

FALLPRESENTATION

En fransk bulldogg som inte kom från Skåne

En knappt ett år gammal fransk bulldoggtik visade typiska kliniska tecken på pulmonell hypertention och högersidig hjärtsvikt såsom nedsatt kondition, andningssvårigheter samt synkoper vid ansträngning. Att hunden antogs vara född i Sverige föranledde ingen misstanke om infektion av *Dirofilaria immitis*.

Text: Björn Åblad, leg veterinär, specialist i hundens och kattens sjukdomar, klinikchef medicinavdelningen, Blå Stjärnans Djursjukhus i Göteborg

Anamnes

Tiken hade haft dålig aptit ända sedan hon kom till nuvarande ägare. Hon hade kontinuerliga hudbesvär som första gången noterades vid en ombesiktning då ett ägarbyte ägde rum vid sex månaders ålder. Vid det besöket hade tiken normal andning och hjärtauskultation var utan anmärkning. Enligt uppgift var tiken född och uppvuxen hos en seriös kennel i Skåne. Tiken kom in till Blå Stjärnans Djursjukhus (BSD) i Göteborg på remiss för grava respiratoriska besvär samt svaghetsattacker. Hon var då tretton månader gammal och hade två månader tidigare lagt sig på sidan men varit kontaktbar. Detta hade de två senaste veckorna upprepats varannan till var tredje dag ibland i samband med lek men även utan aktivitet. Anfällen höll i sig cirka fem sekunder. Hon hade kontinuerligt hög andningsfrekvens (AF), upp till 100 andetag per minut i hemmet. Tiken uppvisade normalt beteende innan och efter en attack. Avseende hudbesvären hade remittenten tagit ett Heska Allercept-test som tydde på kvalstersallergi.

Vid klinisk undersökning var de övre luftvägarna vid inspektion utan anmärkning och hon föreföll inte ha besvär av brakycefalt

syndrom. Hjärtauskultation påvisade 160 slag per minut och inget blåsljud kunde höras. Det mest påtagliga kliniska tecknet var en AF på 100 andetag per minut. Kroppstemperaturen var 38,3 grader.

Utredning och behandling

Ekokardiografi (bild a + b) visade en grav högersidig dilatation av både förmak och kammare samt dilatation av lungartär. Det kunde inte påvisas kammar- eller förmaksseptumdefekt. Kontraststudie med exciterad koksaltlösning, så kallad "Bubble study", var utan anmärkning. Vänster sida av hjärtat hade mindre dimension än normalt och det förelåg en utplanning av septumväggen mellan kamrarna. Denna påverkan av vänstersidan är en vanlig förändring vid grav högersidig tryckökning samt nedsatt återflöde av blod från lungvener till vänster förmak (11). Lungartären hade normal utflödes hastighet med en diastolisk insufficiens på 3,5 m/sek och trikuspidalisklaffen hade regurgitation (TR) på cirka 6 m/sek (normalt skall värdet ej överstiga 1,5 respektive 2,8 m/sek). Tecken fanns på en grav pulmonell hypertention (PHT). Röntgen



Bild c + d. Röntgenbilder tagna i samband med första besöket. Vänster lateral samt ventrodorsal bild. Grav förstoring av hjärtats högersida samt förstoring av lungartären och kaudala vena cava. Det syntes perifert i lungor interstitiella till alveolära förtätningar. Bronkerna framträdder tydligare än normalt på grund av kärlförstoring samt ökad opacitet i lungvävnad.

av thorax (bild c + d) visade grav förstoring av hjärtats högersida samt förstoring av lungartärer och kaudala vena cava. Det syntes perifert i lungor interstitiella till alveolära förtätningar. Bronkerna framträdde tydligare än normalt på grund av kärlförstoring samt ökad opacitet i lungvävnad.

Remitterande veterinär hade tagit kemi och hematologi och det enda som avvek var en mycket lindrig basofili. Laboratorieundersökningar som utfördes på BSD var CRP som låg inom normalvärden och en angiodelectanalys som var negativ. Tiken hade diarré varför man ej tog avföringsprov. Datortomografi samt bronkoalveolärt lavage diskuterades som vidare diagnostik för att påvisa grundorsak till dyspné, men försäkringsbolaget kunde inte ge ett förhandsbesked om de ville täcka kostnaden varför detta ej genomfördes. Narkos av tiken ansågs också vara riskabel.

En orsak till PHT hos unga individer är hjärt- eller möjligen lungmask och vid hemgång sattes tiken på behandling med

fenbendazol (500 mg x1x10). Sildenafil sattes in med doseringen: av 1,25 mg/kg x2 (13). Behandling för hudbesvär var Apoquel 3,6 mg x1 samt lokalbehandling med kortison. Tiken var på flera återbesök för hud samt respiratoriska problem under tre månaders tid.

Fortsättningsvis beskrivs respiratoriska fynd och utvecklingen av PHT samt diagnostiska metoder och behandlingsprotokoll som använts i fallet. Vid återbesök tre veckor senare hade en smal mask på 2–3 cm hostats upp från luftvägarna i hemmet. Masken analyserades inte. Huden var nu betydligt bättre och tiken andades väl. Vid upprepat hjärtultraljud hade tryckförhållanden i hjärtat normaliserats och högersidan var endast lindrigt dilaterad. Röntgenundersökning av thorax visade en tydlig uppläring av lungor. Tiken fortsatte på klädstillande behandling och sildenafil sattes ut. Efter ytterligare ett återbesök sattes Advocate in som månatlig giva på grund av hudlidanden.

Tolv veckor efter första besöket på BSD sökte man ånyo för grav dyspné. Hunden hade återfall med bukandning samt en andningsfrekvens på 60 andetag per minut, hjärtfrekvensen var 120 slag per minut. Allmäntillståndet var gott men konditionen nedsatt och hunden klarade bara av små promenader. Nu togs hematologistatus som var utan anmärkning förutom en eosinofili på $2,2 \times 10$ ($n = 0,1-1,3$). Röntgen och ultraljud upprepades och



Bild e + f. Röntgenbilder tagna vid återbesök tre månader efter avslutad adulticid behandling, normalisering av hemodynamiken i hjärta och kärl samt normalt lungmönster.

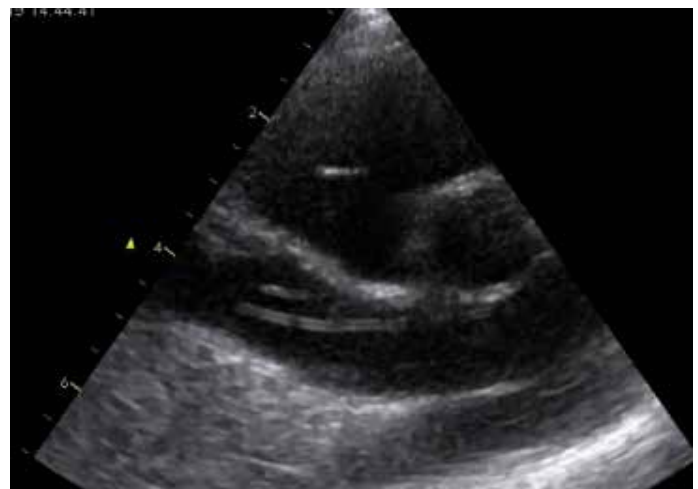
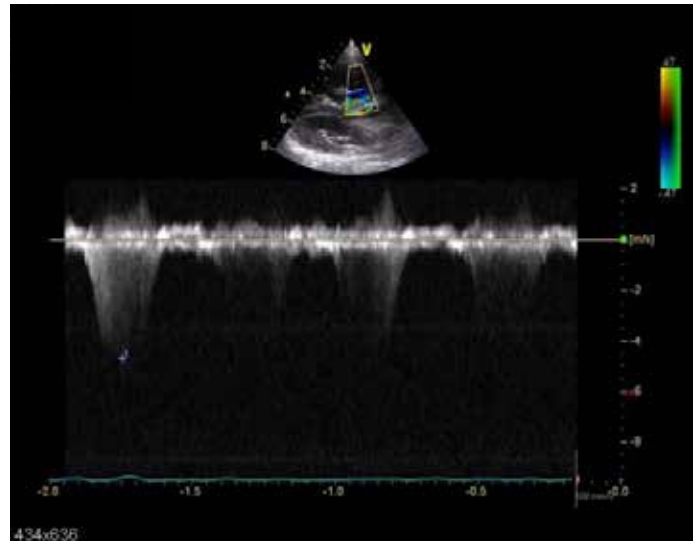


Bild a + b Ultraljudsbilder.

- 1) Förhöjt värde på TR
- 2) Adulta parasiter i lungartär samt höger förmak.

återigen hade hunden en grav högersidig dilatation och tecken på PHT och en TR på 4,3 m/sek. Dessutom syntes linjära hypoekogena avlånga strukturer med hyperekogena kanter och detta gav stark misstanke på *Dirofilaria immitis* (DI). Vid eftergranskning av tidigare ultraljudsundersökning från april kunde även då några enstaka linjära strukturer påvisas i lungartär. Ett antigenprov togs för att påvisa adulta honparasiter och detta var positivt.

Patienten avmaskades på grund av misstanke om eventuell *Angiostrongylus vasorum* eller lungmask och man provbehandlade med fenbendazol men denna terapi hade troligen ingen effekt på dirofilariainfektionen. Tiken sattes vid ett återbesök på grund av hudlidande från juni 2020 på månatlig giva med Advocate som har en hämmande effekt på mikrofilariar. De kollegor som behandlade tiken vid djursjukhuset initialt hade inga misstankar att om hon inte var född i Sverige eller hade vistats i annat land. Troligen rör det sig dock om en hund som är född i ett östeuropeiskt land som har infekterats i späd ålder med *Dirofilaria immitis*.

Tiken har behandlats mot DI enligt de rekommendationer som har publicerats av Europeiska Sällskapet för Dirofilarios och Angiostrongylos (ESDA) (5). Sildenafil gavs enligt tidigare angiven dos samt en ivermektindos på 0,02 ml per/kg gavs SC var 7 – 12 dag i sammanlagt 6 doser. Doxycyklin ordinerades i en dos av 10 mg per kg i 30 dagar. Hon sattes också på underhållsdos av kortison. Strikt vila ordinerades. Som adulticid behandling fick tiken tre injektioner av melarsominhydroklorid (arsenikderivat) enligt nedan angiven dos 45 dagar samt 76 och 77 dagar efter påbörjad antibiotikabehandling. Inför melarsominbehandling gavs fragmin i en dos av 1000 IE x 2 för att motverka trombbildning. För lågmolekylärt heparin finns i nuläget ingen evidens men det används vid likartade sjukdomskomplex (5). Då injektion samt reaktionen på melarsomin är smärtsam gavs butorfanol i standarddos samt ett morfinpreparat. Vid hemgång sattes tramadol i några dagar och kortison samt sildenafil gavs tills vidare.

Efter tredje och sista behandlingen inkom tiken akut två dygn efter hemgång med kräkningar och hade haft ett krampanfall, hon utvecklade också urtikaria. Thoraxröntgen (bild e + f) togs vid detta tillfälle och var utan anmärkning. Tiken gick hem dagen efter med fortsatt kortisonterapi och gott allmäntillstånd. Uppföljning gjordes fyra månader efter avslutad behandling mot adulticider och nu var antikroppstest negativt samt hjärtultraljud helt utan anmärkning. Tiken har efter detta inte haft mer besvär från luftvägar eller cirkulation.

Fakta om dirofilarios

Livscykel

Stickmyggan är mellanvärd och tar upp mikrofilariar från ett infekterat däggdjur, sen omvandlas den till L1 och L2 samt slutligen L3-stadiet som utsöndras via hemolymfa i samband med bett. Då kan en larv i stadium L3 söka sig in via hudsåret och mogna till L4 subkutant (1). Efter cirka två veckor vidareutvecklas den till L5 i muskeltvävnad. Efter två månader i muskeltvävnad penetrerar L5-larver vener och etablerar sig i lungartären och dess grenar men ibland lever också larver och aduler i höger hjärthalva. Beroende på hundens storlek och/eller graden av infektion så kan adulta maskar etablera sig i höger kammare samt höger förmak och slutligen nå vena cava caudalis.

Mognadstiden från L5 till adult är 6–8 månader och då kan en vuxen maskhona vara mellan 10 och 30 cm lång. Hon är nu redo att producera mikrofilariar som kan leva i upp till två år hos hunden. En adult kan leva maximalt sju år i värdjuret (6,13).

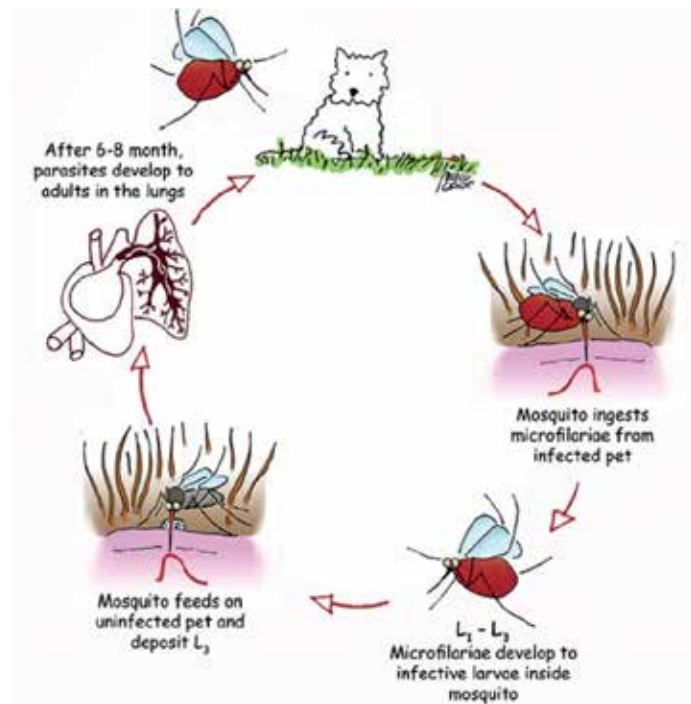


Bild g. Bild från ESDAs guidelines (5).

Flera olika arter av stickmyggor kan härbärgera parasitlarver men det krävs en längre tid med hög temperatur för att larverna skall mogna i myggan från L1 till L3-stadium vilket vi sällan har i Sverige. En angivelse från litteraturen för larvmognad är att det krävs minst en medeltemperatur på 18 grader och en minimitemperatur på minst 14 grader i minst 30–60 dagar (4,7). Det har uppmärksamats myggor de senaste åren i delar av norra Europa, bland annat i Storbritannien, som skulle kunna föra smittan vidare. Varmt klimat och miljöer som avlopps- eller tunnelbanenät skulle kunna ge en tillräckligt lång tid för parasiter att utvecklas till det infektiösa stadiet (16). Risken för inhemsk infektion i Sveriges anses mindre troligt.

Klinisk bild

Många hundar visar inga kliniska tecken trots att de har en infektion under flera månader upp till år om de inte anstränger sig kraftigt eller har en grav parasitmita (5). Kliniska tecken på dirofilarios är ofta milda. Det kan yttra sig som hosta och trötthet vid ansträngning. Grava kliniska tecken är synkope till följd av nedsatt cardiac output och därmed nedsatt syreförsörjning av CNS, kraftiga andningssvårigheter samt tecken på högersidig hjärtsvikt. Det är ovanligt att hundar under ett år visar symptom (6,13). Det finns en tregradig skala för att gradera sjukdom baserad på kliniska tecken, klinisk undersökning samt röntgenologiska förändringar. Klass ett är asymtomatisk eller ger milda kliniska tecken och klass två innebär hosta, onormala lungljud samt nedsatt motionstolerans. Klass tre kan ge grava respiratoriska besvär, ascites, synkope och slutligen mors. Man ser också kraftiga röntgenologiska avvikelser. Graden av kliniska tecken beror på mängden av parasiter, hur länge djuret har varit infekterat och hur kroppen reagerar på infektionen (13).

Diagnostik

Röntgenfynd som kan ses vid låggradig infektion är inga eller lindriga förändringar vid thorax. Fynd som kan tyda på DI är dilatation av lungartär samt dess grenar, framför allt till kaudala

lunglobes. Vid mer utvecklad sjukdom ses en grav högersidig hjärtförstoring och dilaterade till vindlande lungartärer. Lungförändringar som kan ses är mest uttalade i kaudala lunglobes. Vanligast är oregelbundna interstitiella till alveolära noder i framförallt perifer lungvävnad (1, 13).

Ultraljud är sällan diagnostiskt hos lindrigt infekterade hundar då maskar som regel lever i perifera delar av lungartären och inte går att avbilda med denna metod. Tecken på dilatation av lungartär och högerkammare ses ofta och vid grav sjukdom. Då föreligger också utplanad septumvägg samt undercirkulerad vänstersida av hjärtat. Det ses vid pulmonell hypertension förhöjda värden på onormal insufficiens i lungartär samt grav regurgitation i trikuspidalisklaffen på grund av tryckökning i höger hjärthalva. Om adulta parasiter ses i lungartären eller högersidan på hjärtat är det diagnostiskt (11, 13).

Det finns inga enstaka laborietester för att påvisa DI. De vanligaste hematologiska fynden är eosinofili och basofili. Vid grav sjukdom är trombocytopeni och anemi vanligt. Andra parametrar som kan tyda på DI är azotemi, proteinuri, hematuri samt hypoalbuminemi (13).

Antigensteknik som påvisar antikroppar mot adulta honparasiter är till 100 procent specifik. Falskt negativa tester förekommer vid lindrig infektion, när parasithonor är immatura eller då det bara förekommer hanparasiter. Misstanke finns att antikroppsantigenkomplex kan blockera antigen-tekniken i vissa fall. Som regel kan infektionen med denna metod påvisas tidigast 7–9 månader efter att L3-larven har infekterat hunden. Det finns två sätt att påvisa mikrofilariar; antingen direktutstryk (bild h) eller modifierat Knotts test som ökar chansen att påvisa mikrofilariar med 25 procent jämfört med direktutstryk. Hos hundar infekterade med DI har man i cirka 20 procent av fallen inga påvisbara mikrofilariar och om de står på makrocycliska laktoner (ML) som profylax mot DI så är det ännu fler som uppvisar falskt negativt mikrofilariatest (1).

Patologi

Adulta maskar ger mekaniska kärlskador och frisätter toxiner som retar hundens immunförsvar till en inflammatorisk reaktion. Kronisk pulmonell arterit med vindlande och dilaterade lungartärer förekommer och kan kompliceras av döende parasiter samt tromboser. Kärlskador samt vasoaktiva substanser från parasiterna kan ge pulmonell hypertension samt nedsatt cardiac output. Vanligt är även inflammatorisk eosinofil pneumoni framförallt i kaudala lunglobes som anses bero på en immunmedierad destruktion av mikrofilariar perifert i lungvävnaden. Det ses vid stor parasitbörda i hjärtat likt nystan av adulta parasiter i höger förmak och i kaudala vena cava (6,12).

Behandling

Målet med behandling efter konstaterad infektion med DI är att succesivt avdöda alla stadier mikrofilariar, larver, juveniler samt aduler. Samtidigt strävar man efter att minimera skador hos hunden som kan uppstå i samband med behandlingen (1). Man har också uppmärksammat en fenotyp som är resistent mot ML hos stammar av DI och man bör av denna anledning alltid använda sig av arsenikpreparat för att slutligen avdöda aduler (3). Hundar som behandlas direkt med adulticid terapi (melarsomin) riskerar grava biverkningar med kraftig lunginflammation samt tromboser när larver och aduler dör i stora mängder (8). I grava fall med blockering av kaudala vena cava rekommenderas ett invasivt ingrepp för att avlägsna aduler (1).

Bakterien *Wolbachia* är en intracellulär bakterie som lever

inne i olika parasitstadier. Det finns en symbios mellan bakterien och larver i olika stadier. Bakterien krävs för att parasiten skall utvecklas, reproducera sig och fortsätta att vara infektiös. Man tror att ett ytprotein på bakterien ger vidhäftningsförmåga i lungor och njurar som kan bidra till inflammation. Vid antibiotikabehandling försvagas larvstadier och de kan inte utvecklas vidare till aduler och antalet mikrofilariar minskar kraftigt. När adulticid behandling sedan sätts in har man effektivt minskat antalet *Wolbachia* (1, 2, 9). En studie där hundar har behandlats med kombinationen doxycyklin/ivermektin för att sedan ges medicinering mot adult mask visar minskad inflammation i artärer och det kunde inte påvisas tromber (8). Rekommendation är 30 dagar med doxycyklin i en dos av minst 10 mg/kg samt ML med ett intervall på 7–14 dagar. *Wolbachia*-bakterien och dess metaboliter hålls på denna terapi på en låg eller obefintlig nivå. Denna behandling syftar till att eliminera migrerande larver och cirkulerande mikrofilariar samt ge tid för äldre larver att nå lungartärer innan melarsominbehandling inleds. Aduler försvagas också och de blir mindre skadliga för kärl samt lungvävnad innan de utsätts för melarsominbehandling. Avseende ML finns det studier där kombinationen doxycyklin och ivermektin visar en försvagad adulticid aktivitet och färre bakterier kvar med kombinationen jämfört med enbart antibiotikabehandling (2, 9, 10). Det finns ingen publikation som beskriver kombination av milbemycin eller selamektin samt doxycyklin (1).

Att enbart behandla med ML och avstå från adulticid behandling avråder man ifrån. ML har svag effekt på adulta parasiter och det finns en resistensproblematik (3, 14). En studie visar att det med enbart ML kan ta upp till två år innan 95 procent av de adulta parasiterna avdöats och det innebär koppelvila för hunden under hela denna period (3, 10).

För att avdöda aduler behandlar man med tre injektioner melarsominhydroklorid i en dos av 2,5 mg/kg. Tidsintervall är dos 1 dag 30–60 efter att antibiotikaterapi avslutats samt 30 och 31 dagar efter dos 1. Kortison används för att minska inflammation och motverka kliniska tecken vid tromboser både vid och efter behandling med ML och melarsomin. Det uppges att effekten av melarsomin är lika effektiv trots samtidig kortisongiva. Melarsomin skall ges djupt i lumbal muskulatur. Smärtstillande medicinering med ett opioidpreparat är lämpligt då preparatet ger

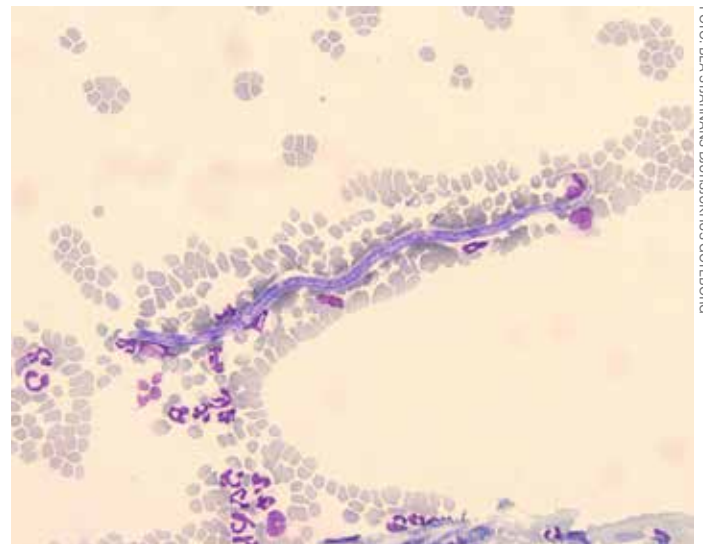


Bild h. Mikrofilarie i blodprov från hund importerad från Brasilien.

kraftig irritation. Slutligen är fysisk inaktivitet viktigt för tillfrisknandet för att inte skada kärl och lungor ytterligare eller förorsaka trombos (1).

Diskussion

Tiken i fallet hade typiska kliniska tecken på PHT och högersidig hjärtsvikt så som nedsatt kondition, andningssvårigheter samt synkoper vid ansträngning. Grundorsaker till högersidig svikt och pulmonell hypertension kan vara många, bland annat primär vänstersidig svikt, medfödda defekter, lunglidanden, trombembolisk sjukdom eller parasitära sjukdomar (11,15). Indikationer från thoraxröntgen för att gå vidare med ekokardiografi med misstanke på PHT är vindlande, dilaterade, alternativt blockerad lungartär eller en delvis radioluscent lunga. Andra indikationer är högersidig hjärtdilatation samt en buktande lungartär (11). Ekokardiografi är den metod som man som regel diagnostiserar PHT med, och då studeras sekundära fynd på tryckökning på högersidan i hjärtat. Både DI och *Angiostrongylus vasorum* kan ge kärlinflammation samt inflammatorisk lunginflammation och därmed förorsaka PHT (11). Oftast sätter man upp en differentialdiagnoslista efter att ha konstaterat PHT, men om det påvisas adulta dirofilariaorganismer i lungartär eller hjärtats högersida är det diagnostiskt. Svenska veterinärer har som regel sett få eller inga fall av DI och informationen om att tiken var född i Skåne gav oss inte anledning att screena för Dirofilarios initialt. Thoraxröntgenbilder visade kraftiga röntgenologiska förändringar på hjärtats kontur tydande på högersidig hjärtförstoring, kärldilatation samt ökad opacitet perifert i lungan. Detta ger en klassifikation på grad 3 infektion med DI. Tiken besiktigades i Sverige (för första gången?) vid sex månaders ålder och bar då på infektionen. Det tar 7–9 månader innan antigen testen kan påvisa adulta parasiter och när vi fick ett positivt svar hade tiken av och till haft kliniska tecken förenligt med DI-infektion sedan tre månader. Ett positivt direktutstryk för att påvisa dirofilariier hade möjligen kunnat påvisa infektionen tidigare. Hon blev efter första besöket avmaskad med Axilur och hostade då upp minst en larv (ej analyserad), det har troligen varit en blandinfektion. Tiken som även lider av atopi fick samtidigt behandling med Advocate och tidvis kortison och detta kan ha dämpat kliniska tecken på Dirofilarios och det inflammatoriska svaret mot DI. Sildenafil bidrog sannolikt till att normalisera tryckförhållanden i hjärtat. Långvarig behandling med antibiotika kan anses motiverat vid infektion med DI då det finns studier som visar betydligt bättre resultat och total avdödning av alla parasitstadier enligt regimen med doxycyklin, ML och melarsomin. Ett alternativ är långtidsbehandling med ML och stötdoser med antibiotika men det är ett sämre alternativ ur resistenssynpunkt (gällande båda preparaten) och det kan ta månader till år innan alla parasitstadier dör av (10). Utvärdering av D-dimer kan spegla risken för trombembolisk sjukdom och användas för att monitorera sjukdomsförloppet utveckling (5). Det var troligen gynnsamt för tiken att diagnosen ställdes när hon var ung och att kärlskador samt lunglesjoner sannolikt är helt eller delvis reversibla vid behandling om alla parasitstadier avdödas. Tiken är idag återställd avseende hjärtlungfunktion och är mycket aktiv. Infektionen finns inte i Sverige och detta rör sig om en smuggelhund som köpts i god tro. Djurägaren har hela tiden varit mycket motiverad och har kommit in till alla behandlingar samt skött medicinering minutöst hemma. Försäkringsbolaget har inte ersatt behandlingen då tiken rimligen hade infektionen då försäkringen tecknades.

Summary

A case of a young French bulldog supposedly born in Sweden with pulmonary hypertension is described. Clinical findings, diagnostic methods and treatment are discussed. The dog was treated for respiratory distress and atopic skin disease initially. On a revisit echocardiographic changes in the pulmonary artery with findings typical for adult worms of *Dirofilaria immitis* were found. From now on the dog was treated according to the ESDA- guidelines. The dog was bought in good faith but must have been imported into Sweden illegally since the DI infection is not at present in Sweden. The flies that are intermediate host for the infection needs a longer period of warm climate than we usually have for the infectious L3 larvae to mature before being transmitted to the dog. •



REFERENSER

1. American Heartworm society 2018
2. Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol*. 2008; 38:1401-1410.
3. Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasit Vectors*. 2012; 5:138.
4. Calvert CA, Rawlings CA, McCall JW. *Canine heartworm disease. I: Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Textbook of canine and feline cardiology principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1999:702–26.*
5. GUIDELINES FOR CLINICAL MANAGEMENT OF CANINE HEARTWORM DISEASE Prepared for and approved by the Executive Board of ESDA
6. Hoch H. *Canine and Feline Dirofilariasis: Life Cycle, Pathophysiology, and Diagnosis** Veterinary Specialists and Emergency Center Fairfax, Virginia Keith Strickland, DVM, DACVIM (Cardiology) Louisiana State University
7. Kittleson MD. Heartworm infestation and disease (Dirofilariasis). In: Kittleson MD, Kienle RD, eds. *Small animal cardiovascular medicine. St. Louis: Mosby, 1998: 370–401.*
8. Kramer et al. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis*-experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Veterinary Parasitology*, 2011;176: 357-360
9. McCall J.W et al 2008B Heartworm and Wolbachia: Therapeutic implications *Veterinary Parasitology* 158 (2008) 204–214
10. McCall JW, et al. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01. American Heartworm Society, 2001a, pp 198–200.*
11. Reinero C, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020;34:549–573.
12. SVA hemsida.
13. Tilley et al. *Manual of canine and feline Cardiology fourth ed. Saunders 2008*
14. Pei-Tsz. Et al Comparative sequences of the Wolbachia genomes of drug-sensitive and resistant isolates of *Dirofilaria immitis* <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109225>
15. Visser-j et al Survival characteristics and prognostic importance of echocardiographic measurements of right heart size and function in dogs with pulmonary hypertension *J Vet Intern Med*. 2020; 34:1379–1388
16. Wright Ian. Managing *Dirofilaria immitis* in the imported dog signs of heartworm infection and how to deal with it. *Veterinary practice April 2020.*