

# Orsaker till trombocytopeni hos hund

*en retrospektiv studie av 123 fall*

**Åsa Tomaszewski**

**Handledare: Bernt Jones**  
**Avdelningen för bilddiagnostik och klinisk kemi**



## **SUMMARY**

### **Causes of thrombocytopenia in dogs – a retrospective study of 123 cases**

The purpose of this retrospective case study was to determine which diseases are associated with thrombocytopenia in Swedish dogs. Records of 123 dogs with thrombocytopenia were evaluated. The most common cause was neoplasia-associated thrombocytopenia (32%). The largest proportion within this group was unspecified neoplasia. The second most common cause was infectious or inflammatory disease (26%). The most common diagnosis within this category was Ehrlichiosis. The third largest category was comprised of immunemediated diseases (15%). These were followed by non-inflammatory diseases (12%), depression of the bone marrow or anemia (6%), drug-induced thrombocytopenia or toxicity (5%), DIC (2%) and miscellaneous causes (2%).

## **SAMMANFATTNING**

Syftet med denna retrospektiva fallstudie var att undersöka vilka sjukdomar som ses i samband med trombocytopeni hos svenska hundar. I studien ingick 123 hundar med trombocytopeni. Den vanligaste förekommande diagnosen hos hundar med trombocytopeni var neoplasi (32%). Den största gruppen inom denna diagnosgrupp utgjordes av ej närmare specificerade neoplasier. Näst vanligaste orsaken var infektiösa eller inflammatoriska tillstånd (26%). I denna grupp var det ehrlichios som var den vanligaste diagnosen. Den tredje största gruppen i storleksordning var immunologiska tillstånd (15%). Därefter följde icke-inflammatoriska tillstånd (12%), benmärgdepression eller anemi (6%), läkemedelsinducerad trombocytopeni eller toxicitet (5%) och hundar med DIC (2%) respektive oklar diagnos (2%)

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>Inledning</b>	<b>5</b>
Trombocytopeni	5
Trombocyter	5
Trombocytopeni	6
Nedsatt produktion	7
Ökad förbrukning och destruktion	7
Distribution av trombocyterna	8
<b>Material och metoder</b>	<b>8</b>
Material	8
Gruppindelning	9
Statistisk bearbetning	10
<b>Resultat</b>	<b>11</b>
Diagnoser som ses i samband med trombocytopeni	11
Fördelningen av antal trombocyter i respektive diagnosgrupp	15
<b>Diskussion</b>	<b>16</b>
Författarens tack	18
<b>Referenser</b>	<b>19</b>

## **INLEDNING**

Trombocytopeni avser ett tillstånd där antalet cirkulerande trombocyter i blodet är sänkt. Detta kan bero på nedsatt produktion, ökad förbrukning, patologisk destruktion, kraftigt förkortad livslängd eller ändrad fördelning av trombocyterna. En mängd olika sjukdomstillstånd kan vara orsaken. Hos hund ses trombocytopeni enligt litteraturen framför allt i samband med infektiösa sjukdomar, immunmedierad trombocytopeni (IMT), neoplasier, benmärgsskada och disseminerad intravasal koagulation (DIC). Den inbördes rangordningen mellan dessa tillstånd skiljer sig åt i olika studier. I litteraturen nämns ofta IMT som bakomliggande orsak till kraftig trombocytopeni  $<10 \times 10^9/L$ . För övriga sjukdomstillstånd verkar det inte finnas några liknande ungefärliga gränsvärden. Syftet med denna studie var att genom en retrospektiv journalstudie undersöka vilka sjukdomar som är associerade med trombocytopeni under de förhållanden som gäller i Sverige. I samband med detta även försöka fastställa om det finns några skillnader i grad av trombocytopeni mellan de olika tillstånden.

### **Trombocytopoes**

Trombocyter bildas genom avknoppning från megakaryocyter som differentieras från stamceller i benmärgen (Jain, 1993). Megakaryocyterna återfinns även extramedullärt i t ex mjälte, lever, njurar, hjärta och lungor. Mot slutet av megakaryocyternas mognadsfas genomväxes de av rörformiga invaginationer som delar upp cytoplasman i ett stort antal fragment. Dessa fragment, trombocyterna, är var och en omgivna av ett cellmembran (Ganrot et al, 1997). Totalt bildas 1500-3000 trombocyter per megakaryocyt. Megakaryocytopoesen och därmed trombocytopoesen stimuleras av trombopoetin, ett hormon som syntetiseras kontinuerligt i lever och njurar. Genom receptorer på ytan av megakaryocyterna och trombocyterna regleras de cirkulerande nivåerna av trombopoetin. Enligt nya rön kan trombopoetin eventuellt uppreglera sina egna receptorer vid ökat behov (Wendling, 1999).

### **Trombocyter**

Trombocyterna är små diskoida blodceller med en diameter av 2-4  $\mu\text{m}$ . De saknar cellkärna utom hos kräldjur och fåglar. Trombocyterna innehåller granula av tre typer, sekretoriska,  $\alpha$ -granula och lysosomer. Innehållet i granula frisätts via ett kanalikulärt system när trombocyterna aktiveras för hemostas (Ganrot et al, 1997). Trombocyterna hos hund har normalt en överlevnadstid i cirkulationen på 8-12 dygn innan de elimineras av fagocyterande celler i mjälte och lever. Normalt finns tre fjärdedelar av trombocyterna i cirkulationen och resterande i mjälten (Mackin, 1995). Trombocyterna spelar en central roll i hemostasen och den viktigaste funktionen är att förhindra blödning vid defekter i blodkärlens väggar. Detta görs genom att de bildar aggregat på platsen för skadan i endotelcellslagret.

Tillsammans med blodkärlens reflektoriska konstriktion vid skada, utgör trombocyterna på så sätt den primära hemostasen (Ganrot et al, 1997).

Trombocytopoesen upprätthåller en högre nivå av cirkulerande trombocyter än vad som krävs för normal hemostas. Normala trombocytvärden för hund uppges enligt Jain's Essentials of Veterinary Hematology vara 200-500 x 10<sup>9</sup>/L. Institutionen för klinisk kemi, SLU anger ett referensvärde som är 150-450 x 10<sup>9</sup>/L. Med en normal trombocytfunktion uppkommer ej risk för spontana blödningar förrän antalet understiger 50 x 10<sup>9</sup>/L och oftast ej förrän nivån är under 30 x 10<sup>9</sup>/L (Mackin, 1995).

## **Trombocytopeni**

Enkelt uttryckt beror trombocytopeni på att trombocyterna försvinner fortare från cirkulationen än benmärgen kan eller hinner ersätta. I olika sjukdomstillstånd beror detta oftast på flera mekanismer som samverkar. Vid en virusinfektion t ex, kan trombocyterna aggregera eller förstöras av viruset, eller destrueras via antigen-antikroppskomplex. Samtidigt som infektionen kan påverka megakaryocyterna i benmärgen och på så vis orsaka minskad produktion av trombocyterna (Feldman, 1983).

Ett antal olika studier har utförts som syftar till att rangordna sjukdomstillstånden som är associerade med trombocytopeni. I en epidemiologisk studie gjord vid veterinärhögskolan i North Carolina, USA, som omfattade 987 hundar med trombocytopeni visade det sig att 23% av hundarna led av ett infektiöst eller inflammatoriskt tillstånd (Grindem et al, 1991). Trombocytopeni i samband med neoplasi iaktogs hos 13% av hundarna och hos 5% diagnosticerades IMT. Resterande 59% hade andra orsaker. Studien visade även att de hundar som diagnosticerades med IMT, hade signifikant lägre trombocytantal än övriga, med ett medelvärde på 36,8 ± 50,3 x 10<sup>9</sup>/L.

Vid veterinärhögskolan i Texas, USA, gjordes en retrospektiv studie på 62 hundar med trombocytopeni. I denna studie hade 26 hundar (41,9%) trombocytopeni på grund av ehrlichios (Cockburn et al, 1986). Av dessa 26 hade 8 hundar även andra sjukdomar. DIC diagnosticerades hos 35,5% och hos 9,7% såg man en nedsättning i benmärgsproduktionen i samband med lymfosarkom. Trombocytopeni i samband med immunologiska tillstånd såg man hos 8,1% av hundarna och 4,8% hade andra orsaker.

Enligt en studie som utförts i samarbete mellan veterinärhögskolorna i Kansas och Washington, USA, är trombocytopeni det vanligaste förvärvade tillståndet som påverkar hemostasen hos hundar (Lewis et al, 1996). Av alla hundar som skrevs in för vård, hade 5% trombocytopeni, och av dessa diagnosticerades IMT hos 3-18%. Den relativt stora variationen förklaras delvis med att olika regioner har skillnader i smittryck, syftande framför allt på sjukdomar som orsakas av rickettsier och dirofilaria, som i sin tur kan orsaka sekundär IMT.

Trombocytopenier kan, efter patogenesen, indelas i tre huvudgrupper, nedsatt produktion, ökad förbrukning eller destruktion och förändrad distribution.

### **Nedsatt produktion**

Trombocytopeni på grund av nedsatt produktion kan orsakas av behandling med cytostatika (Wyatt et al, 2002) och vid viss läkemedelsbehandling som kan inverka toxiskt på megakaryocyterna. Störningar av benmärgsproduktionen kan även orsakas av neoplasier (Ganrot et al, 1997). Vid de flesta benmärgsskador som ger trombocytopeni är oftast fler cellinjer än megakaryocyternas påverkade. Exempel på tillstånd som kan medföra multipel cytopeni eller pancytopeni är primära hematologiska benmärgsneoplasier, sekundära metastaserande neoplasier, myelofibros, men även virala eller bakteriella infektioner. Om endast en cellinje, möjligtvis även två, bicytopeni, är påverkad kan det indikera en immunmedierad eller läkemedelsinducerad patogenes (Feldman et al, 1988).

### **Ökad förbrukning och destruktion**

Selektiv destruktion av trombocyterna är oftast immunmedierad, såsom vid IMT, medan kraftigt ökad förbrukning ses vid DIC. Andra orsaker till ökad förbrukning av trombocyter kan vara farmaka, immunologiska sjukdomar, neoplasier och infektioner (Feldman et al, 1988).

### ***IMT***

Enligt litteraturen är IMT en relativt vanlig orsak till felaktig primär hemostas hos hund. Vid immunologiskt betingad trombocytopeni sker en antikropps bildning mot antigen på trombocytens yta, vilket leder till fagocytos av trombocytan. Den kraftigt ökade förbrukningen innebär att trombocyternas livslängd kortas avsevärt. Från normal livslängd på 8-12 dygn, kan de i grava fall ha en överlevnad på ett dygn. Benmärgen försöker kompensera och kan öka sin produktion 5 gånger, medan destruktionen kan öka till 10 gånger normal hastighet. Sjukdomen kan delas upp i primär eller sekundär IMT. Primär IMT är en spontan autoimmun sjukdom, medan sekundär IMT kan initieras av en mängd orsaker, till exempel farmaka, vaccination, underliggande inflammation, infektion, annan immunologisk sjukdom eller neoplasi (Machin, 1995). Exempel på farmaka som kan utlösa en immunologisk trombocytopeni är heparin, furosemid, gentamycin och sulfonamider (Jain, 1993). Alla farmaka kan dock potentiellt vara en utlösande faktor. Läkemedelsinducerad IMT uppkommer i de flesta fall vid terapi som pågått under längre tid (Lewis et al, 1996). Sekundär IMT försvinner oftast när den bakomliggande orsaken åtgärdas (Machin, 1995).

## **DIC**

En ökad förbrukning av trombocyter ses främst vid DIC som kan förekomma i en lågaktiv form, t ex vid metastaserande cancerformer vilket ger en begränsad aktivering av koagulationssystemet med måttlig trombocytopeni utan blödningsymtom. Den fulminanta formen ses efter mer uttalad, ofta generell vävnadsskada eller vid svåra infektioner. Denna form brukar ge en kraftigare trombocytopeni och ökad blödningsbenägenhet. Vid större kirurgiska ingrepp ses ofta en fysiologisk övergående måttlig trombocytopeni dagarna efter traumat (Ganrot et al, 1999).

### ***Trombocytopeni vid tumörsjukdomar***

Trombocytopeni i samband med neoplasi är relativt vanligt, och då framför allt vid lymfoproliferativa neoplasier och hemangiosarkom. Orsaken till detta är utbredd eller lokal konsumtion av trombocyterna, anhopning i mjälten, benmärgsdepression pga. kemoterapi eller strålning, och immunmedierad trombocytdestruktion (Lewis, 1996).

### **Distribution av trombocyterna**

Ändrad fördelning av trombocyterna kan ses vid patologiska förändringar i mjälten eller levern. Sådana förändringar kan medföra att trombocyterna anhopas vilket leder till en snedfördelning mellan cirkulerande trombocyter och de som befinner sig i respektive organ. Trombocytopenin är sällan påtaglig eller ens märkbar vid klinisk undersökning, men kan medföra problem om andra sjukdomar såsom hepatomegali eller autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) förekommer samtidigt (Feldman et al, 1998).

## **MATERIAL OCH METODER**

### **Material**

Från databasen på Institutionen för klinisk kemi valdes hundar ut som provtagits vid Institutionen för kirurgi och medicin (KM), smådjur, KC, under perioden 2000-01-01—2004-09-06. Sökning gjordes efter hundar som hade trombocytopeni definierad som  $B-Tpk < 100 \times 10^9/L$ . Av de 213 journaler som stämde in på detta kriterium valdes 140 hundar ut randomiserat. Journalnummer hos KM, smådjur för de olika fallen identifierades från databasen. Journalerna sammanställdes utifrån diagnos och grad av trombocytopeni. På ett flertal av hundarna hade mer än ett blodprov som visade trombocytopeni tagits vid samma behandlingstillfälle. I denna studie användes endast det initiala provet. Diagnoserna delades in i större grupper med undergrupper.

Av de ursprungliga 140 journalerna som valdes ut gick 5 inte att hitta och 11 fick uteslutas eftersom diagnos och relevanta undersökningar som kunde leda till diagnos saknades. Av de 6 hundar av rasen Cavalier King Charles Spaniel som



ingick i journalurvalet utslöts en. Särskild hänsyn fick tas vid bedömning av hundar av denna ras eftersom de har en hög frekvens av en idiopatisk, asymptomatisk trombocytopeni som nedärvs enkelt autosomalt recessivt (Selin, 2001). Trombocytvärden hos drabbade hundar ligger ofta mellan 30-90 x 10<sup>9</sup>/L, utan att de uppvisar några kliniska tecken förbundna med trombocytopeni. Den hund som utslöts hade ett trombocytvärde på 75 x 10<sup>9</sup>/L. Diagnosen var oklar och hunden uppvisade inte kliniska tecken på trombocytopeni. Bedömningen gjordes att den lindriga trombocytopenin kunde antas bero på rasens ärftliga sjukdom. De övriga 5 hundarna av denna ras var samtliga drabbade av tillstånd som kan orsaka trombocytopeni. Detta arbete bygger därmed på en retrospektiv studie av 123 journaler.

### **Gruppindelning**

De undersökta fallen delades in i 8 grupper. I görligaste mån kategoriserades dessa grupper efter de tre huvudgrupper som nämnts tidigare, det vill säga nedsatt produktion, ökad förbrukning eller destruktion och förändrad distribution. Nedan presenteras de 8 grupperna och övergripande inklusionskriterier.

#### ***Benmärgsdepression eller anemi.***

Cytologiskt utlåtande från Institutionen för klinisk kemi baserat på benmärgsaspirat inklusive kliniska symtom. Trombocytopenin orsakades i dessa fall av nedsatt produktion.

#### ***DIC***

Kliniska symtom och relevanta undersökningar.

#### ***Neoplasi***

Cytologisk eller histologisk diagnos respektive påvisande av nybildning med hjälp av radiologi inklusive kliniska symtom. De hundar som behandlades för sin tumorsjukdom inkluderades i studien endast ifall blodprov tagits innan första behandlingstillfället med cytostatika.

#### ***Infektiösa och inflammatoriska tillstånd***

Adekvat undersökning för att bekräfta diagnosen. Undantag gjordes för de hundar utan diagnos som hade kliniska symtom på infektion med feber och som tillfrisknade efter behandling med antibiotika.

### ***Läkemedelsinducerad trombocytopeni respektive toxicitet***

Kliniska symtom och en bakgrund som innehöll uppgifter om läkemedelsintag eller att hunden utsatts för någon form utav toxin.

### ***Oklar diagnos***

Hundar med trombocytopeni som trots oklar diagnos ansågs vara relevanta för studien

I ovan nämnda grupper orsakas trombocytopeni främst genom en ökad förbrukning av trombocyterna.

### ***Immunologiska tillstånd***

Att en hund med trombocytopeni visar indikationer på ökad trombocytopeni och inga tecken på flera rubbningar av hemostasen, detta i samband med svar på terapi och/eller positiv ANA-titer. Sekundär IMT är oftast en diagnos baserad på uteslutning, varför behandlande veterinärs diagnosmisstanke har gällt som diagnos. Denna grupp karaktäriseras av ökad destruktion av trombocyterna.

### ***Icke-inflammatoriska tillstånd***

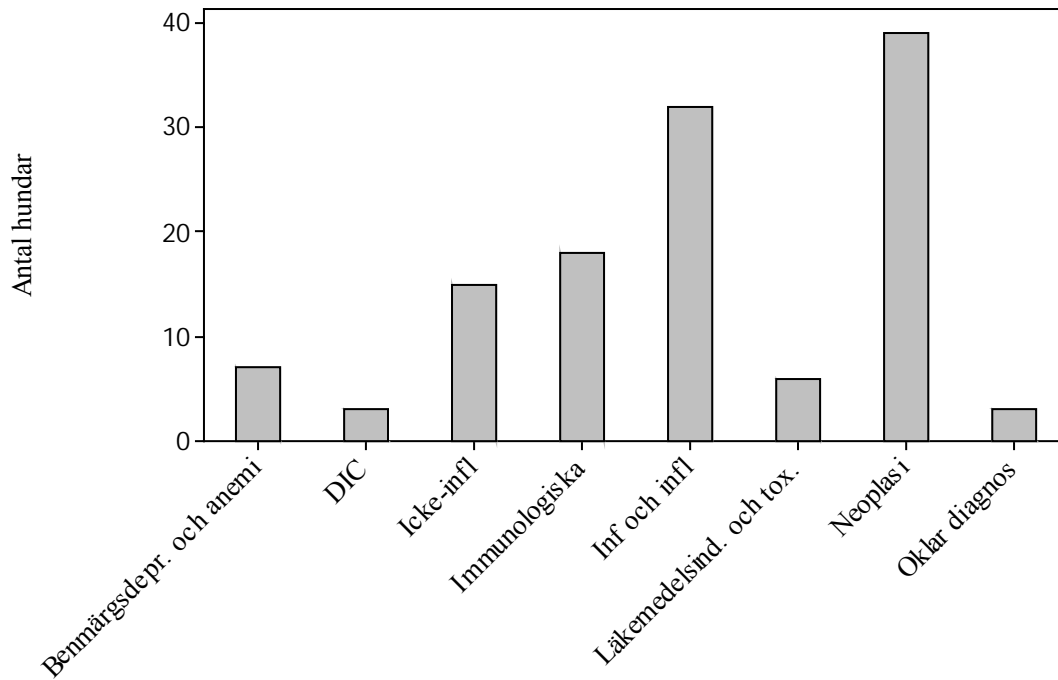
De undersökningar som krävs för att bekräfta respektive diagnos. Denna grupp är så heterogen att den som helhet inte kan klassificeras under någondera av de tre huvudgrupperna.

### **Statistisk bearbetning**

För den statistiska bearbetningen av resultaten har datorprogrammet MINITAB Release 14 använts. Inom de olika grupperna har beräkningar utförts avseende antal trombocyter för att undersöka ifall det existerar något tydligt gränsvärde för respektive grupp. Utifrån medelvärdet räknades standardavvikelsen ut som mått på variationen i antal trombocyter inom grupperna. Första, andra och tredje kvartilen (Q1, Q2 och Q3) beräknades och därmed även kvartilavståndet ( $Q3 - Q1 = IQR$ ) vilket gav ett mått på spridningen av trombocytantalet inom respektive grupp.

## RESULTAT

### Diagnoser som ses i samband med trombocytopeni



Figur 1. Fördelningen av de studerade 123 fallen i diagnosgrupper

Neoplasia var den vanligaste förekommande diagnosen vid trombocytopeni med 39 hundar (32%) i denna grupp. Mer ingående uppdelning av neoplasier ses i Tabell 1. Den största gruppen, som innehöll 10 hundar, utgjordes av ej närmare specificerad neoplasia där histologisk eller cytologisk diagnos saknades. Av dessa var 8 diagnostiserade med hjälp av kliniska symtom i kombination med ultraljud och/eller röntgen. Enligt utlåtande från röntgen och/eller ultraljud fanns nybildningar i levern eller i mjälten, i två av fallen i både lever och mjälte. En av hundarna hade även en blödning från nybildningen i mjälten. I flera av dessa fall kan hemangiosarkom misstänkas. De hänförs dock till denna undergrupp i avsaknad av cytologisk provtagning. De resterande två hundarna hade kliniska tecken som indikerade neoplasia. Behandlande veterinär har angivit "neoplasimisstänke" som diagnos i ett av fallen, och "troligen benmärgsmalignitet" i det andra. I båda fallen var djurägarna ej intresserade av vidare undersökning, behandling eller obduktion. De vanligaste specifika diagnoserna var malignt lymfom och leukemi med 9 hundar i vardera gruppen. Därefter följer hemangiosarkom med 4 hundar. De återstående hundarna i denna grupp diagnostiserades med osteosarkom, mastocytom, malign systemisk

histiocytos, akut lymfoblastisk anemi, tumor mammae, metastaserande carcinom och disseminerat anaplastiskt carcinom hos vardera en hund.

*Tabell 1. Specifika diagnoser för de 39 hundarna med neoplasi och trombocytopeni*

Diagnos	Antal hundar
Malignt lymfom	9
Akut blastcellsleukemi	2
Akut lymfocytär leukemi	4
Leukemi	3
Osteosarkom	1
Hemangiosarkom	4
Mastocytom	1
Malign systemisk histiocytos	1
Akut lymfoblastisk anemi	1
Tumour mammae	1
Disseminerat anaplastiskt carcinom	1
Metastaserande carcinom	1
Neoplasi av okänd typ	10

Den näst vanligaste orsaken till trombocytopeni var infektiösa och inflammatoriska tillstånd med 32 hundar (26%). En mer ingående uppdelning ses i tabell 2. Inom denna grupp var ehrlichios den vanligaste diagnosen. Tio hundar hade antikroppstitrar mot ehrlichia och ett flertal av dessa hade även inklusionskroppar. Övriga vektorburna infektioner var borrelios, som drabbade två hundar och en hund importerad från Spanien diagnosticerades ha leichmanios. Pyometra och feber utan fastställd orsak sågs hos 4 hundar vardera. Samtliga hundar i gruppen feber utan fastställd orsak tillfrisknade efter antibiotikabehandling. I gruppen övriga infektiösa och inflammatoriska tillstånd ingår cystit, retention av foster, HCC, pankreatit, nekrotiserande gingivit, myokardit och endokardit med grampositiva kocker funna i hjärtpålagringar hos en avlivad hund

Tabell 2. Undergrupper till de 32 hundarna med infektiösa eller inflammatoriska tillstånd och trombocytopeni

Diagnos	Antal hundar
Ehrlichios	10
Övriga vektorburna	3
Pyometra	4
Feber utan fastställd orsak	4
Pneumoni	2
Främmande kropp	2
Övriga	7

Tredje grupp i storleksordning var immunologiska tillstånd. Här ingick 18 (15%) hundar. Av dessa var 6 hundar diagnostiserade med IMT, 6 hundar hade AIHA och 6 hundar misstänktes ha IMT och /eller AIHA. Två av de 6 som misstänktes ha IMT och /eller AIHA hade dessutom borrelios.

I gruppen icke-inflammatoriska tillstånd ingick 15 hundar (12%). Se Tabell 3 för uppdelning i diagnoser.

Tabell 3. Undergrupper till de 15 hundarna med icke inflammatoriska tillstånd och trombocytopeni

Diagnos	Antal hundar
Kronisk njursjukdom	3
Grav njursvikt	2
Porta-cava shunt + njursjukdom	1
Juvenil progressiv nephropati/ Renal dysplasi	1
Nedsatt leverfunktion/ej närmare specificerad leversjukdom	4
Jaktödem	1
Dilaterad cardiomyopati (DCM)	1
Blödning levern - trauma	1
Kroniskt ulcus	1

I gruppen med benmärgsdepression eller anemi ingick 7 (6%) hundar. Av dessa diagnostiserades 3 ha benmärgsdepression och 4 anemi. För samtliga hundar i gruppen var orsakerna till tillstånden okända.

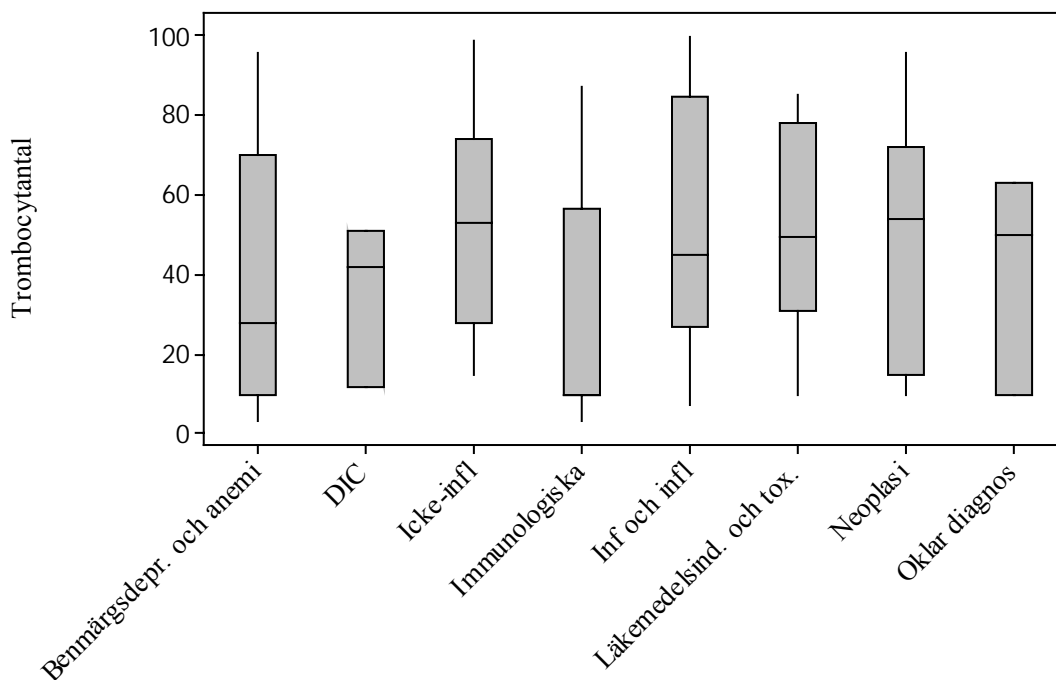
Två av hundarna i gruppen läkemedelsinducerad trombocytopeni eller toxicitet misstänktes drabbats av trombocytopeni pga. farmaka. En av dem hade behandlats med NSAID-preparatet Zubrin (tepoxalin) under lång tid. Enligt läkemedelsbiverkningsrapporten för 2003 (Tjälve, 2004) kan NSAID-preparat ge ett flertal biverkningar såsom gastrointestinala ulcerationer och erosioner, njurskador, leverskador och blödningar. Blödningar kan ses då aggregationen av trombocyterna påverkas genom att den COX-1 -beroende bildningen av tromboxan A<sub>2</sub> hämmas. Den andra hunden drabbades indirekt av läkemedelsinducerad trombocytopeni. Den led av kortisoninducerad hepatos som medförde hemolytisk gastrit.

De övriga fyra hundarna i gruppen hade utsatts för toxiner. Tre av dem blev algförgiftade. Två av hundarna var av rasen Cavalier King Charles Spaniel och var kullbröder. Den av de två som hade badat under en längre period hade en kraftigare trombocytopeni,  $38 \times 10^9/L$ , och sämre allmäntillstånd, än den som endast badat en kort stund,  $57 \times 10^9/L$ . Eftersom trombocytopenin stod i rimlig relation till mängd toxiner som hundarna utsatts för, torde det låga trombocytantalet bero på förgiftningen snarare än rasens idiopatiska trombocytopeni. Den fjärde blev biten av en huggorm. Toxinet medförde skador på lever och hjärta och gav en lindrig trombocytopeni.

Tre (2%) hundar drabbades av DIC. Två av dessa utvecklade DIC pga. neoplasier. En hund fick DIC pga. glomerulonefrit.

I gruppen som benämns oklar diagnos hade tre hundar (2%) trombocytopeni på grund av blödningar av oklar patogenes. En hund hade hemolytisk gastrit och tillfrisknade utan behandling. Den andra hunden hade grav trombocytopeni,  $<10 \times 10^9/L$  med blödningar från vulva och tarm. Djurägaren valde att avliva hunden utan vidare utredning då den var gammal och hade nedsatt allmäntillstånd. Det är dock troligt att denna hund led av IMT. Den tredje hunden opererades för perinealbräck och drabbades av hematom vid provtagning och relativt rikliga blödningar från såret efter operationen. Orsaken till detta utredes utan resultat. Provtagning visade att hunden hade förlängd P-APT-tid. Vidare provtagning avseende von Willebrands sjukdom var negativt. Förlängd P-APT-tid kan ses vid brist på faktorer i den inre grenen. I det här fallet kan detta ha orsakats av DIC som kan uppkomma postoperativt, då hunden förefaller ha tillfrisknat efter blodtransfusion.

## Fördelningen av antal trombocyter inom respektive diagnosgrupp



Figur 2. Fördelning av antal trombocyter hos de 123 hundarna inom respektive diagnos. (Linjen för andra kvartilen sammanfaller med linjen för första kvartilen i boxen som illustrerar immunologiska tillstånd.)

Gruppen med immunologiska tillstånd uppvisade lägst trombocytvärden, med en median på  $10 \times 10^9/L$ . Spridningen i trombocytantal, illustrerad i Tabell 4 under rubriken IQR, är dock inom samtliga grupper stor och relativt likartad. Detsamma gäller standardavvikelsen i förhållande till medelvärdet. Därmed är skillnaderna i grad av trombocytopeni i jämförelse mellan de olika grupperna ej av diagnostiskt värde.

Tabell 4. Medelvärde inklusive standardavvikelse (SD) och medianen (andra kvartilen, Q2) inklusive kvartilavståndet (IQR) för antalet trombocyter inom respektive diagnosgrupp.

Diagnos	Medel	SD	Q2	IQR
Benmärgsdepression	36	35	28	60
DIC	35	20	42	41
Icke-inflammatoriska	55	26	52	40
Immunologiska	30	29	10	47
Infektiösa o inflam.	52	29	45	57
Läkemedelsinduc.	51	27	50	47
Neoplasi	45	28	54	57
Oklar diagnos	41	28	50	53

## DISKUSSION

Den diagnos som oftast förknippas med trombocytopeni är immunmedierad trombocytopeni (IMT) och i viss mån andra immunmedierade tillstånd. I denna studie befanns 15% av de 123 hundarna som ingick vara diagnostiserade med immunmedierade tillstånd. Den vanligaste diagnosen vid trombocytopeni visade sig vara neoplasi, denna grupp innehöll 32% av hundarna. Den näst största gruppen i storleksordning var infektiösa och inflammatoriska tillstånd med 26%. Icke-inflammatoriska tillstånd var den fjärde gruppen i storleksordning och inbegrepp 12% av hundarna. I gruppen benmärgsdepression eller anemi ingick 6% och i gruppen läkemedelsinducerad trombocytopeni eller toxicitet 5%. Grupperna DIC respektive oklar diagnos omfattade 2% var.

De relativt stora skillnaderna mellan resultaten i denna studie och de tre nordamerikanska studier som nämnts tidigare kan till stor del bero på kriterierna för indelningen i diagnosgrupper. Delvis kan det även förklaras med skillnader i metoder för diagnosticering. Den epidemiologiska studie som utfördes vid veterinärhögskolan i North Carolina visade att infektiösa och inflammatoriska tillstånd var den vanligaste orsaken till trombocytopeni (Grindem et al, 1991). I denna grupp hamnade 23% av hundarna, medan neoplasi var den näst vanligaste diagnosen med 13%. Kriterier för att hamna i den första gruppen var påvisat infektionsagens alternativt relevanta undersökningar för att diagnosticera pågående inflammation. I min studie införlivades i motsvarande grupp även de hundar som hade feber utan fastställd orsak och som tillfrisknade vid behandling med antibiotika.

För att inkluderas i neoplasigruppen i studien från både North Carolina och Texas krävdes cytopatologisk eller histopatologisk diagnos. Det var något lägre andel av hundarna, 9,7%, som hade trombocytopeni i samband med neoplasi i studien från Texas jämfört med den från North Carolina. I studien från North Carolina



exkluderades hundar som behandlades med cytostatika eftersom sådan behandling i sig kan ge trombocytopeni. Dessa placerades istället i gruppen övrigt (59%). I åtta av de journaler som studerats vid KM, smådjur, Ultuna, ställdes diagnos avseende neoplas medelst radiologisk undersökning i kombination med kliniska symtom. De hundar som behandlades med cytostatika inkluderades i neoplasigruppen eftersom det fanns blodprov från tiden innan behandlingen påbörjades.

I studien från North Carolina placerades en stor grupp hundar, 59%, i en övrig grupp. Denna grupp inkluderade bland annat trauma, akut blödning, läkemedelsinducerad trombocytopeni, koagulationssjukdomar, trombocyt-aggregering, DIC utan känd orsak och patienter som stod under cytostatikabehandling. I planeringen av denna studie gjordes bedömningen att en liknade grupp ej är intressant, trots att det vore enklare ur ett komparativt perspektiv, men ej för att åskådliggöra vilka sjukdomar som ses i samband med trombocytopeni.

Undersökningen som utfördes vid veterinärhögskolan i Texas visade delvis relativt avvikande resultat jämfört med såväl studien från North Carolina, som från denna fallstudie. Av 62 hundar hade 41,9% trombocytopeni på grund av ehrlichios (Cockburn et al, 1986). Detta resultat från Texas är ej helt jämförbart med denna fallstudie och svenska förhållanden som innebar att 8% av hundarna led av trombocytopeni på grund av ehrlichios. Hundarna i undersökningen utförd i Texas var kroniskt infekterade med *Ehrlichia canis*. Granulocytär ehrlichios, som är den variant som förekommer i Sverige och ehrlichios orsakad av *E. canis* ger i det akuta skedet likartade hematologiska förändringar med bland annat anemi, trombocytopeni och lymfopeni (Lilliehöök et al, 1998). *E. canis* verkar dock ge kvarstående benmärgsdepression även sedan den akuta fasen klingat av. Orsakerna till de stora skillnaderna som visats i dessa studier kan jag enbart spekulera kring. En anledning kan vara skillnader i djurhållning mellan Sverige och Texas. Det är möjligt att hundarna hålls mer som arbetshundar eller gårdshundar än som sällskapshundar vilket kan medföra att sjukdomar inte uppmärksammas snabbt och i så hög utsträckning. Denna teori stärks i någon mån av att en tredjedel av hundarna som var infekterade av *E. canis* dessutom hade andra parasitsjukdomar. Vanligast förekommande var infektion med *dirofilaria*. Det är även troligt att smittrycket är större i Texas.

I studien från Texas diagnosticerades 35,5% ha DIC. Det vanligaste fyndet hos hundarna som ingick i denna grupp var infektion med *dirofilaria*. Denna parasit har påvisats hos hund i Sverige men den är fortfarande ovanlig. Hundarna hade diagnosticerats med hjälp av koagulationstester, kliniska symtom, övriga blodparametrar och histopatologi, på likartat sätt som i denna undersökning.

Enligt den studie som utförts på veterinärhögskolorna i Kansas och Washington har 3-18% av alla hundar med trombocytopeni IMT. Undersökningarna från North Carolina och Texas korrelerar väl med detta intervall och så gör även denna studie, även om resultatet är något högre, 15% för denna studie jämfört med 5% respektive 8,1%. Kriterierna för att ingå i gruppen är likartade i samtliga studier,

med ett mindre undantag för den som utförts vid högskolan i North Carolina som ej använder uteslutningsmetoden som diagnostiskt hjälpmedel.

I denna studie har jämförelse gjorts med undersökningar och litteratur som främst kommer från Nordamerika. I den amerikanska litteratur som använts för referenser definieras trombocytopeni som B-TPK  $<200 \times 10^9/L$ , i undersökningen från högskolan i Texas som  $<175 \times 10^9/L$ . I denna fallstudie definieras trombocytopeni något snävare som  $<100 \times 10^9/L$ . Referensvärden för trombocyter ligger generellt lägre i Sverige och representerar möjligtvis på så sätt en tydligare korrelation mellan kliniska symtom och trombocytvärde. Dessa skillnader i definitionen av trombocytopeni påverkar naturligtvis möjligheten att jämföra resultaten. Som exempel kan nämnas att medelvärdet och standardavvikelsen för trombocytopeni på grund av neoplas i studien från North Carolina var  $124 \pm 52 \times 10^9/L$ . Detta att jämföra med  $45 \pm 28 \times 10^9/L$  i denna studie. Den vidare nordamerikanska definitionen innebär att en större mängd hundar faller inom ramen, vilket i sin tur gör den stora andelen hundar som hamnade i neoplasigruppen i denna undersökning desto mer anmärkningsvärt. Troligtvis är det många faktorer som detta kan bero på. Skillnader i miljö, djurhållning och veterinärvård mellan Skandinavien kontra Nordamerika torde vara några. En mer konkret förklaring kan till viss del vara att en stor del av hundarna hamnade i andra grupper i de nordamerikanska studierna. Behandling av tumörsjukdomar hos våra husdjur är fortfarande relativt ovanligt i Sverige, medan det i Nordamerika är vanligt förekommande. De hundar som behandlades med cytostatika inkluderades inte i neoplasigruppen. Ytterligare förklaring kan vara att i de nordamerikanska studierna har hundar utan cytologisk diagnos placerats i andra grupper. Det är därför rimligt att anta att en större andel hundar med trombocytopeni i dessa studier hade någon form av tumörsjukdom.

### **Författarens tack**

Jag vill först och främst tacka min handledare Bernt Jones för hans visa handledning. Ett stort tack vill jag även ge till Patrik Öhagen som faktiskt lyckats göra statistik begripligt men framför allt för att han introducerade Minitab till mig och därmed räddade mig från Excel. Jag vill även tacka ”flickorna i receptionen” för de många och trevliga timmar jag spenderat i deras sällskap under journalstudierna.

## LITTERATURFÖRTECKNING

Cockburn, C. & Troy, G. C. 1986. A Retrospective Study of Sixty-Two Cases of Thrombocytopenia in the Dog. *The Southwest Vet.* 37(2), 133-141.

Feldman, B. F., Thomason K.J. & Jain N.C. 1988. Quantitative Platelet Disorders. *Vet Clin of N Amer Small Anim Pract.* 18(1), 35-49.

Feldman, F. 1983. Differential Diagnosis in Thrombocytopenia. *Calif Vet.* 37(10), 8-10.

Ganrot, P. O. Grubb, A. & Stenflo, J. 1997. Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. Studentlitteratur. pp 271-272.

Grindem, C. G., Breitschwerdt, E. B. & Corbett, W. T. 1991. Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: A report on 987 cases. *Vet. Clin. Pathol.*, 20(38), 38-43.

Institutionen för Klinisk kemi, Klinikcentrum, SLU, Uppsala.

Jain N. C. 1993. Essentials of Veterinary Hematology. Lea & Febiger. pp 105-132.

Lewis, D. C. & Meyers, K. M. 1996. Canine Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Vet Intern Med.* 10(4), 207-218.

Lilliehöök, I., Egenvall, A. & Tvedten, H. W. 1998. Hematology in Dogs Experimentally Infected with a Swedish Granulocytic *Ehrlichia* Species. *Vet Clin Path.* 27(4), 116-122.

Mackin, A. 1995. Canine immune-mediated thrombocytopenia. *Compend Cont Educ Pract Vet.* 17(3), 53-362.

Selin, A. 2001. Trombocytopeni hos Cavalier King Charles Spaniel - En ärftlighetsstudie. Fördjupningsarbete, Ultuna, SLU.

Tjälve, H. 2004. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2003, del 2. *Svensk Vet Tidn.* 14(56), 17-25.

Wendling, F. 1999. Trombopoietin: its role in early hematopoiesis to platelet production. *Haematologica.* 84, 158-166.

Wyatt, K. M. & Wyatt, G. L. 2002. Evaluation of manual technique for detection of neutropenia and thrombocytopenia in dogs receiving chemotherapy. *JAVMA*, 12(15), 1805-1807.

