



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens hos hund

– En litteraturstudie

Frida Hagelin

Uppsala
2017

Muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens hos hund – en litteraturstudie

Musculoskeletal manifestations associated with adrenal insufficiency in the dog – a literature study

Frida Hagelin

Handledare: Jeanette Hanson, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:29

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Addisons sjukdom, binjurebarksinsufficiens, muskelsmärta, muskuloskeletala

Key words: adrenal insufficiency, Addison's disease, muscle pain, musculoskeletal

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Binjurens anatomi och fysiologi	4
Frisättning av hormoner	4
Kortisol	4
Aldosteron	4
Vad är binjurebarksinsufficiens?	4
Olika former av sjukdomen	5
Binjurebarksinsufficiens hos hund	5
Kön, ras och ålder	5
Binjurebarksinsufficiens hos människa	6
Diagnostisering och behandling	6
Muskuloskeletala yttringar hos människa	6
Diagnostik	7
Orsaker till muskuloskeletala yttringar	7
Muskuloskeletala yttringar hos hund	8
Orsaker till muskuloskeletala yttringar	10
DISKUSSION	11
REFERENSLISTA	14

SAMMANFATTNING

Binjurebarksinsufficiens är en sjukdom de som drabbas får brist på de livsviktiga hormon (mineralkortikoider och glukokortikoider) som tillverkas i binjurebarken. Av dessa är kortisol och aldosteron de två viktigaste hormonerna och brist på dem kommer att påverka många funktioner i kroppen, bland annat blodtryck och vattenbalans. De kliniska tecknen är oftast mycket diffusa och kan vara allt från viktnedgång, kräkningar och trötthet till bradykardi, polyuri och muskuloskeletala yttringar. Alla hundar i alla åldrar kan drabbas, men det är vanligast hos medelålders tikar. Sjukdomen har även visat sig vara vanligare inom vissa raser.

Symtomen som rapporterats hos människor med binjurebarksinsufficiens liknar de sjukdomstecken som har rapporterats hos hund. Ungefär 6 till 13% av de drabbade människorna har även olika varianter av muskuloskeletala yttringar, t.ex. muskelsmärter, ledsmärter eller ryggsmärter. I de fall där vidare diagnostik gjorts har inga förändringar syns vid klinisk, radiologisk eller ortopedisk undersökning. Orsakerna till de muskuloskeletala yttringarna är oklara. Det kan vara brist på mineralkortikoider och glukokortikoider, elektrolytrubbningar eller möjligen en neural bakgrund. Vid behandling med mineralkortikoider och/eller glukokortikoider har de muskuloskeletala yttringarna försvunnit. Sjukdomen kräver livslång behandling, men har god prognos om den upptäcks i tid.

Syftet med litteraturstudien är att ge en bakgrund av sjukdomen samt att undersöka hur vanligt förekommande muskuloskeletala yttringar är hos hund i samband med binjurebarksinsufficiens och finns det några likheter eller skillnader mellan hund och människa? Det visade sig att endast ett fåtal fall av muskuloskeletala kliniska tecken i samband med binjurebarksinsufficiens har rapporterats hos hund. De kliniska tecknen som noterats har varit muskelkramper, ledsmärter och muskelsmärter. Endast två fall är närmare beskrivna, och hos de två hundarna har inga förändringar hittats vid röntgen, neurologisk eller ortopedisk undersökning.

Sammanfattningsvis så visar den här litteraturstudien att antalet rapporter om muskuloskeletala symtom hos hund är få. Det kan vara ett ovanligt sjukdomstecken, men det kan även vara underrapporterat på grund av svårigheter vid diagnosticering och bristande kunskap om sjukdomsytringen. Vidare forskning krävs för att få en säkrare bild av förekomsten av muskuloskeletala symtom, men ett par studier anser ändå att binjurebarksinsufficiens bör finnas med som differentialdiagnos vid muskuloskeletala sjukdomstecken.

SUMMARY

Adrenocortical insufficiency is a disease where there is a lack of the vital adrenocortical hormones, mineralocorticoids and glucocorticoids, of which cortisol and aldosterone are the most important as they regulate many body functions, for example blood pressure and water balance. The clinical signs of adrenocortical insufficiency are usually vague including weight loss, vomiting and fatigue. Bradycardia, polyuria and musculoskeletal manifestations can also be seen. All dogs, of all ages, can be affected, but it is most common in middle-aged females. The disease has also been found to be more common in certain breeds.

Adrenocortical insufficiency in humans is associated with symptoms that are similar to the clinical signs in dogs. In addition, approximately 6 to 13% of the affected humans develop musculoskeletal manifestations (e.g., muscle, joint or back pain) without abnormal findings on orthopaedic examination and diagnostic imaging. The underlying pathogenesis of musculoskeletal manifestations is unclear. There may be due to the lack of mineralocorticoids and glucocorticoids, electrolyte imbalance or possibly a neural background. The musculoskeletal manifestations are often reversible when medical supplementation therapy is started. The disease is lethal, unless hormone supplementation is given. Treatment is lifelong and the prognosis is good.

The purpose of this study was first, to give a short review of the adrenocortical insufficiency and second, to review the literature for descriptions of musculoskeletal manifestations associated with adrenal insufficiency in dogs and to compare them to what has been described in humans. Only a few cases of musculoskeletal clinical signs associated with adrenal insufficiency was reported in dogs. The clinical signs included muscle cramps, joint and muscle pain. Only two cases were described in detail. In these two dogs, no abnormalities were found on neurologic or orthopaedic examination or diagnostic imaging.

It is concluded that both dogs and humans with adrenocortical insufficiency may develop musculoskeletal manifestations that are reversible on medical treatment. However, the number of reports of musculoskeletal signs in dogs with adrenocortical insufficiency are few, which may be explained by low incidence. Musculoskeletal signs may also be underreported. Further research is needed on the prevalence of musculoskeletal signs in dogs with adrenocortical insufficiency.

INLEDNING

Binjurebarksinsufficiens hos hund upptäcktes år 1953 av William J. Hadlow (Hadlow, 1953; Bath & Hill, 1978). Binjurebarksinsufficiens är en sjukdom som leder till brist på mineralkortikoider och/eller glukokortikoider beroende på var skadan sitter, antingen i binjuren, i hypofysen eller hypotalamus som producerar reglerande hormon (Klein *et al.*, 2010). Primär binjurebarksinsufficiens (även kallad Addisons sjukdom) är den vanligaste formen av sjukdomen och en vanlig underliggande orsak till primär binjurebarksinsufficiens är en immunmedierad nedbrytning av binjurebarken (cortex). (Feldman & Nelson, 2004). Sjukdomstecknen är ofta mycket varierande och ospecifika. Några av de vanligast förekommande tecknen är anorexi, kräkningar, viktnedgång och trötthet. Andra sjukdomstecken som också förekommer är bland annat bradykardi, polyuri, diarré och svaghet. Sjukdomen uppträder oftast hos medelålders hundar och anses vara något vanligare hos tikar (Klein *et al.*, 2010).

Binjurebarksinsufficiens förekommer även hos människa. Symtomen liknar de som ses hos hund. Hos människa finns även ett flertal fall beskrivna där muskuloskeletala symtom har förekommit i samband med binjurebarksinsufficiens, till exempel muskel och ledsmärta, utan att några avvikelser funnits på radiologisk, neurologisk eller ortopedisk undersökning (Odagaki *et al.*, 2003; Sathi *et al.*, 2009; Hoshino *et al.*, 2011). De patogenetiska mekanismerna bakom muskelsmärter är oklara. Brist på mineralkortikoider och glukokortikoider misstänks vara en bidragande orsak till symtomen då de ofta försvinner efter att medicinsk behandling påbörjats (Mor *et al.*, 1987; Odagaki *et al.*, 2003; Harbuz *et al.*, 2010; Hoshino *et al.*, 2011).

Syftet med litteraturstudien är att ge en bakgrund av sjukdomen och undersöka hur vanligt det är med muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens i litteraturen hos hund jämfört med hos människa.

MATERIAL OCH METODER

Källor som har använts som grund i litteraturstudien har sökts i databaserna Web of Science, PubMed, Scopus, och Google Scholar. Sökord som framförallt har använts är (Addison's disease OR hypoadrenocorticism OR adrenocortical insufficiency OR hypoadrenalism) AND (musculoskeletal OR myalgias OR skeletal pain OR pain) AND (symptom OR manifestation OR indication) AND (dog OR canine OR human). Andra sökord som också har använts är (glucocorticoid OR cortisol) AND (deficiency) AND (dog OR canine). För ytterligare komplettering har även artiklar från andra författares referenslistor använts samt böcker för grundläggande förståelse för sjukdomen. Avgränsningar har gjorts gällande yttringar som svaghet (weakness) då detta kliniska tecken inte behöver ha en muskuloskeletal bakgrund.

LITTERATURÖVERSIKT

Binjurens anatomi och fysiologi

Binjuren är ett parigt, endokrint organ som sitter kraniomedialt om njurarna och består av bark (cortex) och märg (medulla) (Rijnberk & Kooistra, 2010). Binjurebarken är indelad i tre olika zoner (*zona glomerulosa*, *z. fasciculata* och *z. reticularis*), som producerar steroidhormoner med kolesterol som grundkomponent (Klein *et al.*, 2010). Till de viktigaste av dessa hormoner hör kortisol och aldosteron som har flertalet viktiga funktioner i kroppen (Van Lanen & Sande, 2014).

Frisättning av hormoner

Kortisol

Kortisol bildas i *z. fasciculata* och är kroppens viktigaste glukokortikoid. Den har en mängd olika funktioner, bland annat att upprätthålla blodtrycket, vattenbalans, kärlpermeabilitet, minska inflammation och har i stora mängder katabol effekt på muskulatur och ben (Klein *et al.*, 2010). Kortisol har även en viktig roll vid stress (Haviland *et al.*, 2016). Vid kortisolbrist kommer därför stora delar av kroppen att påverkas (Lifton *et al.*, 1996). Frisättning av glukokortikoider styrs av den så kallade hypotalamus-hypofys-binjureaxeln. I hypotalamus bildas kortikotropinfrisättande hormon (CRH) som sedan verkar på specifika (kortikotropa) celler i hypofysen. Vid stimulering av CRH frisätter de kortikotropa cellerna kortikotropin eller adrenokortikotropiskt hormon (ACTH), som stimulerar binjurarna att frisätta i huvudsak kortisol. Frisättning av kortisol minskar frisättningen av CRH och ACTH genom negativ återkoppling på både adenohypofysen och hypotalamus (Arlt & Allolio, 2003; Van Lanen & Sande, 2014). Utsöndringen av ACTH varierar under dygnet hos människa. På morgonen är kortisolkoncentrationen som högst (Arlt & Allolio, 2003). Kortisolbrist kan ge många olika kliniska tecken, bland annat olika gastrointestinala problem, minskad metabolism och minskad stresstålighet (Feldman & Nelson, 2004).

Aldosteron

Aldosteron bildas i *z. glomerulosa* och är ett viktigt hormon i kroppen med njuren som målorgan. Hormonets viktigaste funktion är att hålla natrium, kalium- och vattenbalansen i kroppen (Klein *et al.*, 2010). I njurtubuli sker upptag av natrium i utbyte mot kalium. Frisättning av aldosteron sker framförallt genom stimulering av angiotensin II (RAAS – renin angiotensin aldosteron systemet) eller som följd av ökade nivåer av kalium i kroppen. Aldosteronfrisättning kan även påverkas av ACTH (Arlt & Allolio, 2003; Klein *et al.*, 2010). Vid aldosteronbrist minskar utbytet vilket leder till rubbningar i kroppens elektrolytbalans (Thompson *et al.*, 2007). Brist på aldosteron kan leda till hyponatremi och hyperkalemi då en minskad mängd natrium tas upp i njurtubuli och mindre kalium utsöndras. Då vatten tas upp via osmos vid upptaget av natrium kommer även kroppens extracellulära vätska att minska vilket leder till flera olika effekter som hypovolemi, minskad hjärtminutvolym och hypotension. Hyperkalemi leder till allvarliga effekter på hjärtmuskulaturen, bland annat bradykardi (Feldman & Nelson, 2004).

Vad är binjurebarksinsufficiens?

Binjurebarksinsufficiens upptäcktes redan 1855 hos människa av Thomas Addison. Det dröjde nästan hundra år innan sjukdomen upptäcktes hos hund av William J. Hadlow år 1953 (Hadlow, 1953; Bath & Hill, 1978). Vid binjurebarksinsufficiens sitter orsaken antingen i binjuren (primär) eller i hypofys/hypotalamus (sekundär/tertiär) vilket påverkar vilka hormoner det råder

brist på, mineralkortikoider och glukokortikoider (primär binjurebarksinsufficiens) eller enbart glukokortikoider (sekundär/tertiär) (Klein *et al.*, 2010; Van Lanen & Sande, 2014).

Olika former av sjukdomen

Primär binjurebarksinsufficiens innebär att binjurebarkens vävnad slutar att fungera på grund av nedbrytning eller atrofi. I regel förstörs alla tre zoner. Vid binjurebarksinsufficiens får kroppen brist på mineralkortikoider och glukokortikoider (Feldman & Nelson, 2004; Klein *et al.*, 2010). Den vanligaste orsaken till naturligt förekommande binjurebarksinsufficiens hos hund är immunmedierad nedbrytning av binjurebarkens vävnad (Feldman & Nelson, 2004). Andra orsaker är bland annat tumörinfiltration, granulomatös sjukdom (till exempel på grund av svampinfektion), infarkt, amyloidos eller blödningar på grund av trauma. Dessa orsaker är dock ganska ovanliga. Primär binjurebarksinsufficiens kan även vara iatrogen orsakad genom till exempel behandling med trilostan eller mitotan (Rijnberk & Kooistra, 2010; Van Lanen & Sande, 2014).

Vid sekundär binjurebarksinsufficiens beror sjukdomen på bristande utsöndring av ACTH. Den sekundära formen av sjukdomen är ovanlig och kan orsakas av sjukdomar som drabbar hypofysen (som utsöndrar ACTH) t.ex. neoplasier, trauma, eller iatrogen genom behandling med glukokortikoider, men det kan även vara idiopatiskt (Rijnberk & Kooistra, 2010; Van Lanen & Sande, 2014). Då ACTH krävs för att binjuren ska producera glukokortikoider leder det till bland annat kortisolbrist. (Klein *et al.*, 2010). Hundar med sekundär binjurebarksinsufficiens får framförallt brist på glukokortikoider då mineralkortikoider (tex. aldosteron) främst styrs av natrium- och kaliumbalansen i kroppen. (Nieman & Chanco Turner, 2006).

Tertiär binjurebarksinsufficiens innebär att hypotalamus inte utsöndrar CRH. Det leder i sin tur till minskad frisättning av ACTH från hypofysen och slutligen binjurarnas frisättning av glukokortikoider. Orsaker till minskad utsöndring av CRH kan vara sjukdomar som drabbar hypotalamus, tex neoplasier (Klein *et al.*, 2010).

Binjurebarksinsufficiens hos hund

Binjurebarksinsufficiens förekommer hos hund med en beräknad incidens på 0,36 till 0,50% (Klein *et al.*, 2010). I den hittills största epidemiologiska studien på en försäkrad hundpopulation i Sverige innefattande över 500,000 hundar var den beräknade prevalensen av naturligt förekommande binjurebarksinsufficiens 0,28 % år 2006 (Hanson *et al.*, 2016). Sjukdomen nämns ofta som "The great pretender" då de kliniska tecknen oftast är ospecifika och mycket varierande (Klein *et al.*, 2010). När kliniska tecken upptäcks räknar man med att ca 85 till 90% av binjurebarkens funktion gått förlorad (Feldman & Nelson, 2004). Vanligt förekommande kliniska tecken på sjukdomen är kräkningar, minskad aptit, anorexi, slöhet, depression och viktnerdgång. Bradykardi, diarré, polyuri, polydypsi, melena, kramper och muskel/buksmärtor har även beskrivits. Sjukdomstecknen kan variera från allt till mycket vaga till akut kollaps, så kallad "Addisonkris" (Bath & Hill, 1978; Klein *et al.*, 2010; Van Lanen & Sande, 2014). Genom blodprov kan även elektrolytrubbningar ses, de vanligaste som förknippas med binjurebarksinsufficiens är hyperkalemi och hyponatremi (Klein *et al.*, 2010).

Kön, ras och ålder

Alla raser kan drabbas av binjurebarksinsufficiens, men hos vissa raser är sjukdomen vanligare. Detta gäller raserna Nova scotia duck tolling retriever, storpudel, portugisisk vattenhund,

bearded collie, grand danois, west highland white terrier, sankt bernhard, soft coated wheaten terrier, leonberger, springer spaniel, basset hound och rottweiler. Ärftliga komponenter misstänks inom vissa raser (Oberbauer *et al.*, 2006; Klein *et al.*, 2010; Van Lanen & Sande, 2014). Sjukdomen drabbar båda könen, är vanligare hos tikar (Feldman & Nelson, 2004; Hanson *et al.*, 2016), men könsfördelningen varierar mellan raserna. Till exempel så har storpudlar jämn könsfördelning (Hanson *et al.*, 2016). Vanligen drabbas hundarna när de är runt 4 till 5 år gamla, men sjukdomsdebut kan ske i alla åldrar (Bath & Hill, 1978; Klein *et al.*, 2010).

Binjurebarksinsufficiens hos människa

Hos människa förekommer binjurebarksinsufficiens hos båda könen, men är vanligare hos kvinnor. Sjukdomen ses mycket sällan hos barn utan uppkommer oftast i medelåldern, sekundär oftast något senare än primär (Arlt & Allolio, 2003; Bensing *et al.*, 2016). Sjukdomstecknen är, liksom hos hund, oftast ospecifika och vaga men även människor kan få akut kollaps. Diagnosen är i många fall svårt att fastställa. Några vanligt förekommande symtom är anorexi, viktnedgång, trötthet, hypotension, kräkning och hyperpigmentering, men även olika former av led och muskelsmärter, svaghet, yrsel, aptitlöshet och saltbegär förekommer (Nieman & Chanco Turner, 2006; Charmandari *et al.*, 2014; Bensing *et al.*, 2016).

Diagnostisering och behandling

Binjurebarksinsufficiens är en svårdiagnostiserad sjukdom då symtomen ofta kan påminna om tecken på andra betydligt vanligare sjukdomar (Peterson *et al.*, 1996). Det test som vanligen genomförs för att diagnostisera binjurebarksinsufficiens är ACTH-stimuleringstest, som utvärderar binjurebarkens förmåga att producera kortisol före och efter intravenös eller intramuskulär injektion av syntetiskt ACTH (Klein & Peterson, 2010). Hos en frisk hund ökar kortisolnivån efter ACTH stimulering medan hos en hund med binjurebarksinsufficiens blir förändringen mycket liten (Rijnberk & Kooistra, 2010). Det går inte att skilja på primär och sekundär binjurebarksinsufficiens med ett ACTH-stimuleringstest (Feldman & Nelson, 2004). För att göra det krävs det att man mäter ACTH koncentrationen i blodet.

Binjurebarksinsufficiens är en allvarlig sjukdom. Om den inte behandlas kan den leda till döden, men vid rätt behandling är prognosen god (Melian & Peterson, 1996; Nieman & Chanco Turner, 2006). Behandlingen är livslång och innebär medicinering med mineralkortikoider och glukokortikoider. Vid akuta tillstånd krävs även vätsketerapi och intravenös medicinering till dess att hunden kan äta tabletter (Klein & Peterson, 2010).

Muskuloskeletala yttringar hos människa

Ungefär 6 till 13% av människor som drabbats av binjurebarksinsufficiens får olika varianter av muskuloskeletala symtom. Det kan vara symtom som muskelsmärter (myalgi), ledsmärter eller ryggsmärter (Nieman & Chanco Turner, 2006; Charmandari *et al.*, 2014; Bensing *et al.*, 2016). I ett flertal olika fallrapporter om binjurebarksinsufficiens beskrivs olika varianter av muskuloskeletala symtom hos människa. En man i 60-års åldern med sekundär binjurebarksinsufficiens hade diffus myalgi och ledsmärter i händer, axlar, armbågar, höfter och knän. Det fanns inga tecken på artrit (Hoshino *et al.*, 2011). En annan man i 20-års åldern visade liknande symtom med muskelsvaghet, myalgi och ledsmärter. Han hade även svårt att räta ut sina ben (Shapiro *et al.*, 1988). Myalgi har även rapporterats hos en kvinna i 40-års åldern med Addisons sjukdom där symtomen kom och gick några gånger i veckan (Calabrese

& White, 1979). I ett flertal fall av binjurebarksinsufficiens har även svårigheter att räta ut leder på grund av låsningar, så kallade flexionskontrakturer rapporterats. I vissa fall är diagnosen binjurebarksinsufficiens svår att fastställa. Tre patienter i övre medelåldern hade flexionskontrakturer i knä, höft och fingrar, ryggsmärtor och dem hade problem att gå. I alla tre fall hade symtomen pågått i 2 till 3 år innan diagnosen blev fastställd (Odagaki *et al.*, 2003; Sathi *et al.*, 2009). Muskelkrampor kan också förekomma som symptom på binjurebarksinsufficiens vilket har rapporterats hos en ung pojke med Addisons sjukdom (Benvenga *et al.*, 2001). I många av fallen har patienterna även upplevt smärta. Redan på 1930 talet kom det rapporter om smärtor i ben och muskler i samband med Addisons sjukdom (Calabrese & White, 1979).

Vid flexionskontrakturer hos människa har symtomen försvunnit med behandling med glukokortikoider (Odagaki *et al.*, 2003; Harbuz *et al.*, 2010). Enligt en studie kunde flexionskontrakturer inte botas med behandling med endast mineralkortikoider (Kinoshita *et al.*, 2010). Ju tidigare symtomet upptäcks desto bättre då flexionskontrakturerna släpper snabbare vid tidig behandling (Blandford *et al.*, 1985; Harbuz *et al.*, 2010). Hos vissa patienter försvann de muskuloskeletala symtomen helt, hos andra delvis (Blandford *et al.*, 1985; Sathi *et al.*, 2009). Muskuloskeletala symptom som myalgi och ledsmärtor har behandlats med antingen glukokortikoider eller en kombination av glukokortikoider och mineralkortikoider med bra resultat (Odagaki *et al.*, 2003; Sathi *et al.*, 2009). Hos hund har endast två fall beskrivits och där löstes kramperna genom behandling med mineralkortikoider (Saito *et al.*, 2002).

Diagnostik

Vid undersökningar av patienter med muskuloskeletala symptom är det ofta svårt att fastställa orsaken till smärtorna. I ett flertal fall har inga kliniska, laboratoriska eller radiologiska tecken på ledsjukdom hittats trots att patienten haft symptom på ledsjukdom (Blandford *et al.*, 1985). Hos en patient syntes ingen artrit trots att patienten hade led och muskelsmärter (Sathi *et al.*, 2009). Hos en patient med liknande symptom syntes inga förändringar vid röntgen av knä och höft (Odagaki *et al.*, 2003). Muskelbiopsi har använts i flera fall med varierande resultat. Ibland hittades inga förändringar utan proven såg normala ut (Mor *et al.*, 1987; Odagaki *et al.*, 2003; Harbuz *et al.*, 2010). I ett fall syntes ett något minskat antal typ 1 fibrer och i ett annat fall atrofi av typ två fibrer. Någon inflammatorisk infiltration, granulomatös förändring eller vaskulit kunde inte ses. (Kinoshita *et al.*, 2010; Hoshino *et al.*, 2011). Elektromyografi har genomförts på ett flertal patienter med varierande resultat. Hos några patienter syns inga förändringar som avviker från det normala (Mor *et al.*, 1987; Shapiro *et al.*, 1988) medan vissa andra undersökningar har visat muskulära förändringar med spontan fibrillering (Hoshino *et al.*, 2011). Resultaten är mycket varierande och ospecifika mellan olika fall, troligen ökar sannolikheten att hitta förändringar om de muskuloskeletala symtomen funnits under en längre tid (Hoshino *et al.*, 2011).

Orsaker till muskuloskeletala yttringar

Förr misstänktes förkortade senor och fascia som en orsak till flexionskontrakturer. Senare upptäcktes det att en endokrin sjukdom kunde ligga bakom symtomen (Harbuz *et al.*, 2010). De bakomliggande mekanismerna för muskuloskeletala symptom är fortfarande inte klarlagd år 2011 (Hoshino *et al.*, 2011). Men det finns hypoteser om vad som kan ligga bakom symtomen. I flera olika artiklar finns det en teori om att brist på mineralkortikoider, glukokortikoider eller

både och kan ligga bakom muskuloskeletala symtom vid binjurebarksinsufficiens (Mor *et al.*, 1987; Odagaki *et al.*, 2003; Harbuz *et al.*, 2010; Hoshino *et al.*, 2011). Glukokortikoider är viktiga för många funktioner i kroppen, bland annat för metaboliska funktioner i muskler (Odagaki *et al.*, 2003). Även hyponatremi kan vara inblandad i uppkomsten av flexionskontrakturer. Dock finns inget samband mellan ofrivilliga muskelkontraktioner i samband med hyponatremi (Harbuz *et al.*, 2010). De neuromuskulära symtomen varierar mycket mellan olika individer. Det kan bero på att det finns en stor polymorfism för glukokortikoidreceptorgener vilket kan förklara den stora variationen av symtomen och dess frekvens (Kinoshita *et al.*, 2010).

Muskuloskeletala yttringar hos hund

Kliniska tecken kan vara mycket vaga hos hundar med binjurebarksinsufficiens. De vanligt förekommande tecknen på binjurebarksinsufficiens kan i många fall misstas som tecken på andra sjukdomar, tex. njursjukdom, neurologisk sjukdom eller sjukdom i digestionskanalen (Lennon *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2007). Det är sällan muskuloskeletala yttringar som muskelkramper beskrivs i litteraturen (Saito *et al.*, 2002). Det vanligast förekommande rapporterade kliniska tecknet med koppling till smärta är buksmärtor, vilket har rapporterats i ett par artiklar. I ett av fallen visade det sig vid obduktion att en hund hade ett magsår i magsäckens curvatura minor (Lifton *et al.*, 1996; Melian & Peterson, 1996; Thompson *et al.*, 2007). När det gäller yttringar kopplade till muskulatur är svaghet relativt vanligt förekommande. I en studie på 48 hundar rapporterades det att 71% av hundarna uppvisade svaghet. I en annan studie på 225 hundar var antalet något högre, 76,4 % (Schaer & Chen, 1983; Melian & Peterson, 1996; Peterson *et al.*, 1996). I en annan studie var dock prevalensen så låg som 3% med generell svaghet (Haviland *et al.*, 2016). Svaghet kan dock ha flera andra orsaker, alltså behöver sjukdomstecknet inte ha en muskuloskeletal bakgrund, till exempel svaghet på grund av uttorkning (Klein & Peterson, 2010). I ett rapporterat fall hos en welsh corgi tik visade sig muskeldarrningar och efter ett par dagar kunde hunden inte stå upp (Bath & Hill, 1978). Den mest utförliga rapporten om muskuloskeletala yttringar hos hund i samband med binjurebarksinsufficiens handlar om två pudlar med kramper. Båda hundarna hade haft kramper under 3–4 månader. Den ena hunden fick plötsliga kramper i ett framben som varade i ett par sekunder upp till en minut. Benet sträcktes ut och var stelt och hunden kunde inte stödja på benet. Den andra hunden fick liknande kramper i det ena eller båda frambenen. Kramperna kunde pågå i några sekunder till några minuter och hunden visade tydliga tecken på smärta. Hos båda hundarna kunde kramperna, som kom och gick i perioder, förekomma både i rörelse och i vila (Saito *et al.*, 2002). I en annan studie på Nova Scotia Duck Tolling Retriever rapporterades två ägare att deras hundar visade tecken på muskuloskeletal smärta (Hughes *et al.*, 2007). Ledproblem i form av höftsmärtor har också rapporterats, men utsträckningen av symtomet är okänt (Lifton *et al.*, 1996).

Tabell 1. Förekomsten av muskuloskeletala yttringar hos hundar med binjurebarkinsufficiens i litteraturen

Referens	n	Nämns smärta?	Antal med smärta	Muskuloskeletala yttringar					Övrig smärta**
				muskelkramp	ledsmärta	muskelatrofi	muskelsmärta		
(Hadlow, 1953)	3	nej							
(Morales & Nielsen, 1970)	2	ja	1						1
(Bath & Hill, 1978)	3	nej							
(Rogers <i>et al.</i> , 1981)	3	nej							
(Rakich & Lorenz, 1982)	23	nej							
(Willard <i>et al.</i> , 1982)	37+29	nej							
(Schaer & Chen, 1983)	48	nej							
(Shaker <i>et al.</i> , 1988)	10	nej							
(Lifton <i>et al.</i> , 1996)	18	ja	8		Ja*	4			4
(Melian & Peterson, 1996)	42	ja	9						9
(Peterson <i>et al.</i> , 1996)	225	nej							
(Sadek & Schaer, 1996)	14	nej							
(Saito <i>et al.</i> , 2002)	2	ja	2	2				1	
(Hughes <i>et al.</i> , 2007)	25	ja	2					2	
(Thompson <i>et al.</i> , 2007)	46	ja	9						9
(Haviland <i>et al.</i> , 2016)	63	nej							

*Inget antal anges

** buksmärta, ospecificerad smärta

Vid klinisk undersökning av den ena pudeln uppstod kramper ett antal gånger. När benet var utsträckt kunde det inte böjas manuellt. Musklerna var hårda och muskelryckningar kunde kännas. Muskelkontraktioner kunde inte induceras genom att knacka på musklerna, så kallad perkussion, och hunden verkade normal mellan anfallen. Inga avvikelser hittades vid röntgen, neurologisk eller ortopedisk undersökning. Båda hundarna hade andra kliniska sjukdomstecken som kräkningar, slöhet, polyuri och polydypsi. Vid laboratoriska undersökningar kunde bland annat hyponatremi, hyperkalemi, hypokloremi påvisas (Saito *et al.*, 2002).

Orsaker till muskuloskeletal yttringar

Muskuloskeletal smärta kan förekomma som ett kliniskt tecken på flera olika sjukdomar och orsakerna är ganska oklara (Saito *et al.*, 2002). Muskelryckningar och svaghet kan delvis bero på sekundär hyperkalemi (LeCouteur *et al.*, 1989). Muskelkramper kan ha sitt ursprung i motorneuronen, men andra anser att det är nerver nära muskelfibrerna som ökar effekten i motorneuronen. På människa har kopplingen mellan muskelkramper och motorneuron kunnat visas på elektromyografi, men tyvärr utfördes ingen sådan på de sjuka hundarna. Hypokloremi kan eventuellt öka risken för kramper genom att bristen ökar muskelns membranpotential vilket gör det lättare för aktionspotentialen att utlösas. En ökning av kalium minskar muskelns vilopotential vilket ger liknande effekter på muskelns retningströskel. Andra misstänkta orsaker kan vara elektrolytrubbningar, rubbad vätskebalans och saltbrist vilket har visat sig kunna ge muskelkramper hos människa. Brist på glukokortikoider och mineralokortikoider kan också vara en möjlig orsak då det är en följd av binjurebarksinsufficiens. De båda pudlarnas sjukdomstecken försvann vid behandling med mineralokortikoider vilket tyder på att brist på det kan ha påverkat förekomsten av kramperna (Saito *et al.*, 2002).

DISKUSSION

Binjurebarksinsufficiens förekommer på både hund och människa och hos människa får ca 6 till 13% muskuloskeletala symtom som myalgi eller ledsmärter (Charmandari *et al.*, 2014). Denna litteraturstudie har undersökt hur vanligt det är med muskuloskeletala yttringar hos hundar med binjurebarksinsufficiens och endast ett fåtal fall har återfunnits i litteraturen.

Hos hund är rapporterna om muskuloskeletala yttringar mycket få. I den här studien återfanns den första rapporten om muskuloskeletala sjukdomstecken i slutet av 1990-talet (Lifton *et al.*, 1996). På människa kom första rapporten på 1930-talet enligt Calabrese & White 1979. Det innebär att muskuloskeletala yttringar vid binjurebarksinsufficiens rapporterades nästan 70 år tidigare hos människa (Calabrese & White, 1979).

En orsak till att rapporterna om muskuloskeletala yttringar hos hund är väldigt få kan bero på att en hund inte kan uttrycka smärta med ord som vi människor kan, och därmed uppmärksammas inte tecknen på samma sätt vid klinisk undersökning. Många hundar är även bra på att dölja smärta (Bateson & Klopfer, 1992; Epstein *et al.*, 2015). Då de muskuloskeletala symtomen som människor med sjukdomen beskriver är ledsmärta, ryggsmärta och muskelsmärta. Symtomen kan vara både diffusa och väldigt varierande vilket gör dem svåra att upptäcka vid klinisk undersökning, till exempel så är det inte säkert att de yttrar sig som kraftiga reaktion i samband med palpation eller böjning av leder. (Blandford *et al.*, 1985; Sathi *et al.*, 2009). Smärta hos djur kan variera mellan olika individer och kan ge både fysiologiska och beteendemässiga förändringar. För att förbättra den kliniska undersökningen gällande smärta kan så kallade smärtskalor användas. Där görs en bedömning av smärtans intensitet framför allt genom att titta på olika beteendeförändringar som temperament, vokalisering, rörelse, kroppshållning och ansiktsuttryck (Bufalari *et al.*, 2007; Epstein *et al.*, 2015).

En annan orsak kan vara att muskuloskeletala yttringar är ett så pass ovanligt tecken att det inte uppmärksammas vid en klinisk undersökning. Tecknen kan dessutom vara mycket varierande och vaga. Men det kan även bero på att de drabbade hundarna ofta har andra kliniska sjukdomstecken samtidigt, tex viktnedgång, trötthet och kräkningar (Klein *et al.*, 2010), vilket gör att de muskuloskeletala yttringarna kan missas eller ses som bifynd. Att ytterst få studier på hund nämner muskuloskeletala kliniska tecken skulle också kunna bero på att artiklarna haft ett annat fokus.

En tredje orsak kan vara att hundarna med tecken på muskuloskeletala yttringar aldrig kopplas till en endokrin sjukdom utan istället utreds som ortopediska fall. Hos människa finns minst ett fall där de muskuloskeletala yttringarna utretts av en ortoped innan den endokrina bakgrunden upptäcktes (Sathi *et al.*, 2009).

Troligen är muskuloskeletala tecken i samband med binjurebarksinsufficiens hos hund ett underrapporterat kliniskt sjukdomstecken. Flera studier på både hund och människa anser att binjurebarksinsufficiens bör finnas med bland differentialdiagnoserna på hundar eller människor med muskuloskeletala yttringar (Calabrese & White, 1979; Blandford *et al.*, 1985; Saito *et al.*, 2002).

De få rapporter som har beskrivits hos hund nämner höftledssmärta, muskuloskeletal smärta och muskelkramper (Lifton *et al.*, 1996; Saito *et al.*, 2002; Hughes *et al.*, 2007). Endast en

artikel har fokus på muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens. Hos människa har flera olika sjukdomstecken rapporterats, bland annat muskelsmärter, ledsmärter, flexionskontrakturer, ryggsmärter och muskelkramp. Flexionskontrakturer och ledsmärter nämns oftare än muskelkramp där endast ett fall har återfunnits i litteraturen (Benvenega *et al.*, 2001). De muskuloskeletala sjukdomstecken som har setts hos hund liknar vissa av de fall som har rapporterats hos människa. Sjukdomstecken kan variera väldigt mycket hos både hund och människa. Muskuloskeletala yttringar har inte varit kända så länge hos hund vilket kan vara en anledning till att sjukdomstecken som exempelvis flexionskontrakturer och ryggsmärter inte har rapporterats hos hund ännu, men det kan även bero på ovan nämnda anledningar.

Hos hund har flera orsaker till muskuloskeletala yttringar beskrivits. Misstänka orsaker är elektrolytrubbningar, brist på mineralkortikoider eller glukokortikoider, hypokloremi eller ursprung i motorneuron. Det sistnämnda har dock inte kunnat visas hos hund (Saito *et al.*, 2002). I studier på människa är det framför allt bristen på mineralkortikoider och glukokortikoider som misstänks ligga bakom symtomen (Mor *et al.*, 1987; Odagaki *et al.*, 2003; Hoshino *et al.*, 2011). De bakomliggande mekanismerna till muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens är fortfarande inte klarlagda (Hoshino *et al.*, 2011). Vid behandling av sjukdomen hos både hund och människa har glukokortikoider, mineralkortikoider eller en kombination av båda använts. De muskuloskeletala yttringarna har också försvunnit vid behandlingen (Saito *et al.*, 2002; Odagaki *et al.*, 2003; Kinoshita *et al.*, 2010). Det tyder alltså på att bristen på antingen mineralkortikoider, glukokortikoider eller båda kan ligga bakom uppkomsten av muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens.

Felkällor i de olika studierna kan vara att muskuloskeletala yttringar inte anges om studien har ett annat syfte. I de tidigare studierna var troligen muskuloskeletala kliniska tecken hos hund i samband med binjureinsufficiens inte känt. Hur studiepopulationer har valts ut kan också påverka resultaten, till exempel studier på hundar som är släkt eller raser med ökad risk kan ge en högre prevalens för sjukdomen/sjukdomstecken än andra studier där hundarna inte är släkt eller av olika raser (Shaker *et al.*, 1988). Kliniska undersökningar av olika veterinärer kan även ge varierande resultat (Hughes *et al.*, 2007). I många fall var även studiepopulationen relativt liten.

Litteraturstudien begränsades till studier på engelska och svenska. Artiklar på bland annat spanska, polska och ungerska uteslöts (Velasco, 1990; Flicinski *et al.*, 2010; Lipka & Akos). Det kan även finnas fler studier på binjurebarksinsufficiens på hund som inte är med i denna litteraturstudie.

Sammanfattningsvis så visar denna litteraturstudie att rapporterna om muskuloskeletala yttringar i samband med binjurebarksinsufficiens hos hund är mycket få. Det kan vara så att muskuloskeletala sjukdomstecken är ovanliga hos hund, men det kan även vara ett underrapporterat sjukdomstecken. Då både sjukdomen och muskuloskeletala sjukdomstecken är ovanligt förekommande hos hund är det troligt att många kliniker inte är medvetna om den muskuloskeletala sjukdomsbilden. Sjukdomstecknen kan även vara mycket varierande, vaga och svåra att upptäcka i kombination med andra sjukdomstecken. Det gör att muskuloskeletala sjukdomstecknen kan missas eller ses som bifynd i samband med en kliniks undersökning.

Orsakerna till varför de muskuloskeletala sjukdomstecknen uppkommer är även väldigt oklara vilket kan försvåra diagnosen. Ytterligare forskning behövs inom detta område. En ökad medvetenhet om att muskuloskeletala yttringar kan förekomma i samband med binjurebarksinsufficiens och en ökad rapportering av dessa krävs för att ge en bättre bild av förekomsten i samband med binjurebarksinsufficiens hos hund.

REFERENSLISTA

- Arlt, W. & Allolio, B. (2003). Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 361(9372), pp 1881–1893.
- Bateson, P. & Klopfer, P. H. (1992). Assessment of pain in animals. *Animal behaviour - London-bailliere tindall*, 44, pp 13–13.
- Bath, M. L. & Hill, F. W. G. (1978). Adrenocortical insufficiency in the dog. *Australian veterinary journal*, 54(3), pp 128–132.
- Bensing, S., Hulting, A.-L., Husebye, E. S., Kämpe, O. & Løvås, K. (2016). Management of endocrine disease: Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *European Journal of Endocrinology*, 175(3), pp R107–R116.
- Benvenga, S., Rodolico, C., Trimarchi, F., Toscano, A. & Vita, G. (2001). Endocrine evaluation for muscle pain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(8), pp 405–407.
- Blandford, R. L., Samanta, A. K., Burden, A. C. & Rosenthal, F. D. (1985). Muscle contractures associated with glucocorticoid deficiency. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 291(6488), p 127.
- Bufalari, A., Adami, C., Angeli, G. & Short, C. E. (2007). Pain Assessment in Animals. *Veterinary Research Communications*, 31(S1), pp 55–58.
- Calabrese, L. H. & White, C. S. (1979). Musculoskeletal manifestations of Addison's Disease. *Arthritis and Rheumatology*, 22(5), p 558.
- Charmandari, E., Nicolaidis, N. C. & Chrousos, G. P. (2014). Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 383(9935), pp 2152–2167.
- Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlik, J., Petty, M., Robertson, S. & Simpson, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the american animal hospital association*, 51(2), pp 67–84.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3. ed USA: Elsevier.
- Flicinski, J., Prajs, K. & Przepiera-Bedzak, H. (2010). Addison's Disease imitating fibromyalgia. *Ann Acad Med Stetin*, 56(1), pp 70–2.
- Hadlow, W. J. (1953). Adrenal cortical atrophy in the dog - Report of three cases. pp 353–361.
- Hanson, J. M., Tengvall, K., Bonnett, B. N. & Hedhammar, Å. (2016). Naturally Occuring Adrenocortical Insufficiency - An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *Journal of veterinary Internal Medicine*, (30), pp 76–84.
- Harbuz, V., Bihan, H., Salama, J., Reach, G. & Cohen, R. (2010). Flexion contractures possibly reflect the existence of hypocortisolism: two case reports. *Journal of Neurology*, 257(7), pp 1129–1133.
- Haviland, R. L., Toaff-Rosenstein, R. L., Reeves, M. P. & Littman, M. P. (2016). Clinical features of hypoadrenocorticism in soft-coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979–2013). *Canadian Veterinary Journal*, 57, pp 387–394.
- Hoshino, C., Satoh, N., Narita, M., Kikuchi, A. & Inoue, M. (2011). Painful hypoadrenalism. *Case Reports*, 2011(mar24 1), pp bcr0120113735-bcr0120113735.
- Hughes, A. M., Nelson, R. W., Famula, T. R. & Bannasch, D. L. (2007). Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(3), pp 407–412.
- Kinoshita, H., Mizutani, S., Sei, K., Shimizu, M., Yasuda, M., Ohkubo, T., Tomimitsu, H., Kamata, T. & Yakushiji, F. (2010). Musculoskeletal symptoms and neurological investigations in adrenocortical insufficiency: a case report and literature review. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 10(4), pp 281–5.
- Klein, S. C. & Peterson, M. E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part II. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(2), p 179.
- Klein, S. C., Peterson, M. E. & others (2010). Canine hypoadrenocorticism: part I. *Can Vet J*, 51(1), pp 63–69.
- LeCouteur, R. A., Dow, S. W. & Sisson, A. F. (1989). Metabolic and Endocrine Myopathies in dogs and cats. *Seminars in veterinary Medicine and Surgery (small animal)*, 4(2), pp 146–155.

- Lennon, E. M., Boyle, T. E., Hutchins, R. G., Friedenthal, A., Correa, M. T., Bissett, S. A., Moses, L. S., Papich, M. G. & Birkenheuer, A. J. (2007). Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(3), pp 413–416.
- Lifton, S. J., King, L. G. & Zerbe, C. A. (1996). Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 19 cases (1986–1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(12), pp 2076–2081.
- Lipka, Z. & Akos, M. Frequent clinical signs, rare diagnosis: Addison's disease in dogs. Case report. *Magyar allatorvosok lapja*, 131(2), pp 86–90.
- Melian, C. & Peterson, M. E. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *Journal of small animal practice*, 37(6), pp 268–275.
- Mor, F., Green, P. & Wysenbeek, A. J. . (1987). Myopathy in Addisons-disease. *Annals of the Rheumatic Disease*, 46(1), pp 81–83.
- Morales, G. A. & Nielsen, S. W. (1970). Canine adrenocortical atrophy: review of litterature and a report of two cases. *Journal of small animal practice*, (11), pp 257–263.
- Nieman, L. K. & Chanco Turner, M. L. (2006). Addison's disease. *Clinics in Dermatology*, 24(4), pp 276–280.
- Oberbauer, A. M., Bell, J. S., Belanger, J. M. & Famula, T. R. (2006). Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC veterinary research*, 2(1), p 15.
- Odagaki, T., Noguchi, Y. & Fukui, T. (2003). Flexion contractures of the legs as the initial manifestation of adrenocortical insufficiency. *Internal Medicine*, 41(8), pp 710–713.
- Peterson, M. E., Kintzer, P. P. & Kass, P. H. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1007–1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(1), pp 85–91.
- Rakich, P. M. & Lorenz, M. D. (1982). Clinical signs and Laboratory abnormalities in 23 dogs with spontaneous hypoadrenocorticism. *Journal of the American Hospital Association*, 20, pp 647–649.
- Rijnberk, A. & Kooistra, H. S. (2010). *Clinical endocrinology of Dogs and Cats*. 2. ed Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft.
- Rogers, W., Straus, J. & Chew, D. (1981). Atypical Hypoadrenocorticism in Three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179(2), pp 155–158.
- Sadek, D. & Schaer, M. (1996). Atypical Addison's Disease in the Dog: A Retrospective Survey of 14 Cases. *Journal of the American Hospital Association*, 32(2), pp 159–163.
- Saito, M., Olby, N. J., Obledo, L. & Gookin, J. L. (2002). Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *Journal of the American Hospital Association*, 38(5), pp 437–443.
- Sathi, N., Makkuni, D., Mitchell, W. S., Swinson, D. & Chattopadhyay, C. (2009). Musculoskeletal aspects of hypoadrenalism: just a load of aches and pains? *Clinical Rheumatology*, 28(6), pp 631–638.
- Schaer, M. & Chen, C. L. (1983). A clinical survey of 48 dogs with Adrenocortical Hypofunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 19(4), pp 443–453.
- Shaker, E., Hurvitz, A. & Peterson, M. E. (1988). Hypoadrenocorticism in a family of Standard Poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(8), pp 1091–1092.
- Shapiro, M. S., Trebich, C., Shilo, L. & Shenkman, L. (1988). Myalgias and muscle contractures as the presenting signs of Addison's disease. *Postgraduate medical journal*, 64(749), pp 222–223.
- Thompson, A. L., Scott-Moncrieff, J. C. & Anderson, J. D. (2007). Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(8), pp 1190–1194.
- Van Lanen, K. & Sande, A. (2014). Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(4), pp 88–95.
- Velasco, P. F. (1990). Muscle contractures and cramp in addison's disease: is their pathogenesis known? *Medicina clinica*, 95(8), p 319.

Willard, M. D., Schall, W. D., McCaw, D. E. & Nachreiner, R. F. (1982). Canine Hypoadrenocorticism: Report of 37 Cases and Review of 39 Previously Reported Cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180(1), pp 59–62.