. Στην υποκλινική μορφή της νόσου, η θρομβοκυτταροπενία σε συνδυασμό με την υπερπρωτεϊναιμία και τον υψηλό τίτλο αντισωμάτων κατά της *E.canis*[41,75], αποτελούν τα κυριότερα εργαστηριακά ευρήματα.

Η υπερπρωτεϊναιμία, η υπερσφαιριναιμία και η υπολευκωματιναιμία είναι τα συνηθέστερα βιοχημικά ευρήματα[33,51,81]. Η υπερσφαιριναιμία είναι πολυκλωνική και μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μονοκλωνική (IgG)[55,82,83]. Η απουσία συσχετισμού μεταξύ του τίτλου αντισωμάτων και της συγκέντρωσης των σφαιρινών στον ορό του αίματος σημαίνει πως τα αντισώματα επηρεάζουν σε μικρό μόνο βαθμό τη συγκέντρωση των σφαιρινών, λόγω της μη ειδικής ενεργοποίησης του μηχανισμού χυμικής ανοσίας, που φαίνεται ότι δεν παίζει ιδιαίτερο προστατευτικό ρόλο[45,81]. Τα παγκυτταροπενικά ζώα (χρόνια βαριά ερλιχίωση) έχουν σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση γ-σφαιρινών σε σύγκριση με μη παγκυτταροπενικά, γεγονός που αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο βακτηριδιακών επιπλοκών[50]. Η συχνά παρατηρούμενη υπολευκωματιναιμία αποδίδεται στο συνδυασμό της ανορεξίας, της απώλειας αίματος λόγω της αιμορραγικής διάθεσης, της πρωτεϊνουρίας και της αντισταθμιστικής, λόγω υπερσφαιριναιμίας, μείωσης του ρυθμού σύνθεσης των λευκωματινών στο ήπαρ[84-86]. Η πρωτεϊνουρία οφείλεται στη σπειραματονεφρίτιδα με ή χωρίς εναπόθεση ανοσοσυμπλόκων στη χρόνια και την οξεία μορφή της νόσου, αντίστοιχα[56,86].

Τα εργαστηριακά ευρήματα της ερλιχίωσης που οφείλεται στα υπόλοιπα μονοκυτταροτρόπα και κοκκιοκυτταροτρόπα είδη, ουσιαστικά είναι τα ίδια με εκείνα της *E.canis*, με συχνότερα την αναιμία, τη θρομβοκυτταροπενία, τη λεμφοπενία και την υπολευκωματιναιμία[13,26,78,87,88]. Τέλος, η αναιμία, η λευκοπενία, η περιοδική θρομβοκυτταροπενία και η υπερπρωτεϊναιμία χαρακτηρίζουν τη λοίμωξη από την *E. platys*[39,79].

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου θα βασιστεί κυρίως στην κυτταρολογική και ορολογική εξέταση και στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) και λιγότερο στην κλινική εικόνα και στα αιματολογικά ευρήματα, που σε καμία περίπτωση δε θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν παθογνωμονικά.

Στην κυτταρολογική εξέταση καταβάλλεται προσπάθεια ανεύρεσης των μοριδίων (morulae) στο κυτταρόπλασμα των μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος και των ιστών (μονοκυτταροτρόπα είδη), των ουδετεροφίλων (κοκκιοκυτταροτρόπα είδη) ή των αιμοπεταλίων (*E. platys*). Για το σκοπό αυτό γίνονται επιχρίσματα από το αίμα, ύστερα από παρακέντηση του χείλους του πτερυγίου του αυτιού, από τη στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων-αιμοπεταλίων της στήλης του αιματοκρίτη (buffy coat), από τον οπό λεμφογαγγλίου ή σπλήνα, από τον ερυθρό μυελό των οστών και από το αρθρικό ή εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ανάλογα με το αναζητούμενο είδος του βακτηριδίου[52,56,77]. Η σχετική ευκολία εκτέλεσης, το χαμηλό κόστος και η χωρίς αμφιβολία επιβεβαίωση της διάγνωσης, σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, είναι τα κύρια πλεονεκτήματα της κυτταρολογικής εξέτασης. Στα μειονεκτήματά της περιλαμβάνονται η επίπονη προσπάθεια για την ανεύρεση των μοριδίων, η εξοικείωση του εξεταστή με τη μορφολογία τους και η μικρή ευαισθησία στην υποξία και στη χρόνια μορφή της νόσου[33,52].

Οι ορολογικές μέθοδοι και ιδιαίτερα ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFA) για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι των διαφορετικών ειδών του γένους *Ehrlichia*, αποτελούν σήμερα την πλέον διαδεδομένη διαγνωστική μέθοδο. Ειδικό αντιγόνο για την εκτέλεση της IFA διατίθεται για τις *E. canis, E.chaffeensis, E.risticii, E.equi* και *E. platys*[22,78,89-91]. Η τεχνικά απλούστερη ανοσοενζυμική δοκιμή (ELISA), που δεν προϋποθέτει πολυέξοδο εξοπλισμό και διατίθεται και στο εμπόριο, μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στην περίπτωση της *E. canis*[92]. Η διαγνωστική αξιοπιστία των ορολογικών μεθόδων περιορίζεται επειδή για την ανίχνευση θετικού τίτλου (IgG αντισώματα) χρειάζονται 2-4 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων μπορεί να έχουν αρχίσει να εμφανίζονται τα συμπτώματα. Επιπλέον, το θετικό αποτέλεσμα σε τυχαίο δείγμα ορού δε διαφοροποιεί την ενεργό από μια παλαιότερη λοίμωξη[93]. Έτσι, στην πρώτη περίπτωση είναι αναγκαία η λήψη ζεύγους ορών σε διάστημα 3-4 εβδομάδων. Εξάλλου, η κινητική του τίτλου των αντισωμάτων ύστερα από την κατάλληλη κατά της ερλιχίωσης θεραπεία είναι διαφορετική σε κάθε ζώο. Συγκεκριμένα, επειδή ο τίτλος γίνεται αρνητικός σε διάστημα αρκετών μηνών ή και ετών ακόμη, ο ορολογικός έλεγχος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας πρακτικά είναι αδύνατος και επιπλέον μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη εκτίμηση[94,95]. Οι μεταξύ των ειδών της ίδιας φυλογενετικής ομάδας διασταυρούμενες αντιδράσεις μειώνουν σημαντικά την ειδικότητα των ορολογικών δοκιμών[18,21,96]. Θα πρέπει να τονιστεί ότι μεταξύ της *E.platys* και των μονοκυτταροτρόπων - κοκκιοκυτταροτρόπων ειδών δεν υπάρχουν διασταυρούμενες αντιδράσεις[90]. Η μέθοδος ανάλυσης πρωτεϊνών ή ανοσοαποτυπώματος κατά Western (Western Immunoblotting), μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η χαρτογράφηση των αντιγονικών πρωτεϊνών κάθε είδους της *Ehrlichia* λύνει σε ορισμένες περιπτώσεις το πρόβλημα των ορολογικά διασταυρούμενων αντιδράσεων[96]. Στη λοίμωξη από *E.canis* είναι δυνατόν με βάση την εκτίμηση του ηλεκτροφορητικού προτύπου, να προσδιοριστεί και η χρονιότητα της νόσου[74].

Η εφαρμογή της PCR φαίνεται ότι παρακάμπτει το διαγνωστικό πρόβλημα που δεν μπορεί να λυθεί με τις άλλες εργαστηριακές μεθόδους. Με την τεχνική αυτή, επιτυγχάνεται η *in vitro* αντιγραφή ενός τμήματος του DNA, που είναι απόλυτα ειδικό για κάθε είδος της *Ehrlichia*[10,21-23,95,97,98].Η PCR μπορεί να γίνει στο αίμα ή στους ιστούς των οργάνων στόχων του βακτηριδίου[10]. Η ηψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου επιτρέπουν την εγκαιρότερη διάγνωση, τη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων ειδών της *Ehrlichia*, την επισήμανση μικτών μολύνσεων, την ε-

ντόπιση των ζώων φορέων και την αξιόπιστη εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας[10,23,95,98]. Οι τεχνικές δυσκολίες και ο κίνδυνος ψευδώς θετικών αντιδράσεων από τυχαίες επιμολύνσεις είναι τα κυριότερα μειονεκτήματα της μεθόδου, ενώ παράλληλα έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις για το αν η ανίχνευση του DNA επιβεβαιώνει σε κάθε περίπτωση την παρουσία ζωντανών μικροοργανισμών[21].

Εναλλακτική διαγνωστική τεχνική θα μπορούσε να είναι η *in vitro* καλλιέργεια και απομόνωση σε ειδικές κυτταρικές σειρές μόνο των μονοκυτταροτρόπων ειδών, προς το παρόν τουλάχιστον[99]. Με την καλλιέργεια επιτυγχάνεται η μαζική παραγωγή των απαραίτητων για τις ορολογικές εξετάσεις ειδικών αντιγόνων, ενώ η διαγνωστική της ευαισθησία είναι εξαιρετικά υψηλή[97,99]. Οι τεχνικές δυσκολίες και ο χρονοβόρος χαρακτήρας τους δεν επιτρέπουν τη χρήση τους στην καθημερινή πράξη.

Οι ερλιχιώσεις του σκύλου διαφοροποιούνται μεταξύ τους με βάση το κυτταρικό τροπισμό, τον έμμεσο ανοσοφθορισμό και την PCR. Όμως η κλινική πολυμορφία επιβάλλει τη διαφοροποίηση από την πιροπλάσμωση, την οξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, την οξεία μορφή της λεϊσμανίωσης, την ανοσολογική αγγειΐτιδα και την πρωτογενή ή δευτερογενή αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενία, προκειμένου για την οξεία μορφή τους[100]. Η χρόνια μορφή της νόσου από την *Ehrlichia canis*, συγχέεται με το πολλαπλό μυέλωμα, την τοξίκωση από οιστρογόνα και την καταστολή του μυελού των οστών από διάφορες τοξικές και μη ουσίες του περιβάλλοντος και τη ραδιενεργό ακτινοβολία[100]. Τέλος, η υποξεία μορφή θα πρέπει να διαφοροποιείται κυρίως από τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία τροποποιείται ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, τη μορφή της νόσου και ενδεχομένως με το υπεύθυνο είδος της *Ehrlichia* (Πίνακας 4).

Η δοξυκυκλίνη, που είναι το αντιβιοτικό εκλογής για όλα τα είδη *Ehrlichia* του σκύλου[39,59,78], είναι περισσότερο λιποδιαλυτή, έχει καλύτερη απορρόφηση από τον πεπτικό σωλήνα και μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής στο αίμα απ' ό,τι η οξυτετρακυκλίνη[101,102]. Επιπλέον, είναι ελάχιστα νεφροτοξική, προκαλεί σε μικρότερο βαθμό δυσχρωμία των δοντιών και απεκκρίνεται αποκλειστικά με τη χολή[102]. Η ναυτία και ο έμετος, που είναι οι συχνότερες παρενέργειες, αποφεύγονται όταν η δοξυκυκλίνη δίνεται ύστερα από το φαγητό. Τέλος, τα σκευάσματα που περιέχουν ενώσεις σιδήρου ή αντιόξινες ουσίες, δε θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τη δοξυκυκλίνη, επειδή σχηματίζουν χημικά σύμπλοκα που μειώνουν δραστικά την απορρόφηση της τελευταίας[101].

Τα κοκκιοκυτταροτρόπα ειδη και η *E.platys* φαίνεται ότι ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με δοξυκυκλίνη απ' ό,τι τα μονοκυτταροτρόπα[21]. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις πως το ίδιο συμβαίνει με την *E. canis* σε σύγκριση με τις *E. chaffeensis* και *E. risticii*[13,21]. Στην ερλιχίωση από *E. canis*, η θεραπευτική ανταπόκριση του ζώου είναι καλύτερη στην οξεία σε σύγκριση με την υποξεία και τη χρόνια μορφή. Οι περισσότεροι ερευνητές συνιστούν να χορηγείται η δοξυκυκλίνη για περισσότερο από 3 εβδομάδες[56,59,103,104].

**Πίνακας 4.** Αιτιολογική και υποστηρικτική αγωγή στην ερλιχίωση του σκύλου.
**Table 4.** Agents used in the etiological and supportive treatment of canine ehrlichiosis.

| Αιτιολογική αγωγή | Δοσολογικό σχήμα |
|---|---|
| Δοξυκυκλίνη | 5mg/Kg ΣΒ, BID, PO ή IV x 4 εβδ. |
| Οξυτετρακυκλίνη | 20-25mg/Kg ΣΒ, TID, PO x 3 εβδ. |
| Χλωραμφαινικόλη | 25-50mg/kg ΣΒ, PO, TID x 2εβδ. |
| Διπροπιονική ιμιδοκάρβη | 5-7mg/Kg ΣΒ, IM ή SC, 2 εγχύσεις σε διάστημα 2 εβδ. |
| **Υποστηρικτική αγωγή** | |
| Πρεδνιζολόνη | 1-2mg / Kg ΣΒ, BID x 1 εβδ. |
| Μετάγγιση αίματος | 20ml/Kg ΣΒ δέκτη / 24h |
| Νανδρολόνη δεκανοϊκή | 50-100mg / ζώο / εβδ. IM |
| Θειικός σίδηρος | 100-300mg / ζώο/ 24ωρο, PO x 2-3 μήνες |

SID: Χορήγηση κάθε 24 ώρες BID: Χορήγηση κάθε 12 ώρες
TID: Χορήγηση κάθε 8 ώρες
PO: Χορήγηση από το στόμα SC: Υποδόρια χορήγηση
IM: Ενδομυική χορήγηση IV: Ενδοφλέβια χορήγηση

Η θεραπευτική αξία της χλωραμφαινικόλης δεν είναι τεκμηριωμένη[105,106], και η χορήγησή της σε ζώα με μυελοκαταστολή πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο[11]. Οι κινολόνες δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικές κατά της *E.canis*, μολονότι δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των συγγραφέων[107-109].

Αν και η αποτελεσματικότητα της διπροπιονικής ιμιδοκάρβης (Imizol®) απέναντι στην *E.canis* είναι αμφιλεγόμενη[110-113], συνιστάται η χορήγησή της σε συνδυασμό με τη δοξυκυκλίνη, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μικτή λοίμωξη με *Babesia canis*[33]. Η συχνότερη παρενέργεια της ιμιδοκάρβης είναι η εμφάνιση χολινεργικών συμπτωμάτων (σιελόρροια, δακρύρροια, έμετος, διάρροια, μυϊκός τρόμος), λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση, που όμως υποχωρούν σύντομα με ή χωρίς τη χορήγηση ατροπίνης (0.05 mg/Kg ΣΒ, υποδόρια)[110]. Σε λίγα ζώα, 10-12 ώρες μετά την έγχυση του φαρμάκου, είναι δυνατό να εμφανιστούν οίδημα των βλεφάρων, κατάπτωση και μυϊκός τρόμος που υποχωρούν χωρίς θεραπεία. Η οδός χορήγησης βασικά είναι η ενδομυϊκή, αν και σε περίπτωση έντονης αιμορραγικής διάθεσης επιβάλλεται η υποδόρια[110].

Λόγω της συμμετοχής ανοσολογικών μηχανισμών στην παθογένεια της ερλιχίωσης (*E.canis*) και της δυσκολίας διαφοροποίησής της από την πρωτογενή αυτοάνοση θρομ-

βοκυτταροπενία, είναι σκόπιμο να χορηγούνται γλυκοκορτικοειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη) σε ήπιο ανοσοκατασταλτικό σχήμα και για μία εβδομάδα περίπου[33]. Στη χρόνια βαριά μορφή της νόσου θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή η ανοσοκαταστολή και η ουδετεροπενία αυξάνουν τον κίνδυνο βακτηριδιακών επιπλοκών[50,67].

Στη χρόνια βαριά ερλιχίωση, η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει τις περιοδικές μεταγγίσεις αίματος από δότη με συμβατή ομάδα αίματος και ορολογικά αρνητικό απέναντι στην *E. canis* και τη χορήγηση αναβολικών στεροειδών και ενώσεων σιδήρου καθώς και βακτηριδιοκτόνων αντιβιοτικών[11]. Η απλασία του μυελού των οστών ενδέχεται να είναι αναστρέψιμη, ιδιαίτερα στις μικρόσωμες φυλές, όμως η αναγεννητική διεργασία μπορεί να διαρκέσει πολλούς μήνες, διάστημα κατά το οποίο το ζώο θα μπορούσε να εμφανίσει έντονες αιμορραγίες, αναιμία ή / και βακτηριδιακή σηψαιμία και να πεθάνει[52].

## ΠΡΟΛΗΨΗ

Η εξουδετέρωση, ή καλύτερα η αποφυγή της παρασίτωσης του σκύλου από τους κρότωνες με τη χρησιμοποίηση των κατάλληλων εξωπαρασιτοκτόνων φαρμάκων, αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο για την πρόληψη της νόσου. Η τοποθέτηση αντιπαρασιτικού περιλαιμίου με αμιτράζη ή πυρεθρινοειδή σε τακτά χρονικά διαστήματα ή ο ψεκασμός του σκύλου με φιπρονίλη κάθε 15-30 ημέρες, έχει πολύ καλό προληπτικό αποτέλεσμα στην παρασίτωση από τον *Rhipicephalus sanguineus*. Τελευταία διαπιστώθηκε ότι το περιλαίμιο με αμιτράζη υπερέχει ως προς το σκοπό αυτό της φιπρονίλης, επειδή έχει ισχυρότερη και διαρκέστερη δράση[114]. Επιπλέον η διαβροχή του αντιπαρασιτικού αυτού περιλαιμίου δεν επηρεάζει παρά ελάχιστα το προληπτικό αποτέλεσμα[115].

Εκεί όπου ο έλεγχος των κροτώνων είναι δύσκολος, η καθημερινή χορήγηση οξυτετρακυκλίνης (7 mg/kg ΣΒ, κάθε 24 ώρες από το στόμα) ή δοξυκυκλίνης (3 mg/kg ΣΒ, κάθε 24 ώρες από το στόμα) κατά τους εαρινοθερινούς μήνες θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόληψη της νόσου[100,116]. Τέλος, η θεραπεία των ασυμπτωματικών ζώων που θα βρεθούν ορολογικά θετικά στην *E. canis* κρίνεται απαραίτητη για την αποφυγή εμφάνισης της χρόνιας βαριάς μορφής της νόσου στο μέλλον και της κατάστασης του ζώου-φορέα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ


1. Ristic M, Holland CL. Canine Ehrlichiosis. In:Woldehivet Z, Ristic M (eds) Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. Pergamon Press Ltd, Oxford 1993:169-186.
2. Donatien A, Lestoguard F. Existence en Algerie d, un Rickettsia du chien. Bull Soc Pathol Exot 1935, 28: 418-419.
3. Bool PH, Sutmoller P. *Ehrlichia canis* infection in dogs in Aruba (Netherlands Antilles). J Am Vet Med Assoc 1957, 130:418-420.
4. Ewing SA. Observations on leukocyte inclusion bodies from dogs infected with *Babesia canis*. J Am Vet Med Assoc 1963, 143:503-506.
5. Huxsoll DL, Hildebrandt PK, Nims RM, Waker JS. Tropical canine pancytopenia. J Am Vet Med Assoc 1970, 157:1627-1632.
6. Walker JS, Rundquist JD, Tylor R, Wilson BL, Andrews MR, Barck J, Hogge AL Jr, Huxsoll DL, Hildebrandt PK, Nims RM. Clinical and clinicopathological findings in tropical canine pancytopenia. J Am Vet Med Assoc 1970, 157:43-55.
7. Nyindo MBA Ristic M, Huxsoll DL, Smith AR. Tropical canine pancytopenia: in vitro cultivation of the causitive agent, *Ehrlichia canis*. Am. J. Vet. Res. 1971, 32: 1651-1658
8. Ristic M, Huxsoll DL, Weisiger RM, Hildebrandt PK, Nyindo MBA. Serological diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescence. Infect. Immun. 1972, 6:226-231.
9. Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, Wilson KH. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. J. Clin. Microbiol. 1991, 29:2838-2842.
10. Iqbal Z, Rikihisa Y. Application of the polymerase chain reaction for the detection of *Ehrlichia canis* in tissues of dogs. Vet. Microbiol. 1994, 42:281-287.
11. Troy GC, Forrester SD. Canine Ehrlichiosis.In: Greene CE (ed) Infectious Diseases of the Dog and Cat. Saunders, Philadelphia 1990:404-418.
12. Dawson JE, Biggie KL, Warner CK, Cookson K, Jenkins S, Levine JF, Olson JG. Polymerase chain reaction evidence of *Ehrlichia chaffeensis*, an etiologic agent of human ehrlichiosis, in dogs from southeast Virginia. Am. J. Vet. Res. 1996, 57:1175-1179.
13. Kakoma I, Hansen RD, Anderson BE, Hanley TA, Sims KG, Liu L, Bellamy K, Long MT, Baek BK. Cultural, molecular, and immunological charactrization of the etiologic agent for atypical canine ehrlichiosis. J Clin Microbiol. 1994, 32:170-175.
14. Anderson BE, Greene CE, Jones DC, Dawson JE. *Ehrlichia ewingii* sp. nov. the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. Int J Syst Bacteriol. 1992, 42:299-302.
15. Madewell BR, Gribble DH. Infection in two dogs with an agent resembling *Ehrlichia equi*. J Am Vet Med Assoc 1982, 180:512-514.
16. Harvey JW, Simpson CF, Gaskin JM. Cyclic thrombocytopenia induced by a Rickettsia-like agent in dogs. J Infect Dis 1978,137:182-188.
17. Clark AM. Tick-borne fever in dogs in Scotland. Comp Con Educ Pract. Vet (Supplement) 1997, 19:64-65.
18. Egenvall AE, Hedhammar AA, Bjoersdorff AI, Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden. Vet Rec 1997,140:222-226.
19. Pusterla N, Huder J, Wolfensberger C, Litschi B, Parris A, Lutz H.Granulocytic ehrlichiosis in two dogs in Switzreland. J Clin Microbiol 1997,35:2307-2309.
20. Dawson JE, Ewing SA. Susceptibility of dogs to infection with *Ehrlichia chaffeensis* causitive agent of human ehrlichiosis. Am J Vet Res 1992, 53:1322-1327.
21. Breitschwerd EB, Hegarty BC, Hancock SI. Sequential evaluation of dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, or *Bartonella vinsinii*. J Clin Microbiol 1998, 36:2645-2651.

22. Murphy GL, Ewing SA, Whitworth LC, Fox JC, Kocan AA. A molecular and serologic survey of *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis*, and *E. ewingii* in dogs and ticks from Oklahoma. Vet Parasitol 1998, 79:325-339.

23. Kordick SK, Breitschwerd EB, Hegarty BC, Southwick KL, Colitz CM, Hancock SI, Bradley JM, Rumbough R, Mcpherson JT, MacCormack JN. Coinfection with multiple tick-born pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. J Clin Microbiol 1999, 37:2631-2638.

24. Johansson KE, Pettersson B, Uhlen M , Gunnarsson A, Malmqvist M, Olsson E. Identification of the causitive agent of granulocytic ehrlichiosis in Swedish dogs and horses by direct solid phase sequencing of PCR products from the 16 rRNA gene. Res Vet Sci 1995, 58:109-112.

25. Olsen GL, Woese C, Overbeek R. The winds of (evolutionary) change: breathing new life into microbiology. Journal of Bacteriol 1994, 176:1-6.

26. Goldman EE, Breitschwerdt EB, Grindem CB, Hegarty BC, Walls JJ, Dumler JS. Granulocytic ehrlichiosis in dogs from North Carolina and Virginia. J Vet Int Med 1998, 12: 61-70.

27. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. J Clin Microbiol 1994, 32:589-595.

28. Johnson EM, Ewing SA, Barker RW, Fox JC, Crow DW, Kokan KM. Experimental transmssion of *Ehrlichia canis* (Rickettsiales: Ehrlichieae) by *Dermacentor variabilis* (Acari: Ixodidae). Vet Parasitol 1998, 74:277-288.

29. Groves MG, Dennis GL, Amyx HL, Huxsoll DL. Transmission of *Ehrlichia canis* to dogs by ticks (*Rhipicephalus sanguineus*). Am J Vet Res 1975, 36:937-940

30. Smith RD, Sells M, Stephenson EH, Ristic M, Huxsoll DL. Development of *Ehrlichia canis*, causitive agent of canine ehrlichiosis, in the tick *Rhipicephalus sanguineus* and its differentiation from a symbiotic Rickettsia. Am J Vet Res 1976, 37:119-126.

31. Lewis GE, Jr, Ristic M, Smith RD, Lincoln T, Stephenson EH. The brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* and the dog as experimental hosts of *Ehrlichia canis.* Am J Vet Res 1977, 38:1953-1955.

32. Harrus S, Waner T, Aizenberg I, Foley JE, Poland AM, Bark H. Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with *Ehrlichia canis*. J Clin Microbiol 1998, 36:73-76.

33. Harrus S, Bark H, Waner T. Canine Monocytic Ehrlichiosis: Un update. Comp Cont Educ Pract Vet. 1997, 19:431-444.

34. Anziani AS, Ewing SA, Barker RW. Experimental transmission of a granulocytic form of the tribe Ehrlichieae by *Dermacentor variabilis* and *Amblyomma americanum* to dogs. Am J Vet Res 1990, 51:929-931.

35. Ewing SA, Dawson JE, Cocan AA, Barker RW, Warner CK, Panciera RJ, Fox JC, Cocan KM, Blouin EF. Experimental transmission of *Ehrlichia chaffeensis* (Rickettsiales: Ehrlichieae) among white-tailed deer by *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 1995, 32:368-374.

36. Anderson BE, Sumner JW, Dawson JE, Tzianabos T, Greene CN, Olson JG, Fishbein DB, Olsen-Rasmussen M, Holloway BP, Georg EH, Azad AF. Detection of the etiologic agent of human ehrlichiosis by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992, 30: 775-780.

37. Ewing SA, Dawson JE, Panciera RJ, Mathew JS, Ratt KW, Katavolos P, Telford III SR. Dogs infected with a human granulocytotropic *Ehrlichia spp* (Rickettsiales: Ehrlichiae). J Med Entomol 1997, 34:710-718.

38. Renbel GH, Kimsey RB, Barlough JE, Madigan JE. Experimental transmission of *Ehrlichia equi* to horses through naturally infected ticks (Ixodes pacificus) fron northern California. J Clin Microbiol 1998, 36:2131-2134.

39. French TW, Harvey JW. Canine infectious cyclic thrombocytopenia (Ehrlichia platys) infection in dogs. In: Woldehivet Z, Ristic M (eds) Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. Pergamon Press Ltd, Oxford 1993: 195-208.

40. Hibler SC, Hoskins JD, Greene CH. Rickettsial Infections in Dogs Part II. Ehrlichiosis and Infectious Cyclic Thrombocytopenia. Comp Cont Educ Pract Vet 1986, 8:106-114.

41. Codner EC, Farris-Smith LL. Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. J Am Vet Med Assoc 1986, 189:47-50.

42. Dow SW, Lappin MR. Immunologic consequeces of infectious disease. In: Bonagura JD (ed) Kirk,s Current Vet Therapy Small Animal Practice XII. Saunders, Philadelphia 1995:267-271.

43. Simpson CF. Relationship of *Ehrlichia canis* infected mononuclear cells to blood vessels of the lung. Infect Immun 1974, 10: 590-596.

44. Hildebrandt PK, Huxsoll DL, Walker JS, Nims RM Taylor R, Andrews M. Pathology of canine ehrlichiosis (Tropical Canine Pancytopenia). Am J Vet Res 1973, 34:1309-1320.

45. Reardon MJ, Pierce KR. Acute experimental canine ehrlichiosis. II.Sequential reaction of the hemic and lymphoreticular system in selectively immunosuppressed dogs. Vet Pathol 1981, 18:384-395.

46. Harrus S, Waner T, Keysary A, Aroch I, Voet H, Bark H. Investigation of splenic functions in canine monocytic ehrlichiosis. Vet Immunol Immunopathol.1998, 62:157.

47. Waner T, Harrus S, Weiss DJ, Bark H, Keysary A. Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. Vet Immunol Immunopathol 1995, 48:177-182.

48. Harrus S, Waner T, Weiss DJ, Keysary A, Bark H. Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. Vet Immunol Immunopathol 1996, 51:13-20.

49. Grindem CB, Breitschwerdt EB, Perkins PC, Cullins RD, Thomas TG, Hegarty BC. Platelet-Associated Immunoglobulin (Antiplatelet Antibody) in Canine Rocky Mountain Spotted Fever and Ehrlichiosis. J Am Anim Hosp Assoc 1999, 35:56-61.

50. Harrus S, Waner T, Avidar Y. Serum protein alterations in canine ehrlichiosis. Vet Parasitol 1996, 66:241-249.

51. Burghen GA, Beisel WR, Walker JS Nims RM, Huxsoll DL, Hildebrandt PK. Development of hypergammaglobulinemia in Tropical Canine Pancytopenia. Am J Vet Res 1971,32: 749-756.

52. Woody BJ, Hoskins JD. Ehrlichial Diseases of Dogs.Vet Clin North Am Small Anim Pract 1991, 21:75-101.

53. Lovering SL, Pierce KR, Adams LG. Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine ehrlichiosis. Am J Vet Res 1980, 41:1266-1271.

54. Harrus S, Waner T, Eldor A, Zwang E, Bark H. Platelet dysfunction associated with experimental acute canine ehrlichiosis. Vet Rec 1996, 139:290-293.

55. Varela F, Font X, Valladares JE, Alberola J. Thrombocytopathia and light-chain proteinuria in a dog naturally infected with Ehrlichia canis. J Vet Intern Med 1997, 11:309-311.

56. Lapin MR. Polysystemic rickettsial diseases. In: Nelson RW, Couto CG (eds) Small Animal Internal Medicine. Mosby, St Luis 1998: 280-287.

57. Gaunt SD, Baker DC, Babin SS. Platelet aggregation studies in dogs with acute Ehrlichia platys infection. Am J Vet Res 1990, 51: 290-293.

58. Leeflang P. Relation between-carrier state oxytetracycline administration and immunity in *Ehrlichia canis* infections. Vet Rec 1972, 90:703-704.

59. Breitschwerdt EB, Hegarty BC, Hancock SI. Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. Antimicrob Agents Chemoth 1998, 42:362-368.

60. Nyindo M, Huxsoll DL, Ristic M, Kakoma I, Brown JL, Carson CA, Stephenson EH. Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. Am J Vet Res 1980, 41:250-254.

61. Harrus S, Kass PH, Klement E, Waner T. Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidimiological investigation of prognostic indicators for the disease. Vet Rec 1997 141:360-363.

62. Van Heerden J.A retrospective study on 120 natural cases of canine ehrlichiosis. J S Afr Vet Assoc 1982, 53:17-22.

63. Kuehn NF, Gaund SD. Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. J Am Vet Med Assoc 1985, 186:355-358.

64. Codner EC, Roberts RE, Ainsworth AG. Atypical findings in 16 cases of canine ehrlichiosis. J Am Vet Med Assoc 1985, 186:166-169.

65. Buoro IBJ, Kanui TI, Atwell RB, Njenga KM, Gathumbi PK. Polymyositis associated with *Ehrlichia canis* infection in two dogs. J Small Anim Pract 1990, 31:624-627.

66. Gerundolo R, Caprariis D, Manna L, Gravino AE. Reccurent deep pyoderma in German Shepherd dogs with underlying ehrlichiosis and hypergammaglobulinemia. Vet Dermatol 1998, 9:135-138.

67. Frank JR, Breitschwerdt EB. A retrospective study of ehrlichiosis in 62 dogs from North Carolina and Virginia. J Vet Intern Med 1999, 13:194-201.

68. Troy GC, Vulgamott JC, Turnwald GH. Canine ehrlichiosis: A retrospective study of 30 naturally occurring cases. J Am Anim Hosp Assoc 1980, 16:181-187.

69. Waddle JR, Littman MP. A retrospective study of 27 cases of naturally occurring canine ehrlichiosis. J Am Anim Hosp Assoc 1988, 24:615-620.

70. Matthewman LA, Kelly PG, Bobade PA, Taqwira M, Mason PR, Majok A, Brouqui P, Raoult D. Infections with *Babesia canis* and *Ehrlichia canis* in dogs in Zimbabwe. Vet Rec 1993, 133:344-346.

71. Beaufils JP. Ehrlichiosis: Clinical aspects in dogs and cats. Comp Cont Educ Pract Vet (Supplement) 1997, 19:57-61.

72. Schaer M, Meyer DJ, Young DG. A dual infection of *Leishmania donovani* and *Ehrlichia canis* in a dog. Comp Cont Educ Pract Vet 1985, 7:531-534.

73. Gaunt SD, Corstvet RE, Berry CM, Brennan B. Isolation of *Ehrlichia canis* in dogs following subcutaneous inoculation. J Clin Microbiol 1996, 34:1429-1432.

74. Hegarty BC, Levy MG, Gager RF, Breitschwerdt EB. Immunologic analysis of the immunoglobulin G response to *Ehrlichia canis* in dogs: an international survey. J Vet Diagn Invest 1997, 9:32-38.

75. Waner T Harrus S, Bark H, Bogin E, Avidar Y, Keysary A. Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in experimentally infected Beagle dogs. Vet Parasitol 1997, 69:307-317.

76. Stockham SL, Schmidt DA, Curtis KS, Schauf BG, Tyler JW, Simpson ST. Evaluation of granulocytic ehrlichiosis in dogs in Missuri, including serologic status to *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia equi* and *Borrelia burgdorferi*. Am J Vet Res 1992, 53:63-68.

77. Meinkoth JH, Ewing SA, Cowwel RL, Dawson JE, Warner CK, Mathew JS, Bowls M, Thiessen AE, Panciera RJ, Fox C. Morphologic and molecular evidence of a dual species ehrlichial infection in a dog presenting with inflammatory central nervous system disease. J Vet Intern Med 1998, 12:389-393.

78. Greig B, Asanovich KM, Armstrong PJ, Dumler JS. Geographic, clinical, serologic, and molecular evidence of granulocytic ehrlichiosis, a likely zoonotic disease, in Minnesota and Wisconsin dogs. J Cli Microbiol 1996, 34:44-48.

79. Kontos VI, Papadopoulos O, French TW. Natural and experimental infection with a Greek strain of *Ehrlichia platys*. Vet Clin Pathol 1991, 20:101-105.

80. Harrus S, Lavy E, Bark H. Clinical manifestations of infectious canine cyclic thrombocytopenia. Vet Rec 1997, 141: 247-250.

81. Buhles WC, Huxsoll DL, Ristic M. Tropical canine pancytopenia: Clinical, hematologic, and serologic response of dogs to *Ehrlichia canis* infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation. J Infect Dis 1974, 130:357-367.

82. Perille AL, Matus RE. Canine ehrlichiosis in six dogs with persistently increased antibody titers. J Vet Intern Med 1991, 5:195-198.

83. Harrus S, Ofri R, Aizenberg I, Waner T. Acute blindness associated with monoclonal gammopathy induced by *Ehrlichia canis* infection. Vet Parasitol 1998, 78:155-160.

84. Kaneko JJ. Serum proteins and the dysproteinemias. In:Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML (eds) Clinical biochemistry of domestic animals. Academic Press, San Diego 1997:117-138.

85. Center SA. Acute hepatic injury: Hepatic necrosis and fulminant hepatic failure. In:Guilfodr WG et al (eds) Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Saunders, Philadelphia 1995:654-704.

86. Codner EC, Caceci T, Saunders GK, Smith CA, Robertson JL, Martin RA, Troy GC. Investigation of glomerular lessions in dogs with experimentally induced *Ehrlichia canis* infection. Am J Vet Res 1992, 53:2286-2291.

87. Lewis GE, Huxsoll DL, Ristic M, Johnson AJ. Experimentally induced infection of dogs, cats, and nonhuman primates with

*Ehrlichia equi*, etiologic agent of equine ehrlichiosis. Am J Vet Res 1974, 36:85-88.

88. Lillichook I, Egenvall A, Twedten H. Hematopathology in dogs experimentally infected with a Swedish granulocytic ehrlichia species. Vet Clin Pathol 1998, 27:116-122.
89. Ristic M, Huxsoll DL, Weisiger RM, Hildebrandt PK, Nyindo MBA. Serologic diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescense. Infect Immun 1972, 6;226-231.
90. French TW, Harvey JW. Serologic diagnosis of infectious cyclic thrombocytopenia in dogs using an indirecr fluorescent antibody test. Am J Vet Res 1983, 44:2407-2411.
91. Ristic M, Holland CJ, Dawson JE, Sessions J, Palmer J Diagnosis of equine monocytic ehrlichiosis (Potomac horse fever) by indirect immunofluorescense. J Am Vet Med Assoc 1986, 189:39-46.
92. Cadman HF, Kelly PG, Matthewman LA, Zhou R, Mason PR. Comparison of the dot-blot enzyme linked immunoassay with immunofluorescence for detecting antibodies to *Ehrlichia canis*. Vet Rec 1994, 135:362.
93. Breitschwerdt EB. Laboratory diagnosis of tick transmitted diseases in the dog. In: Kirk's Current Veterinary Therapy Small Animal Practice XI. Saunders, Philadelphia 1992:252-255
94. Bartsch RC, Greene RT. Post-therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: follow-up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline. J Vet Intern Med. 1996, 10:271-274.
95. Wen B, Rikihisa Y, Mott JM, Greene R, Kim HY, Zhi N, Couto GC, Unver A, Bartsch R. Comparison of nested PCR with immunofluorescent-antibody assay for detection of *Ehrlichia canis* infection in dogs treated with doxycycline. J Clin Microb 1997, 35: 1852-1855.
96. Rikihisa Y, Ewing SA, Fox JC. Western Immunoblot analysis of *Ehrlichia chaffeensis*, *E. canis* or *E. ewingii* infections in dogs and humans. J Clin Microbiol 1994, 32:2107-2112.
97. Iqbal Z, Chaichanasiriwithaya W, Rikihisa Y. Comparison of PCR with other tests for early diagnosis of canine ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1994, 32:1658-1662.
98. McBride JW, Corstvet RE, Gaunt SD, Chinsangaram J, Akita GY, Osburn BI. PCR detection of acute *Ehrlichia canis* infection in dogs. J Vet Diagn Invest 1996, 8:441-447.
99. Nyindo M, Holland CJ, Kakoma I. Current status of the in vitro cultivation of Ehrlichiae. In: Williams JC, kakoma I (eds) Ehrlichiosis: A vector-borne disease of animals and humans. Klawer Academic Press, Dordrecht 1990:9-21.
100. Couto CG. It's a coagulopathy But couldn't it be ehrlichiosis? In proc 4th Europ FECAVA-SCIVAC congr 1998:135-136.
101. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook. Plumb DC (ed) Ames: Iowa State University Press, 1995:223-227
102. Riviere JE, Spoo JW. Tetracycline Antibiotics. In: Adams HR (ed) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ames: Iowa State University Press 1995:780-793.
103. Harrus S, Waner T, Aizenberg I, Bark H. Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis: Evaluation of a 6-week course. J Clin Microbiol 1997, 36:2140-2142.
104. Lappin MR. Rickettsial Diseases. In: Leib MS, Monroe WE (eds) Practical Small Animal Internal Medicine. Saunders, Philadelphia 1997:861-872.
105. Buckner RG, Ewing SA. Experimental treatment of canine ehrlichiosis and haemobartonellosis. J Am Vet Med Assoc 1967, 150:1524-1530.
106. Brouqui P, Raoult D. Susceptibilities of ehrlichia to antibiotics. IN:Raoult D (ed) Antimicrobial agents and intracellular pathogens. CRC Press, Boca Raton 1993:181-199.
107. Kontos VI, Athanasiou LV. Use of enrofloxacin in the treatment of acute canine ehrlichiosis. Canine Pract 1998, 23:10-14.
108. Breitschwerd EB, Papich MG, Hegarty BC, Gilger B, Hancock SI, Davidson MG. Efficacy of doxycycline, azithromycine, or trovafloxacin for the treatment of experimental Rocky Mountain Spotted Fever in dogs. Antimicrob Agents and Chemother 1999, 43:813-821.
109. Neer T.M, Eddlestone M, Gaunt S.D, Corstvet R.E. Efficacy of enrofloxacine for the treatment of experimentally induced *Ehrlichia canis* infection. J Vet Intern Med 1999, 13:501-504.
110. Price JE, Dolan TT. A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. Vet Rec 1980, 107:275-277.
111. Matthewman LA, Kelly PJ, Brouqui P, Raoult D. Further evidence for the efficacy of imidocarb dipropionate in the treatment of *Ehrlichia canis* infection. J S Afr Vet Assoc 1994, 65:104-107.
112. Van Heerden J, Van Heerden A. Attempted treatment of canine ehrlichiosis with imidocarb dipropionate. J S Afr Vet Assoc 1981, 52:173-175.
113. Kelly PJ, Matthewman LA, Brouqui P, Raoult D. Lack of susceptibility of *Ehrlichia canis* to imidocarb dipropionate in vitro. J S Afr Vet Assoc 1998, 69:55-56.
114. Estrada-Pena A, Ascher F. Comparison of an Amitraz-impregnated collar with topical administration of fipronil for prevention of experimental and natural infestation by the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*).J Am Vet Med Assoc1999, 214:1799-1803.
115. Ascher F, Boyd JP, Elfassy O. Effect of water immersion on the residual efficacy of an amitraz collar. In: Proc 5th International Symposium on Ectoparasiticides of pets. Ford Collins-Colorado, 1999.
116. Amyx HL, Huxsoll DL, Zeiler DC, Hildebrandt PK. Therapeutic and prophylactic value of tetracycline in dogs infected with the agent of tropical canine pancytopenia. J Am Vet Med Assoc 1971, 159:1428-1432.