

Öppet brev som svar på Berndt Klingeborns artikel “Infestation med *Demodex canis* hos hund – Är demodicos en ärftlig sjukdom?”

Ovanstående artikel är publicerad i några svenska tidskrifter och diskuterar huruvida demodikos ska anses som en ärftlig sjukdom eller som en infektiös och därmed i första hand smittsam sjukdom. Med detta brev vill vi, 2009 års styrelse för Swedish Veterinary Dermatology Study Group (SVDSG - en sammanslutning av svenska veterinärer med specialistkompetens i dermatologi* eller starkt intresse och fördjupad kunskap i ämnet), samt Birgit Holm, Specialist i dermatologi hund och katt och Kerstin Bergvall, Specialist i dermatologi hund och katt och ordförande i styrkommittén för specialistutbildningsprogrammet, förklara varför vår ståndpunkt fortsatt är att sjukdomen har en ärftlig bakgrund.

Orsaken till demodikos är en parasit, hos hund vanligen *Demodex canis*.¹ Även andra sorters demodex som *Demodex injaii*² påvisas regelbundet av undertecknade och kortsvansad demodex^{3,4} har påvisats i Sverige åtminstone en gång under 2009. Hos hund lever demodexkvalstren i hårsäckarna och i mindre utsträckning i talgkörtlarna. Hela parasitens livscykel sker på djuret.¹ Demodex är hos hund, såsom hos väldigt många andra däggdjur inklusive människa, en del av individens så kallade “normalflora”.^{1,5} Med normalflora avses att kroppen härbärgerar ett visst antal främmande organismer utan att de är sjukdomsframkallande, bl a bakterier, jästsvamp och demodex. Kroppens immunförsvar ser till att hålla dessa organismer i “schack” och låter dem aldrig föröka sig ohämmat eller orsaka besvär. Vid provtagning på frisk hud påvisas därför ytterst sällan något demodexkvalster.

Man anser att *Demodex canis* överförs från tiken till valpar under de första levnadsdagarna. Exakt hur denna överföring går till är inte helt klarlagt, men det är mycket svårt att överföra demodexkvalster mellan vuxna individer med normalt immunförsvar.¹ Hundar med generell demodikos överför inte sjukdomen till andra hundar i samma hushåll, hunddagis, utställningar eller liknande.¹ Den teknik för överföring mellan hund- respektive hamsterhud till möss som Klingeborn refererar till är *inte* ett bevis för dess eventuella smittsamhet.^{6,7} Mössen, en typ av kraftigt immunoinkompetenta försöksdjur, sk SCID-möss**, fick demodexbärande hud från hund- eller hamster transplanterad till ryggen. Inte ens på dessa extremt infektiösa möss lyckades demodexkvalstret sprida sig utanför den transplanterade huden eller smitta till SCID-möss som fått demodexfri hundhud transplanterad.^{6,7}

Demodikos uppträder när demodexkvalstren av en eller annan anledning förökar sig i onormalt antal och därmed orsakar symptom på sjukdom, vanligen i form av håravfall och sekundära bakteriella hudinfektioner.^{1,5} Beroende på djurets ålder då sjukdomen debuterar delar man in den i juvenil (“ungdoms-”) eller adult (“vuxen-”) demodikos. Vidare klassificerar man sjukdomen såsom lokal eller generell med avseende på utbredning. Juvenil demodikos är en vanlig sjukdom med en tydlig ärftlig komponent, medan den adulta formen är mer ovanlig och saknar ärftlig komponent.^{1,5} Hos gamla, tidigare helt friska hundar, som utvecklar adult demodikos finns som regel en icke ärftlig bakomliggande orsak såsom cellgiftsbehandling, tumörsjukdom eller Cushing’s sjukdom.¹ I denna text kommer fortsättningsvis endast juvenil demodikos att diskuteras.

Juvenil lokal demodikos självläker i många fall, men hos vissa hundar utvecklas den vidare till generell demodikos. Även vid juvenil generell demodikos kan ibland en självläkning förekomma, men mer vanligt är att det krävs medicinering.^{1,5} I självläkande former är demodikos inte nödvändigtvis plågsamt för djuret (under förutsättning att de inte utvecklats till en sekundär bakteriell hudinfektion). I flertalet fall med generell demodikos krävs emellertid behandling, vilken brukar resultera i god avläkning. Tassdemodikos klassificeras alltid som generell demodikos och kan vara mycket svårbehandlad, smärtsam och besvärlig för individen.^{1,8}

Man har länge ansett att det krävs en ärftlig belastning för att utveckla juvenil generell demodikos.^{1,5,8} Den ståndpunkten grundar sig *dels* på att fallen av juvenil demodikos förekommer betydligt oftare inom vissa raser varav många har nära släktskap, *dels* på ett antal studier som på olika sätt stödjer ärftligheten. För att förtydliga: Det är inte parasiten i sig som är ärftlig, utan *individens benägenhet att utveckla sjukdomen demodikos*.

Ett antal studier från 1970- och 80-tal fokuserade på olika aspekter av lymfocytens*** funktion och dess relation med utveckling av demodex.⁹⁻¹⁴ Slutsatsen man drog var att hundar som utvecklar juvenil generell demodikos måste ha en defekt i T-lymfocyterna. Denna slutsats var baserad på den tidens kunskap om lymfocyter och dess funktioner inom immunförsvaret. Immunologi är ett forskningsområde som utvecklas extremt snabbt. Det man vet idag, som inte var självklart för 20 år sedan, är att en T-lymfocyt inte bara är *en* typ av cell. T-lymfocyter indelas numera i ett antal grupper t ex Thelper1, Thelper2, Tregulatory etc. Inom varje sådan grupp finns det sedan ytterligare undergrupper med varianter av ämnen på ytan (ytreceptorer), som kan innebära att cellernas funktioner skiljer sig åt.¹⁵ Dessa ytreceptorer är mer väl definierade hos människa än hos hund.¹⁵ De olika T-lymfocyternas undergrupper och varianter har alltså något olika egenskaper, och en individ med dominans av ena eller andra receptorn kan ha en ökad eller minskad känsligheten för en viss sjukdom. Hos människa har forskningen nått längre än på hund. Studier från 2003 och 2005 har visat att benägenheten att utveckla demodikos hos människa är kopplat till ytreceptorer hos en viss undergrupp av lymfocyter, dvs *en variant* av lymfocyter, som är mindre kapabla att motverka förökningen av demodexkvalster, snarare än en defekt lymfocyt.^{16,17} Vilka typer av ytreceptorer och varianter av lymfocyter en viss individ har är till stora delar genetiskt betingat.¹⁵ Undertecknade föreslår därför att baserat på dagens kunskap begreppet "sjukdomsassocierad T-cells-variant" kan användas i stället för "T-cells-defekt" eftersom det senare antyder ett större, mer generellt problem i immunförsvaret.

Ett problem vad gäller demodikos hos hund är att trots att det är en vanlig sjukdom så har förvånansvärt lite forskning bedrivits på detta område. Exempelvis har ingen studie ännu publicerats om arvs gången för benägenheten att utveckla demodikos. D. Scott och W. Miller (två av författarna till boken Muller & Kirk's Small Animal Dermatology) rapporterar att en analys av drabbade djur vid två kennlar stödjer en autosomal recessiv arvs gång.¹ Redan 1981 utfärdade AAVD (the American Academy of Veterinary Dermatology) en uppmaning att kastrera samtliga hundar med juvenil generell demodikos för att spridningen av anlagen för sjukdomen på sikt skulle minska. En helt ny studie som presenterades i april 2009 rapporterar resultaten av den i särklass största sammanställningen av drabbade raser och hur stor risk respektive ras har.¹⁸ Nästan 1,2 miljoner (!) amerikanska hundars veterinärjournaler från ett och

samma år granskades i jakt på hundar med diagnosen juvenil generell demodikos. I denna studie visades med stor tydlighet att vissa raser har påtagligt mycket högre risk för att drabbas av demodikos. Amerikansk staffordshire terrier och shar pei hade drygt 21 gånger högre odds för att drabbas av juvenil generell demodikos än den genomsnittliga hunden. Andra raser som tydligt framträdde som högriskraser var till exempel dvärgpinscher, mops och boston terrier vilka visade mellan 6 och 12 gånger högre odds för att utveckla generell juvenil demodikos än genomsnittet.

Klingeborn framhävdar i sin artikel att demodikos kan ses som en smittsam sjukdom. Såsom argument används hur andra infektiösa sjukdomar sprids och Klingeborn drar paralleller med coronavirus, orsaken till sjukdomen FIP (feline infectious peritonitis), hos katt. Argumentet är dåligt då man redan 1996 tydligt visade *att benägenheten att utveckla FIP är till drygt 50% ärftlig*.¹⁹ Vidare refererar Klingeborn själv till en studie som återigen dokumenterar en ärftlig benägenhet för att utveckla en annan parasitsjukdom, nämligen Leishmanios.²⁰ Det finns även exempel på hundraser som på grund av sin genetiska uppsättning inte kan hålla andra delar av normalfloran i "schack". Exempelvis har basset hound en stark genetisk och ärftlig predisposition för att utveckla infektioner i huden på grund av jästsvamp, en organism som precis som demodex är att betrakta som ofarlig, harmlös och en del av normalfloran hos de allra flesta hundar.^{21,22} Hos många basset hounds kan därför jästsvamp föröka sig ohämmat och leda till hudsjukdom, sannolikt på grund av någon liten arvbar "variant" i deras immunförsvar. Basset hound har, såsom motsvarande för demodexdrabbade raser, inte ökad känslighet för andra infektioner, och har inte ett generellt nedsatt immunförsvar. Hos människa finns även dokumenterat virusinfektioner som drabbar individer med vissa genetiskt betingade varianter av olika receptormolekyler.²³ I samtliga dessa exempel är det alltså en kombination av en organism och den genetiska uppsättningen hos individen som gör att sjukdomen kan utvecklas och där den genetiska komponenten anses ha störst betydelse. Återigen: Det är inte parasiten i sig som är ärftlig, utan *individens benägenhet att utveckla sjukdomen demodikos*.

Om demodikos hos hund vore att betraktas som en smittsam sjukdom skulle överföringen följa ett normalt förlopp för ett smittförande agens, såsom exempelvis smittspridning av löss, loppor, rävska eller virusorsakade kräkningar och diarrésjukdomar. Det gör den emellertid inte. En hund med generell demodikos kan leva tätt samman med andra hundar, leka tillsammans, gå på samma hunddagis etc utan att smitta andra hundar. Fallen av juvenil generell demodikos anhopar sig istället inom vissa raser varav ett antal, i synnerhet terrierraserna, är närbesläktade.^{1,18} Risknivåer för att utveckla sjukdomen på mer än 20 gånger genomsnittet talar sitt tydliga språk.¹⁸ En kartläggning av de gener som styr utvecklingen av juvenil generell demodikos vore önskvärd då man på detta sätt dels kunde få fram ett blodtest för genanalys av presumtiva avelsdjur och dels en gång för alla kunde tydligt bevisa ärftligheten. Sådana gentest finns tillgängliga för en rad andra sjukdomar bland annat för PRA (progressiv retinal dysplasi), Cerebellär ataxi och DM (degenerativ myelopati). Det finns planer på en studie för kartläggning av den genetiska bakgrunden till juvenil generell demodikos i Sverige, men de ligger ännu i startgroparna och finansiering är, som ofta är fallet inom veterinärmedicin, ett problem. Resultatet av en sådan studie skulle vara oerhört värdefullt för alla som arbetar inom avel av drabbade raser. Målet är att genom ett enkelt blodprov kunna avgöra vilka djur som ligger i farozonen för att nedärva benägenheten att utveckla demodikos. I dagsläget finns som sagt inget sådant test tillgängligt.

Veterinära dermatologer världen över anser att det är otvivelaktigt att en ärftlig belastning krävs för att utveckla juvenil generell demodikos hos en i övrigt frisk hund. Forskningen går ständigt framåt och det är givetvis viktigt att kritiskt granska både den information som redan finns och nya forskningsresultat, som då och då faktiskt omkullkastar tidigare vedertagna "sanningar". Det är likaledes oerhört viktigt att inte förlita sig på föråldrade studier, då metoderna och teknikerna utvecklas. Den äldsta studien som Klingeborn refererar till är från 1946, och man kan i detta sammanhang ifrågasätta värdet av en drygt 60 år gammal studie. Samtidigt är delar av problemet att det många gånger saknas aktuella studier, men det förhindrar inte att resultaten i mycket gamla studier ska tolkas oerhört försiktigt.

SVDSG utarbetade år 2000 rekommendationer för hur avel idealt borde bedrivas om målet är att få bort demodikos från rasen. Dessa generella rekommendationer gäller fortfarande och i enlighet med SKK's principer bör man endast avla på friska och sunda djur. Inom många raser har man dock inte bara demodikos att ta hänsyn till. Man strävar efter flera mål samtidigt och balanserar mellan hänsyn till inavelsgrad, exteriör och mentala egenskaper samt arbetar bort från hälsoproblem som är frekventa i rasen varav demodikos kanske är ett av flera.

Undertecknat av 2009 års styrelse i Swedish Veterinary Dermatology Study Group,

Susanne Åhman, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i dermatologi hund och katt, CertSAM, CertVD, MRCVS.

Marianne Mellgren, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i dermatologi hund och katt.

Rebecka Frey, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i dermatologi hund och katt.

Robert Cikota, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar.

Mila Laago, leg vet.

och

Kerstin Bergvall, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i dermatologi hund och katt, Diplomate ECVD

Birgit Holm, leg vet, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i dermatologi hund och katt

* dermatologi = läran om hudens sjukdomar, dess orsaker och behandlingar.

**SCID-möss = Severe combined immunodeficiency mice. Möss som avlats fram speciellt ur forskningssyfte och saknar helt både T- och B-lymfocyter, och har ett kraftigt sänkt antal natural killer cells, dvs har ett på flera sätt mycket kraftigt generellt nedsatt immunförsvar.

*** lymfocyter är en typ av vit blodkropp som ingår i kroppens immunförsvar. Det finns olika sorters lymfocyter med olika funktioner, bl a T- och B-lymfocyter samt Natural Killer (NK) celler.

Referenser:

1. Scott DW, Miller WH and Griffin CE (2001) Canine Demodicosis. In: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th ed. WB Saunders, Philadelphia. p. 457-474.
2. Desch CE, Hiller A (2003) *Demodex injaii*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae) *J Med Entomol* **40**, 146-9.
3. Chen C (1995) A short-tailed demodectic mite and *Demodex canis* infestation in a chihuahua dog. *Vet Dermatol* **6**, 227-9.
4. Chesney CJ (1999) Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *J Small Anim Pract* **40**, 58-61.
5. Gortel K (2006) Update on demodicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **36**, 229-41.
6. Caswell JL, Yager JA, Barta JR, Parker W. (1996) Establishment of *Demodex canis* on canine skin engrafted onto scid-beige mice. *J Parasitol* **82**, 911-5.
7. Tani K et al (2005) Infestivity of *Demodex canis* to hamster skin engrafted onto SCID mice. *J Vet Med Sci* **67**, 445-8.
8. Mueller RS (2004) Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Vet Dermatol* **15**, 75.
9. Hirsh DC, Baker BB, Wiger N, Yaskulski SG, Osburn BI. (1975) Suppression of in vitro lymphocyte transformation by serum from dogs with generalized demodicosis. *Am J Vet Res* **36**, 1591-5.
10. Toman M et al (1997) Immunosuppression in dogs with pyoderma and/or demodicosis. *Vet Med (Praha)* **42**, 299-306.
11. Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S, Wyman M (1992) Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Vet Immunol Immunopathol* **32**, 37-46
12. Barta O, Waltman C, Oyekan PP, McGrath RK, Hribernik TN. (1983) Lymphocyte transformation suppression caused by pyoderma – failure to demonstrate it in an uncomplicated demodectic mange. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* **6**, 9-18.
13. Healy MC, Gaafar SM (1977) Demonstration of reaginic antibody (IgE) in canine demodectic mange: An immunofluorescent study. *Vet Parasitol* **3**, 133.
14. Krawiec DR, Gaafar SM (1980) Studies on immunology of demodicosis. *J Am Anim Hosp Assoc* **16**, 669.
15. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2004) *Part II: The recognition of antigen. In: Immunobiology, the immune system in health and disease*, 6th ed. Garland Science, New York.
16. Akilov OE, Mumcuoglu KY (2003) Association between human demodicosis and HLA class I. *Clin Exp Dermatol* **28**, 70-3.
17. Mumcuoglu KY, Akilov OE (2005) The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* **210**, 109-14.
18. Plant JD, Lund EM, Yang M. (2009) Epidemiology of juvenile-onset, generalized demodicosis in dogs examined at a large, multilocation practice in 2006. *NAVDF proceedings* april 2009, Denver, USA.
19. Foley JE, Pedersen NC (1996) The inheritance of susceptibility of feline infectious peritonitis in purebred catteries. *Feline practice* **24**, 1, 14-22.
20. Atlet L, Francino O, Solano-Gallego L, Reiner C, Sanchez A (2002) Mapping and sequencing of the canine NRAMP1 gene and identification of mutations in Leishmaniasis – susceptible dog. *Infect Immunity* **70**, 2763-71.
21. Bond R, Ferguson EA, Curtis CF, Craig JM, Lloyd D (1996) Factors associated with elevated cutaneous *Malassezia pachydermatis* populations in dogs with pruritic skin disease. *J Small Anim Pract* **37**, 103-7.
22. Bond R, Elwood CM, Littler RM, Pinter L, Lloyd D. (1998) Humoral and cell-mediated responses to *Malassezia pachydermatis* in healthy dogs and in dogs with *Malassezia* dermatitis. *Vet Rec* **143**, 381-4.
23. Casrouge A et al (2006) Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*, **314**, 308-12.