

# Hypoadrenokorticism hos storpudel

**Åsa Stafström**

**Handledare: Inger Lilliehöök**  
**Inst. för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap**

**Bitr. handledare: Helene Hamlin**  
**Inst. för kirurgi och medicin smådjur**

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Summary .....	1
Sammanfattning .....	1
Litteraturoversikt .....	3
Etiologi.....	3
Binjurebarkens funktion .....	3
Hypoadrenokorticism hos hund .....	4
Signalement .....	4
Symtombild och kliniska fynd.....	4
Elektrolytrubbningar och störningar i vätskebalans .....	5
Förändringar i leukocyter och erythrocyter .....	6
Övriga laboratoriefynd.....	6
Diagnos .....	6
Retrospektiv studie av hypoadrenokorticism hos storpudlar .....	8
Material och metod .....	8
Journalstudie .....	8
Analysmetoder, kliniker.....	8
Databasstudie .....	9
Resultat .....	10
Sjukdomsincidens för hypoadrenokorticism och andra endokrina sjukdomar hos hund enligt Försäkringsbolaget Agrias försäkringsdatabas .....	10
57 storpudlar med hypoadrenokorticism i Agrias försäkringsdatabas.....	11
Signalement .....	11
Retrospektiv fallstudie av 22 storpudlar med hypoadrenokorticism .....	12
Signalement .....	12
Symtom.....	12
Kliniska fynd.....	13
Diagnos .....	15
Diskussion.....	16
Tack .....	18
Litteraturförteckning.....	19

## **SUMMARY**

Hypoadrenocorticism (Addison's disease) results from insufficient production of glucocorticoid and mineralcorticoid hormones from the adrenal glands. The disease is often difficult to diagnose in an early stage because of the multitude of associated vague clinical signs. The standard poodle is one breed presupposed to be at higher risk of developing the disease. The purpose of this study was to give a review of canine hypoadrenocorticism as described in literature, and to characterise Addison's disease in a population of standard poodles in Sweden. Statistics on incidenceproportions by breed for hypoadrenocorticism from the database of the Swedish insurance company Agria are presented. Data on 57 standard poodles with hypoadrenocorticism were also collected from Agria and summarized. Medical records of 22 standard poodles diagnosed with hypoadrenocorticism from four different animal hospitals were analysed. Signs of the disease in the history, clinical findings and clinical pathology at the time of diagnosis were summarized. According to the statistics from Agria the standard poodle has a higher risk to fall ill with hypoadrenocorticism than other breeds. Average incidenceproportion for hypoadrenocorticism over a seven-year period was 0.42 % for the standard poodle, in comparison to 0.03 % for all breeds. Gender distribution was equally divided in both the Agria- and the retrospective case-study. Age at the time of diagnosis was slightly lower in the retrospective case-study compared to what is described in literature. The findings in this study suggests that standard poodles have a higher risk of developing hypoadrenocorticism. Signalment, symptoms and clinical findings in the retrospective case study corresponds relatively well to what is described in literature. There is, however, a slight difference in gender distribution and occurrence of some symptoms.

## **SAMMANFATTNING**

Hypoadrenokorticism eller Addisons sjukdom beror på otillräcklig produktion av glukokortikoida och mineralkortikoida hormoner från binjurarna. Det är en sjukdom som kan vara svår att upptäcka tidigt på grund av många olika och diffusa symtom. Storpudeln är en ras med förmodat högre risk att drabbas av sjukdomen. Syftet med studien var att göra en litteraturstudie av sjukdomen hypoadrenokorticism hos hund, samt att beskriva sjukdomen hos en grupp storpudlar i Sverige. Från Försäkringsbolaget Agrias försäkringsdatabas presenteras statistik över incidensmått per ras för hypoadrenokorticism. Från Försäkringsbolaget Agrias databas har även uppgifter om 57 storpudlar med diagnosen hypoadrenokorticism insamlats och sammanställts. Journaluppgifter om 22 storpudlar med hypoadrenokorticism har insamlats från fyra olika djursjukhus. Därifrån har symtom enligt anamnes, kliniska fynd och klinisk patologi vid tidpunkten för diagnos sammanställts. Enligt statistik från Försäkringsbolaget Agrias databas är risken att insjukna i hypoadrenokorticism högre för storpudeln än för andra raser i Sverige. Genomsnittlig sjukdomsincidens under en sjuårsperiod var 0.42 % för storpudeln, att jämföras med 0.03 % för alla raser tillsammans. Könsfördelningen var jämn i både Agriastudien och journalstudien. Ålder vid diagnosställande var något lägre i journalstudien än vad som är beskrivet i litteraturen. Fynden i denna studie talar för en ökad risk för storpudeln

att insjukna i sjukdomen hypoadrenokorticism. Signalement, symtom och kliniska fynd från journalstudien stämmer i det stora hela överens med vad som beskrivs i litteraturen. Dock ses en viss skillnad vad gäller könsfördelning samt förekomsten av vissa symtom.

## LITTERATURÖVERSIKT

Thomas Addison var den första som beskrev sjukdomen hos människa som ett syndrom associerat till nedsatt funktion hos binjurarna (1855). Vid den tiden fanns ingen behandling att tillgå och den som utvecklade sjukdomen avled. Binjurebarksinsufficiens hos hund rapporterades för första gången 1953 och hos katt på 1980-talet (Feldman, 1996).

### *Etiologi*

Hypoadrenokorticism är en sjukdom som uppträder när mer än 90 % av cellerna i binjurebarken förlorat sin funktion, med glukokortikoid- och/eller mineralkortikoidbrist som följd (Nelson, 2003). Sjukdomen indelas i primär och sekundär hypoadrenokorticism där primär hypoadrenokorticism är vanligast och beror på bristande sekretion av både mineralkortikoida och glukokortikoida hormoner från binjurarna (Feldman, 1996). Immunmedierad destruktion är den vanligaste orsaken till nedbrytning av binjurebarken hos människor och troligen också hos hund (Schaer et al., 1986 & Melián et al., 1996). Andra och mer ovanliga orsaker till nedbrytning av binjurebarken är granulomatösa sjukdomar, tuberkulos, hemorragisk infarkt (sekundärt till trauma, warfarinförgiftning eller andra koagulopatier), tumörmetastaser, amyloidos, trauma samt iatrogena orsaker (Tyrell et al., 1991). Mindre vanligt är att sjukdomen beror på nedsatt funktion i hypothalamus-hypofysaxeln, så kallad sekundär hypoadrenokorticism. Detta resulterar i minskad sekretion av ACTH (adrenokorticotrop hormon) från hypofysen, vilket i sin tur kan orsaka binjurebarksatrofi och minskad sekretion av glukokortikoider. Minskad ACTH-sekretion kan orsakas av tumörsjukdom, inflammation eller trauma i centrala nervsystemet eller abrupt avslutande av långvarig behandling med kortikosteroider (Podell, 1990).

### *Binjurebarkens funktion*

Binjuren består av bark och märg. Barken indelas i tre lager: zona glomerulosa, zona fasciculata och zona retikularis vilka alla är hormonproducerande. De hormoner som produceras i binjurebarken är mineralkortikoider, glukokortikoider och androgener. Mineralkortikoider, framförallt aldosteron syntetiseras och utsöndras från zona glomerulosa. Aldosteronets funktion är att reglera natrium, kalium och vattenhomeostas framför allt genom att i renala tubuli främja natrium, klorid och vattenreabsorption samt kaliumexkretion (Sjaastad, 2003). Utsöndring av aldosteron regleras av renin-angiotensinsystemet som svar på minskad genomblödning i njurarna. Ökade nivåer av aldosteron i plasma leder till natriumretention vilket i sin tur leder till ökad extracellulär vätskenivå (blodvolym), ökad renal genomblödning och slutligen hämning av reninfrisättning (Genuth, 1999). Aldosteronsekretion kan även regleras genom kaliumkoncentrationen i blodet, oberoende av renin-angiotensinsystemet. Således har kalium en direkt stimulerande effekt på binjurebarkens produktion av aldosteron. Denna stimulerande effekt verkar dock inte vara lika signifikant som betydelsen av njurarnas genomblödning. Aldosteronsekretion stimuleras även av ACTH, men detta hormon har ingen reglerande effekt utan verkar mer ”tillåtande” (Feldman, 1996). Glukokortikoider syntetiseras och utsöndras framför allt i binjurebarkens zona fasciculata och påverkar i princip alla vävnader i kroppen. Bland effekterna märks stimulering av glukoneogenes och glykogenes i lever och muskulatur, hämning av glukosupptag och glukosanvändning i perifera vävnader, ökning av

protein och fettnedbrytning, stimulering av hematopoes, hämning av inflammatoriska reaktioner, upprätthållande av normalt blodtryck och motverkande av effekter av stress (Genuth, 1999). Glukokortikoidsekretion regleras av hypothalamus-hypofysaxeln via negativ feed-back. CRH (corticotropin releasing hormone) syntetiseras i hypothalamus och stimulerar frisättning av ACTH från hypofysen som i sin tur stimulerar syntes och sekretion av glukokortikoider från binjurarna. Det främsta stimulit för ökad ACTH-utsöndring är låga plasmanivåer av kortisol på grund av nedbrytning/metabolism vilket minskar negativ feed-back och tillåter frisättning av CRH. En annan stimulerande faktor är stress (Feldman, 1996). Androgener syntetiseras och utsöndras i zona reticularis. Betydelsen av dessa androgener som utsöndras i binjurebarken är ej klarlagd och bristande sekretion orsakar inte några kliniska symtom (Feldman, 1996).

## **Hypoadrenokorticism hos hund**

### *Signalement*

Hypoadrenokorticism drabbar vanligtvis unga till medelålders individer, och åldersintervallet sträcker sig från 2 månader till 14 år med ett medel på cirka 4,5 år. Sjukdomen förekommer oftare hos tikar än hos hanhundar och fördelningen varierar mellan 55-71 % tikar och 39-45 % hanhundar (Feldman, 1996 & Peterson et al., 1996). På humansidan drabbas kvinnor oftare än män av immunmedierade sjukdomar (Nerup, 1974). Detta skulle kunna förklara varför tikar är överrepresenterade i fall av hypoadrenokorticism om autoimmunitet spelar samma roll i patogenesen hos hund som hos människor. Binjurebarksinsufficiens orsakad av autoimmunitet har fastställts hos tre hundar med hypoadrenokorticism (Schaer et al., 1986). När det gäller raspre disposition förekommer olika uppgifter i litteraturen. Storpudel är en ras där ärftlighet föreslås ligga bakom sjukdomen. En storpudelfamilj med en hög prevalens (ca 25 %) för hypoadrenokorticism, vilket talar för en ärftlig faktor, har beskrivits (Shaker et al., 1988). Enligt en annan författare så misstänks ärftlig bakgrund hos både portugisisk vattenspaniel och storpudel (Nelson, 2003). Ytterligare en författare har rapporterat om hypoadrenokorticism hos tre storpudelukllsyskon (Auge, 1985). I de flesta retrospektiva fallstudier har dock flest antal fall setts hos blandraser och andra vanliga raser (Peterson et al., 1996 & Feldman, 1996).

### *Symtombild och kliniska fynd*

Hundar med binjurebarksinsufficiens som kommer till veterinär gör det antingen med progredierande, ofta intermittenta symtom eller i en "Addisonkris". De flesta hundar som kommer in i "kris" har ofta haft lindriga symtom som inte uppmärksammats eller tagits på allvar av ägaren. Ofta har hunden uppvisat symtom i cirka två veckor innan ankomst till klinik (Peterson et al., 1996). Symtom som ofta nämns är anorexi, svaghet/trötthet, kräkning, viktförlust, diarré, skakningar/darrningar, bukömhet, kollaps, polyuri och polydipsi (Peterson et al., 1996 & Podell, 1990). Symtomen som nämns av ägare till hundar som kommer in i kris stämmer ofta överrens med symtom hos hundar med lindrigare sjukdom, skillnaden ligger i graden på symtomen (Podell, 1990). Vid klinisk undersökning ses vanligen något av följande: trötthet/svaghet, nedsatt allmäntillstånd, dehydrering, bradykardi, svag puls, bukömhet och kollaps (Feldman, 1996 & Peterson et al., 1996). Kliniska symtom ses när mer än 90 % av binjurebarksfunktionen gått

förlorad. Destruktionen av binjurebarken sker vanligtvis gradvis och till en början ses symtom endast vid stress-situationer såsom vid kirurgi, infektion, trauma eller till och med psykisk stress. Till en början kan kvarvarande basalsekretion av binjurebarkens hormoner vara tillräcklig för att upprätthålla normala elektrolytnivåer i lugna/normala förhållanden. Vart eftersom destruktionsprocessen fortsätter så kommer hormonsekretionen att bli otillräcklig även i lugna situationer och djuret hamnar i metabolisk "kris" utan föregående stress (Feldman, 1996).

#### *Elektrolyttrubbningar och störningar i vätskebalans*

De klassiska elektrolytförändringarna vid hypoadrenokorticism är hyponatremi, hypokloremi och hyperkalemi. Vid skada på binjurebarken och medföljande brist på aldosteron så blir följden en minskad förmåga till natrium- och kloridsparende samt kaliumexkretion. Förluster av natrium och klorid via mag-tarmkanal och njurar utan kompensation via aldosteron från binjurebarken leder till kraftig minskning av kroppens saltreserv och en samtidigt allvarlig minskning av blodvolymen, eftersom förlusten av natrium och klorid inte kan ske utan samtidig förlust av vatten. Detta leder till hypotension, minskad "cardiac-output" och slutligen minskad genomblödning av njurar och andra vävnader (Feldman, 1996). Natriumnivåer kan hos hypoadrenokortikoida hundar variera från att vara normala till att bli så låga som 106 mmol/L (Feldman, 1996). Ca 80 % av hundarna har natriumvärden under referensintervallet och hypokloremi ses hos ca 40 % (Peterson et al., 1996). Hyperkalemi utvecklas på grund av minskad renal genomblödning vilket i sin tur leder till minskat jonutbyte i njurens distala tubuli. Hyperkalemin kan ytterligare förvärras genom metabolisk acidosis vilket främjar flöde av kaliumjoner från det intracellulära till det extracellulära rummet. Den tydligaste effekten av hyperkalemi är påverkan på hjärtats funktion, där hyperkalemi orsakar minskad excitabilitet i hjärtmuskeln, ökad refraktärsperiod och förlångsammad retledning. Kammarflimmer och hjärtstillestånd sker slutligen när plasmanivåer överstiger 10 mmol/L (Feldman, 1996). Typiska EKG-förändringar vid hyperkalemi är breddade QRS-komplex, förlängt P-R intervall och avsaknad av P-våg (Podell, 1990). Kaliumnivåer kan hos hundar med hypoadrenokorticism variera från att ligga inom referensintervallet till att vara kraftigt förhöjt och orsaka kliniskt tydliga hjärtarytmier. Ca 95 % visar kaliumvärden över referensintervallet (Peterson et al., 1996). Natrium/kalium-kvoten speglar förändringar i elektrolytbalansen och har ofta använts som ett redskap att diagnosticera binjureskador (Nelson, 2003). Hos normala hundar ligger natrium/kaliumkvoten mellan 27:1 och 40:1, medan den hos ca 95 % av hundarna med hypoadrenokorticism ligger under 27, och till och med lägre än 20 (Feldman, 1996 & Peterson et al., 1996). Vid Na/K-kvot < 24 är njur- eller urinvägssjukdom samt gastrointestinal sjukdom den vanligaste orsaken, medan hypoadrenokorticism är den vanligaste orsaken till kvoter < 15 (Pak, 2000 & Roth et al., 1999). Det förekommer olika uppgifter i litteraturen om huruvida orsaken till låg natrium/kalium-kvoten oftare beror på hyperkalemi eller hyponatremi (Roth et al., 1999). De flesta hundar med hypoadrenokorticism uppvisar måttlig till kraftig prerenal azotemi med förhöjt ureavärde. Detta sekundärt till minskad renal genomblödning med minskad glomerulär filtration som följd. Kreatininnivåer är ofta normala eller lindrigt förhöjda och korrelerar inte fullt med den ofta kraftiga höjningen av urea. Urea- och kreatininnivåer normaliseras ofta snabbt efter adekvat rehydrering. Hundar med hypoadrenokorticism har vanligen en minsk-

ning av urindensiteten, <1,030 (95 %). Detta förklaras av en minskad förmåga att koncentrera urinen på grund av den ständiga natriumförlusten som minskar koncentrationsgradienten och därmed hämmar vattenresorptionsförmågan i njur-tubuli. Urindensiteten hos en hund med prerenal azotemi är oftast högre än normalt (>1,030), medan urindensiteten hos hundar med primär njursvikt är inom eller nära isostenuriintervallet (1,008-1,020). Det kan därför vara svårt att skilja hundar med hypoadrenokorticism från hundar med primär njursjukdom (Nelson, 2003).

#### *Förändringar i leukocyter och erythrocyter*

En lindrig icke-regenerativ anemi sekundärt till benmärgsdepression pga hypokortisolism kan ses hos hundar med hypoadrenokorticism. Anemin maskeras dock ofta på grund av en samtidig dehydrering (Feldman, 1996 & Podell, 1990). Totalt leukocytantal kan variera från att vara i det lägre intervallet inom referensområdet till att vara svagt förhöjt. Vid en differentialräkning ses normalt eller lindrigt förhöjt eosinofilantal (mindre vanligt) samt normalt eller förhöjt lymfocytantal (vanligt) (Feldman, 1996 & Podell, 1990). Normalt leukogram hos en sjuk hund bör uppmärksammas eftersom en normal, stressad hund med fungerande binjurebark borde visa ett så kallat stressleukogram med lymfopeni, eosinopeni och neutrofilia pga ökad kortisolsekretion vid stress (Sadek et al, 1996).

#### *Övriga laboratoriefynd*

Hypoglukemi förekommer relativt ofta (hos cirka 35 %) (Melián et al., 1996), och anses bero på minskad glukoneogenes i levern samtidigt som insulinreceptorernas känslighet ökar i avsaknad av kortisol (Rogers et al., 1981). Cirka 30 % uppvisar lindrigt till måttligt förhöjt ALAT (alaninaminotransferas), ASAT (aspartataminotransferas) och ALP (alkaliskt fosfatas) (Feldman, 1996 & Scott-Moncrieff, 2003). Metabolisk acidosis är ett vanligt fynd (78 %) som beror på njurarnas hämmade förmåga att utsöndra vätejoner i kombination med hypotension och minskad perifer cirkulation (Feldman, 1996). Hyperkalcemi är enligt vissa författare relativt vanligt förekommande och ses oftare hos hundar med allvarligare sjukdom (cirka 25-30 %), där graden av hyperkalcemi korrelerar med graden av dehydrering och elektrolytobalans. Minskad utsöndring av kalcium via njurarna till följd av hypokortisolism är den mest troliga orsaken (Feldman, 1996 & Peterson et al., 1982).

#### *Diagnos*

Mätning av plasmakortisolnivåer före och efter stimulering med exogen ACTH är tillförlitligt och räknas som referensmetod för diagnos av hypoadrenokorticism. Naturligt eller syntetiskt ACTH kan användas (Feldman, 1996). Vid administrering av ACTH stimuleras binjurerna att frisätta sitt förråd av kortisol och detta kan sedan mätas i blodet. Blodprov tas före och 1,5 timme efter intramuskulär administrering av ACTH (Synacten®, 1 ml /hund). Hos hundar med hypoadrenokorticism ligger plasmakortisolnivåer mycket lågt både före och efter stimulering (< 30 nmol/L). Vissa kortisonpreparat till exempel prednisolon kan korsreagera med kortisolanalysen och det är därför viktigt att hunden varit fri från prednisolonbehandling de senaste sju dagarna för att ett tillförlitligt test ska kunna utföras (Andersson et al., 2003). Nedbrytningen av de olika zonerna i binjurebarken sker oftast i samma hastighet, varför man ser brist på aldosteron och kortikosteroider samtidigt och i samma grad. Därför kan man indirekt uppskatta



bristen på aldosteron genom att undersöka kapaciteten att svara på ACTH-stimulering med kortisolsekretion. Ett otillräckligt kortisol svar på exogen ACTH-tillförsel hos en hund med normala elektrolytnivåer kan förklaras av långvarig kortisontillförsel eller bristande ACTH-utsöndring (Feldman, 1996). Resultatet av ACTH-stimulering skiljer inte mellan primär och sekundär hypoadrenokorticism. Vid bristande binjurefunktion sekundärt till hypothalamus- eller hypofyssjukdom fungerar fortfarande renin-angiotensinsystemet för upprätt-hållande av elektrolyt-homeostasen i blodet och symtomen beror enbart på en brist på kortisol. På samma sätt fungerar det vid plötsligt avbrytande av långvarig kortisonbehandling, eftersom exogent tillfört kortison hämmar ACTH-sekretion via negativ feed-back och orsakar sekundär binjurebarksatrofi medan zona glomerulosa och aldosteronproduktionen skonas. Trots detta kan dessa hundar vara svåra att skilja kliniskt från hundar med primär hypoadrenokorticism. Hypoadrenokorticism orsakad av den adrenokortikolytiska substansen mitotane (Lysodren®), så kallad iatrogen hypoadrenokorticism, orsakar samma fysiologiska förändringar som vid naturligt uppkommande sjukdom. Däremot utvecklas inte symtom lika snabbt (Feldman, 1996).

## RETROSPEKTIV STUDIE AV HYPOADRENOKORTICISM HOS STORPUDEL

Hypoadrenokorticism hos hund och vad som karakteriserar sjukdomen är väl beskrivet i veterinärmedicinsk litteratur. Sjukdomen som beror på nedsatt förmåga hos binjurarna att syntetisera glukokortikoider och mineralkortikoider orsakas av atrofi eller en förmodat immunmedierad destruktion (Melián et al., 1996 & Schaer et al., 1986). Enligt litteraturen är storpuudel en ras där en ärftlig komponent föreslås ligga som bakgrund till utvecklande av sjukdomen (Auge, 1985 & Nelson, 2003 & Shaker et al., 1988). Denna fallstudie syftade till att studera sjukdomen hypoadrenokorticism hos rasen storpuudel och undersöka huruvida sjukdomen hos denna ras uppvisar några speciella karaktäristika som skiljer sig från vad som är beskrivet för sjukdomen i litteraturen. Signalement, anamnes, kliniska fynd och blodparametrar i samband med diagnostställande har sammanställts och jämförts med vad som beskrivs i litteraturen. Studien syftar även till att utifrån Försäkringsbolaget Agrias databas studera signalement och sjukdomsincidens för storpuudlar med diagnosen hypoadrenokorticism. Även incidensmått för hypoadrenokorticism hos andra raser, samt incidensmått för andra endokrina sjukdomar redovisas.

### Material och metod

#### *Journalstudie*

I fallstudien ingick 22 storpuudlar med hypoadrenokorticism från Institutionen för kirurgi och medicin smådjur, SLU (jan. 1999 tom apr. 2005), Djursjukhuset Albano, Stockholm (jan. 2000 tom aug. 2005), Regiondjursjukhuset Strömsholm, Kolbäck (jan. 2000 tom maj 2005) samt Regiondjursjukhuset Bagarmossen, Stockholm (jan. 2000-01 tom aug. 2005). Sökning gjordes, med hjälp av journaldatasystemet Trofast (Trofast AB, Kolbäck), efter individer av rasen storpuudel med diagnosen Addisons sjukdom (diagnoskod EA231 enligt Svenska djursjukhusföreningen). Ur journalerna har anamnes, kliniska fynd, hematologiska och klinisk-kemiska parametrar i samband med att sjukdomen diagnosticerats sammanställts. Sjukdomen hypoadrenokorticism har i alla förekommande fall diagnosticerats med hjälp av ACTH-stimulering.

#### *Analysmetoder, kliniker*

Natrium (Na), kalium (K), urea, kreatinin (krea), glukos (glu), alkaliskt fosfat (ALP), alaninaminotransferas (ALAT), gallsyror, totalprotein och kalcium (Ca) i serum har analyserats med olika instrument vid de olika klinikerna. Analyserna har utförts med kommersiella reagens enligt standardmetoder för de respektive instrumenten; Konelab 20i, 20XT eller 30 (Thermo Clinical Labsystems Oy, Vantaa, Finland), Kodak Ectachem eller Cobas Mira (Roche Diagnostics, F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland). De hematologiska analyserna har utförts med olika automatiska cellräknare: Cell-dyn 300 eller 3500 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, US), Celltac- $\alpha$  (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) eller Medonic CA 620 (Boule Medical AB, Stockholm). Manuella metoder har använts för vissa trombocyträkningar samt alla differentialräkningar. Kortisolvärden har analyserats med DPC Immulite® (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Då det använts olika analysmetoder vid de olika djursjukhusen och resultaten av analyserna angetts med olika enheter och med olika referensvärden så har sammanställning av resultaten därför oftast angetts

enligt: låga värden/inom referens/höga värden. Natrium/kalium-kvot har räknats ut genom att dividera natriumvärdet med kaliumvärdet. Normalt referensområde för denna kvot anges enligt litteraturen ligga mellan 27-40 (Pak, 2000 & Roth et al., 1999).

#### *Databasstudie*

Samtliga kvitton för veterinärvårdsskador gällande storpudlar med diagnosen hypoadrenokorticism som behandlats av Försäkringsbolaget Agria under åren 1995-2003 identifierades i företagets databas. Här kan även inskickade men ej ersatta kvitton ingå. Sökkriterier var raskod, rasbenämning, kön, födelsedatum, och diagnoskod. Signalement och ålder vid diagnosställande har sammanställts. Från Agrias försäkringsdatabas har årliga incidensproportioner (kumulativa incidenser) för diagnoserna hypoadrenokorticism, hyperadrenokorticism, hypothyroidism och diabetes mellitus samt incidensmått för sjukdomen hypoadrenokorticism hos storpudlar och ett urval av hög- och lågriskraser beräknats utifrån veterinärvårdskvitton från åren 1995-2002. Nämnaren är antal hundar försäkrade i början av året minus 50 % av censurerade (för orsaker ej relaterade till händelser i täljaren). Här redovisas raser med en genomsnittsnämnare på minst 500 hundar. Täljaren innehåller hundar med utvald diagnos för ett visst år. För veterinärvård förekommer hundarna i täljaren en gång per år. Här redovisas ett genomsnitt av åren 1995-2002. Medelincidensen beräknades genom att addera de årliga incidensproportionerna och dividera dessa med antalet år.

## Resultat

### Sjukdomsincidens för hypoadrenokorticism och andra endokrina sjukdomar hos hund enligt Försäkringsbolaget Agrias försäkringsdatabas

Enligt statistik från Försäkringsbolaget Agrias databas är storpudel mer drabbad av hypoadrenokorticism än andra raser i Sverige. Genomsnittligt incidensmått för hypoadrenokorticism hos storpudel under en sjuårsperiod var 0,42 %, vilket kan jämföras med ett genomsnitt på 0,03 % för alla raser sammanräknade (tabell 1 och 2). I tabell 1 redovisas incidensmått per ras för sjukdomen, för ett urval av hög- och lågrisk-raser.

Tabell 1. Genomsnittlig incidensproportion för Addisons sjukdom (per ras) under åren 1995-2002. Hundar veterinärvårdsförsäkrade i Försäkringsbolaget Agria. Raser med ett genomsnittligt antal på mer än 500 skaderapporter för veterinärvård per år redovisas. Täljaren är ett genomsnitt av antal hundar med diagnosen hypoadrenokorticism. Nämnaren är ett genomsnitt av antal veterinärvårdsförsäkrade hundar.

Ras	Genomsnittlig täljare	Genomsnittlig nämnare	Genomsnittlig incidens Addison
Storpudel	56	1618	0,42
Bearded collie	28	1948	0,18
Riesenschnauzer	7	574	0,11
Cairnterrier	20	2847	0,09
Engelsk cockerspaniel	23	3275	0,09
Blandras	8	8314	0,01
Bordercollie	3	1006	0,01
Tax, sträv- och korthårig	6	5384	0,01
Schäfer	7	7953	0,01

För att ge en bild av incidensen av hypoadrenokorticism hos hund i Sverige i jämförelse med andra endokrina sjukdomar redovisas genomsnittlig incidensproportion per diagnos enligt Försäkringsbolaget Agrias försäkringsdatabas. Incidensen för hypoadrenokorticism hos hund var i jämförelse med incidensen för andra endokrina sjukdomar låg. Incidensen var mer än dubbelt så hög för hyperadrenokorticism (Cushing) och diabetes mellitus, och fyra gånger högre för hypothyroidism. Se tabell 2.

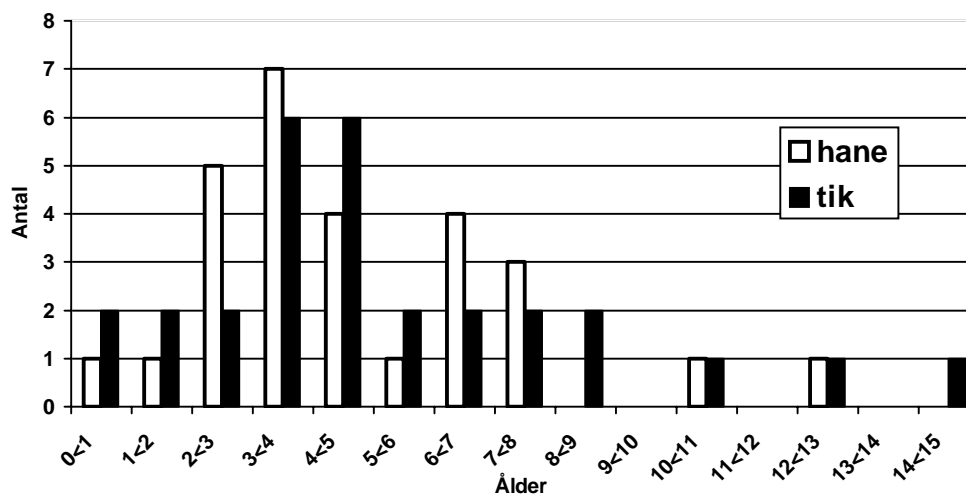
Tabell 2. Genomsnittlig incidensproportion för respektive diagnos under åren 1995-2002. Hundar veterinärvårdsförsäkrade i Försäkringsbolaget Agria. Täljaren är ett genomsnitt av antal hundar med utvald diagnos. Nämnaren är ett genomsnitt av antal veterinärvårdsförsäkrade hundar.

Diagnos	Genomsnittlig täljare	Genomsnittlig nämnare	Genomsnittlig incidens
Addison	55	183754	0,03
Cushing	154	183803	0,08
Diabetes mellitus	152	183802	0,08
Hypothyroidism	220	183836	0,12

## 57 storpuddlar med hypoadrenokorticism i Agrias försäkringsdatabas

### Signalement

Från Försäkringsbolaget Agrias databas har 57 storpuddlar med hypoadrenokorticism identifierats. Ålder då diagnosen hypoadrenokorticism fastställdes varierade från 6 månader till 14 år. Störst antal återfanns i åldern 3-4 år. Medelåldern var 4 år och 10 månader och medianen 4 år och 1 mån. Se figur 1. Könsfördelningen hos de 57 storpuddlarna var 49 % hanar (28 st) och 51 % tikar (29 st).

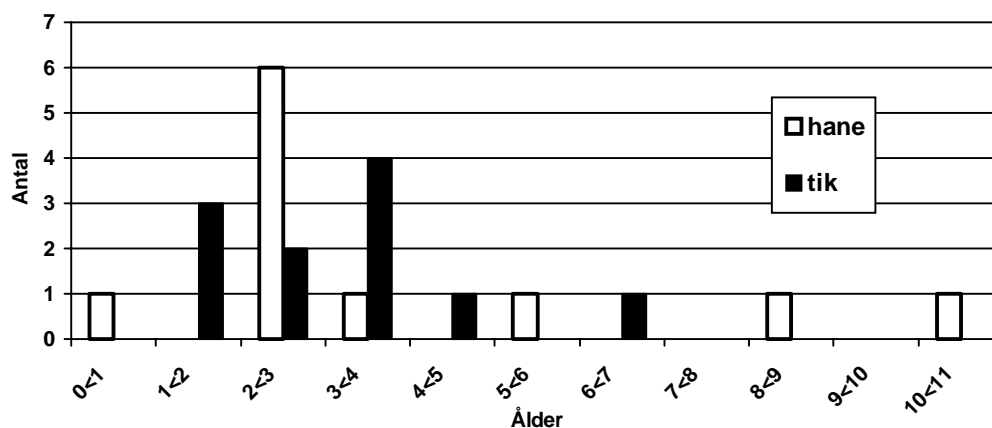


Figur 1. Kön och ålder vid diagnosställande hos 57 storpuddlar med hypoadrenokorticism från Försäkringsbolaget Agrias databas.

## Retrospektiv fallstudie av 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism

### Signalement

I hela gruppen var könsfördelningen jämn, där tikar och hanhundar stod för 50% vardera. Ålder vid tiden för diagnos varierade från 6 månader till 10 år med störst antal i åldrarna 2-3 år. Medelålder vid tiden för diagnos var 3,1 år. Se figur 2.



Figur 2. Kön och ålder vid diagnos hos 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

### Symtom

Tid från symtomdebut tills det att diagnosen fastställdes varierade från ett par dagar upp till 3-4 månader. De flesta hade dock haft symtom i upp till en vecka innan diagnos fastställdes. De enligt anamnes vanligaste symtomen redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Symtom enligt anamnes hos 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

Symtom	Antal	%
Kräkning	21/22	95
Trötthet	17/22	77
Anorexi	17/22	77
Svaghet	8/22	36
Diarré	5/22	23

### *Kliniska fynd*

Vid klinisk undersökning hade 86 % av hundarna ett i någon grad påverkat allmäntillstånd och 41 % uppvisade tecken på dehydrering. Drygt en tredjedel av hundarna upplevdes vara ataktiska eller vingliga. I endast ett fåtal av journalerna finns anteckningar om bradykardi, arytmi och bukömhet. Se tabell 4.

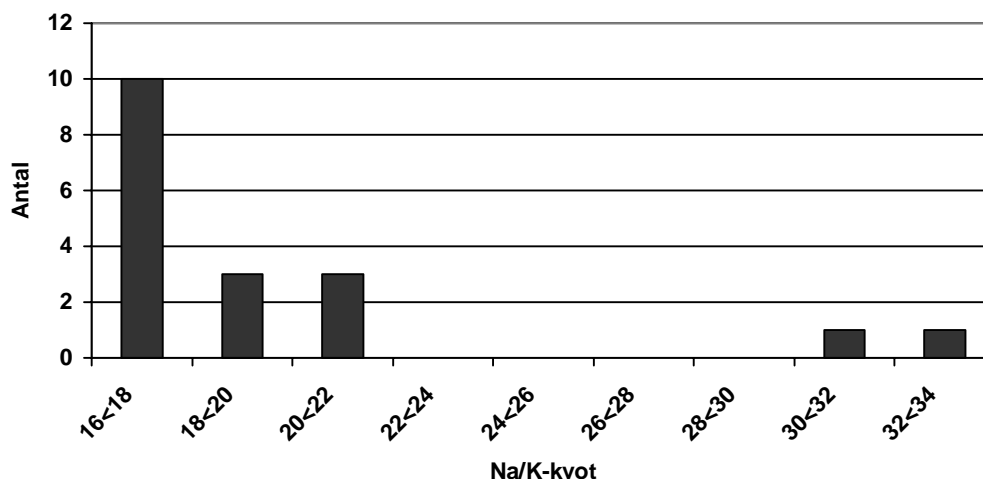
Tabell 4. Kliniska fynd hos 22 storpudlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

<b>Kliniska fynd</b>	<b>Antal</b>	<b>%</b>
AT-lindrigt påverkat	10/22	45
AT-måttligt påverkat	5/22	23
AT-kraftigt påverkat	4/22	18
Dehydrering-lindrig	6/22	27
Dehydrering-måttlig	2/22	9
Dehydrering-kraftig	1/22	5
Arrytmi	2/22	9
Bradykardi	3/22	14
Bukömhet	3/22	14
Ataxi/vinglighet	8/22	36
Odef.smärta	2/22	9

Klinisk-kemiska tester vid tidpunkten för diagnos visade att ca 90 % av 21 provtagna hundar hade hyperkalemi och att 76 % av hundarna hade hyponatremi. Natrium/kaliumkvoten låg hos 90 % av hundarna under referensintervallet och av dessa hade 15 av 19 (78 %) både hyponatremi och hyperkalemi. Fyra hundar av 19 hade en låg Na/K-kvot endast pga hyperkalemi. Av två hundar med normal Na/K-kvot hade en hund hyponatremi och normokalemi och den andra hade helt normala natrium och kaliumvärden. Se tabell 5 samt figur 3. Den lägsta Na/K-kvoten var 14 och den högsta 34 med ett medelvärde på cirka 19 och en median på 17.

Tabell 5. Natrium och kaliumvärden hos 22 storpudlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

<b>Test</b>	<b>Antal</b>	<b>Låga värden</b>	<b>Inom ref.</b>	<b>Höga värden</b>
Natrium	21	16 (76 %)	5 (24 %)	-
Kalium	22	-	2 (9 %)	20 (91 %)
Na/K	21	19 (90 %)	2 (10 %)	-



Figur 3. Na/K-kvot hos 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie. Normalt referensintervall 27-40.

Hos provtagna hundar förekom hypoglykemi hos närmare 60%. Drygt 50% av hundarna hade måttligt till kraftigt förhöjda kreatininnivåer. Ureavärden var hos alla provtagna hundar över referensintervallet. Kalciumnivåer var antingen inom eller över referensintervallet (50/50). Se tabell 6.

Tabell 6. Klinisk kemi hos 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

Test	Antal	% låga värden	% inom ref.	% höga värden
Glu	14	57	29	14
ALP	11	0	91	9
ALAT	15	0	80	20
Krea	18	0	44	56
Urea	9	0	0	100
Ca	6	0	50	50
Gallsyror	4	0	100	0

Hematokrit, hemoglobinnivå och erytrocytantal var hos närmare hälften av de testade hundarna över referensområdet. Hemoglobinvärde varierade från 41-69 % och hematokritvärde varierade från 139-242 g/L. Totalantal leukocyter var hos alla testade hundar inom eller över referensintervallet. Se tabell 7.



Tabell 7. Leukocyt- och erytrocytförändringar hos 22 storpuddlar med hypoadrenokorticism i retrospektiv fallstudie.

<b>Test</b>	<b>antal</b>	<b>% låga värden</b>	<b>% inom ref.</b>	<b>% höga värden</b>
Tot. leukocytantal	18	0	56	44
Neutrofiler	16	0	75	25
Eosinofiler	15	7	66	27
Lymfocyter	14	7	50	43
Monocyter	13	38	54	8
Hb	13	0	46	54
Hkt	18	0	56	44
Erytrocyter	9	0	45	55

### *Diagnos*

90 % (20/22) av hundarna hade kortisolnivåer <28 nmol/L både före och efter ACTH-stimulering vilket konfirmerar diagnosen hypoadrenokorticism. Hos de resterande två hundarna uppmättes 74 nmol/L före stimulering och 52 nmol/L efter stimulering respektive 42 nmol/L före stimulering och 46 nmol/L efter stimulering. Hos dessa två sågs ett uteblivet eller bristande svar på ACTH-stimulering varför även dessa tolkats som hypoadrenikortikoida trots kortisolnivåer > 30 nmol/L.

## DISKUSSION

Enligt data från Försäkringsbolaget Agria löper hundar av rasen storpuddel en ökad risk att utveckla sjukdomen hypoadrenokorticism. Genomsnittlig sjukdomsincidens (1995-2002) för hypoadrenokorticism hos storpuddel är enligt Agriadata 0,42 % (att jämföras med genomsnittet 0,03 % för alla raser tillsammans). Incidensen för hypoadrenokorticism är i jämförelse med incidensen för andra endokrina sjukdomar låg hos hund. Incidensen är mer än dubbelt så hög för till exempel hyperadrenokorticism (Cushing), hypothyroidism och diabetes mellitus. Det finns flera studier som talar för en ökad disposition för storpuddel att utveckla hypoadrenokorticism (Shaker et al., 1988 & Nelson, 2003 & Auge, 1985). I de flesta retrospektiva fallstudier har dock flest antal fall setts hos blandraser och andra vanliga raser (Peterson et al., 1996 & Feldman, 1996). Att det inte ser ut så i Sverige enligt statistiken från Agria kan kanske förklaras av att den svenska hundpopulationen enligt flera studier består av en större andel renrasiga hundar än hundpopulationer i till exempel England och USA. Det kan även vara så att ägare till blandrashundar är mindre benägna att försäkra sin hund, och att dessa då inte kommer med i statistiken (Egenvall, 1999). När det gäller hundar med Addisons sjukdom som i många fall uppvisar vaga och diffusa symtom kan man misstänka att det finns ett mörkertal utöver antal diagnosticerade fall. Det finns risk att symtomen förväxlas med gastrointestinala sjukdomar eller njurlidanden. En bidragande orsak till att sjukdomen oftare diagnosticeras hos rasen storpuddel, förutom en förmodat ärftlig faktor, skulle kunna vara ett ökat medvetande hos veterinärer att rasen är särskilt drabbad.

I litteraturen beskrivs sjukdomen hypoadrenokorticism vara mer vanligt förekommande på tikar än på hanhundar då man tittat på flertalet raser tillsammans (Peterson et al., 1996). I detta begränsade material där 22 storpuddlar i journalstudien och 57 storpuddlar från Agrias databas undersökts var könsfördelningen jämn, det vill säga förekommer i lika stor utsträckning hos båda könen. När det gäller ålder vid diagnos så insjuknade storpuddlarna i journalstudien vid en medelålder på 3,1 år jämfört med en något högre ålder (4-4,5 år) enligt litteraturen (Feldman, 1996 & Nelson, 2003). Medelåldern vid insjuknande för de 57 storpuddlarna från Agrias försäkringsdatabas var 4 år och 10 månader med medianen 4 år och 1 månad. I denna grupp fanns några äldre individer som skulle kunna utgöra outliers och bidra till den högre medelåldern. I det samlade materialet (journalfall och Agria-fall) återfanns den största gruppen i åldrarna 2-4 år. Det är sannolikt att vissa individer har förekommit i både journal- och Agriastudien.

Tid från symtomdebut till diagnos i denna studie stämmer relativt väl överens med beskrivna fall i litteraturen, där flertalet får en korrekt diagnos inom en till två veckor (Peterson et al., 1996). I journalerna finns inga uppgifter om tidigare besök hos veterinär inom 6 månader före diagnos som gör att man misstänker att symtom på sjukdomen skulle ha missats vid tidigare besök. Några patienter i underlaget har besökt annan veterinär kort innan diagnosen ställts, men har då remitterats till djursjukhus för vidare utredning. När det gäller symtom enligt anamnes i dessa journaluppgifter så är det vanligaste symtomet kräkning (95 %), följt av trötthet och anorexi (77 %). Enligt Podell (1990) och Rakich et al. (1984) anges kräkning som tredje eller fjärde vanligaste symtom. Vid klinisk undersökning var de vanligaste kliniska fynden ett lindrigt påverkat allmäntillstånd, lindrig dehydrering samt ataxi/vinglighet, vilket stämmer relativt väl

överens med uppgifter från litteraturen där enligt uppgift närmare 90 % visar ett påverkat allmäntillstånd/depression (Peterson et al., 1996). Ett fåtal (4/22) hundar hade ett kraftigt påverkat allmäntillstånd eller var kraftigt dehydrerade (1/22) vilket kan tolkas som fall av "Addison-kris". En svårighet i jämförelsen med litteraturen är att där sällan finns någon gradering av symtom. Ett kraftigt påverkat allmäntillstånd som förekom i 4 % av fallen i journalstudien skulle möjligtvis kunna jämföras med uppgifter om kollaps som enligt uppgift från Melián et al. (1996) förekommer i cirka 40 % av fallen eller i ca 10 % av fallen enligt Feldman (1996), och då i så fall förekommer mer sällan i detta material. När det handlar om anamnestiska uppgifter så finns det många omständigheter som kan påverka utfallet, bland annat vad veterinären vid besöket frågar efter, vad djurägaren värderar som viktigt att berätta, vilka uppgifter som veterinären värderar som relevanta att föras in i journalanteckningar och vilka symtom som är uppenbara och svåra att bortse ifrån. Kräkning är just ett sådant konkret symtom som det både för djurägare och veterinär är svårt att bortse ifrån, medan mer diffusa symtom som exempelvis gradvis avmagring, nedsatt aptit och trötthet lättare kan missas alternativt inte anses som lika viktiga.

Andelen hundar med hyponatremi och hyperkalemi stämmer väl överens enligt uppgifter från Roth et al. (1999). Na/K-kvoten var under referensintervallet hos 90 % av hundarna i materialet, vilket är något lägre än vad som beskrivs enligt Peterson et al. (1996), där 96 % i en studie av 225 fall av hundar med hypoadrenokorticism hade en Na/K-kvot lägre än 27. Samtliga hundar i journalstudien med låg Na/K-kvot hade en kvot <22, medan två hundar hade en Na/K-kvot över 27. Hypoglykemi sågs hos ca 60 % av provtagna hundar vilket är fler än vad som anges i litteraturen (Melián et al., 1996). Leukocytantal var inom eller över referensintervallet i 56 respektive 44 % av fallen i materialet. Enligt Feldman (1996) och Melián et al. (1996) ligger totalt leukocytantal över referensintervallet i 8 respektive 23,8 % av fallen. Vid differentialräkning sågs normala eller förhöjda nivåer av neutrofiler, eosinofiler och lymfocyter och endast ett fåtal fall av neutro-, eosino- eller lymfopeni. Jämfört med uppgifter från Melián et al. (1996) och Feldman (1996) sågs i det insamlade materialet ett större antal fall av neutrofil, lymfocytos och eosinofili. Prerenal azotemi med måttligt till kraftigt förhöjda ureanivåer förekom hos 100 % av provtagna hundar i materialet, att jämföras med ca 90 % enligt Feldman (1996), och 88 % enligt Peterson et al. (1996). Kreatininnivåer var antingen normala (44 %) eller förhöjda (56 %). Enligt studerad litteratur är andelen hundar med förhöjda kreatininivåer något högre (65-77 %) (Peterson et al., 1996 & Feldman, 1996).

En svaghet med retrospektiva studier av fall från djursjukhus och databaser är att de kan anses vara sekundära data, det vill säga data insamlat för annat ändamål än för att framställa sjukdomsstatistik. Dessa data kan ha blivit felaktigt tolkade eller felaktigt insamlade och registrerade. Ett problem man ställs inför när man söker efter en specifik diagnos i till exempel en föräkringsdatabas där man inte har tillgång till journalanteckningar, är att man inte kan vara säker på att diagnosen är korrekt. I fallen av hypoadrenokorticism från Agrias databas framgår till exempel ej ifall ACTH-stimulering utförts för fastställande av diagnos. När det gäller fallstudier har de även ofta begränsade möjligheter att jämföras med den generella populationen. En fördel med databasunderlag är att man har möjligheten att titta på ett stort antal individer samt att risken för referral-bias är liten. I journalstudien med 22 storpudlar har uppgifter om hundarnas härstamning inte funnits tillgäng-

liga vilket skulle vara mycket intressant att undersöka när man misstänker en ärftlig bakgrund till sjukdomen.

Sammanfattningsvis talar resultaten i denna studie för en ökad risk för storpudel att insjukna i hypoadrenokorticism. Signalement, symtom och kliniska fynd hos de 22 storpudlarna i journalstudien stämmer i det stora hela överens med vad som beskrivs i litteraturen gällande sjukdomen generellt hos hund. Dock ses en viss skillnad vad gäller könsfördelning samt förekomsten av vissa symtom.

## **Tack**

*Till Agneta Egenvall för hjälp med djurförsäkringsdata från Agria.*

*Till Agria för tillhandahållande av djurförsäkringsdata.*

*Till Inst. för kirurgi och medicin, smådjur SLU, Regiondjursjukhuset Strömsholm, Regiondjursjukhuset Bagarmossen och Djursjukhuset Albano för hjälp med insamling av journaluppgifter.*

## Litteraturförteckning

- Andersson, H & Forsberg, M. (2003) Binjurar. In: Kompendium i klinisk kemi. Uppsala: Institutionen för klinisk kemi. (I)5.
- Auge, P. (1985) Addison's disease in littermates. *Companion Anim Pract* 11, 43-45.
- Egenvall, A. (1999) Canine health, disease and death- data from a Swedish insurance database. Diss. Uppsala: Sveriges Lantbruksuniversitet
- Feldman, E C. (1996) Hypoadrenocorticism (Addison's disease). In: Feldman, EC (Ed.) *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders. 267-302.
- Genuth, S M. (1999) Adrenal Cortex. In: Berne, R M. Levy, M N (Ed.) *Principles of Physiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Missouri: Mosby. 559-568.
- Melián, C & Peterson, M E. (1996) Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract* 37(6), 268-75.
- Nelson, R W. (2003) Disorders of the adrenal gland. In: Nelson R W, Couto C G (Ed.) *Small animal internal medicine*, 3<sup>rd</sup> ed. Missouri: Mosby. 804-809.
- Nerup, J. (1974) Addison's disease, a review of some clinical, pathological and immunological features. *Dan Med Bull* 21, 201-17
- Pak, S. (2000) The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. *J Vet Sci* 1, 61-65
- Peterson, M E & Feinman, J M. (1982). Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. *J Am Vet Med Assoc* 181, 802-4
- Peterson, M E & Kintzer, P P & Kass, P H. (1996) Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J Am Vet Med Assoc* 208, 85-91
- Podell, M. (1990) Canine hypoadrenocorticism-Diagnostic Dilemmas Associated with the "Great Pretender". *Problems in Veterinary Medicine* 2(4), 717-735.
- Rakich, P M & Lorenz, M D (1984) Clinical Signs and Laboratory Abnormalities in 23 dogs with Spontaneous Hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc.* 20, 647-49
- Rogers, W & Straus, J & Chew, D. (1981) Atypical Hypoadrenocorticism in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 179 (2), 155-8.
- Roth, L & Tyler, R D. (1999) Evaluation of low sodium:potassium ratios in dogs. *J Vet Diagn Invest.* 11(1), 60-4.
- Sadek, D & Schaer, M. (1996) Atypical Addison's disease in the dog: a retrospective survey of 14 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 32(2), 159-63.
- Schaer M, et al. (1986) Autoimmunity and Addison's disease in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 22, 789.
- Scott-Moncrieff, J C. (2003) Atypical Addison's disease. In: Kompendium från Veterinärmötet. Uppsala Nov 6-7 2003. 109-112.
- Shaker, E & Hurvitz, A I & Peterson M E. (1988) Hypoadrenocorticism in a family of standard poodles. *J Am Vet Med Assoc* 192, 1091
- Sjaastad, ØV; (2003) The Adrenal glands. In: Steel, C (Ed.) *Physiology of Domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 221-227.
- Tyrell J B, et al. (1991) Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan FS (Ed): *Basic and Clinical Endocrinology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders. 323.

Werner, L. (1983) Immunological diseases affecting internal organ systems. In: Ettinger, S J (Ed.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 2158-2185.