

Kraftig anemi hos tax

Anna Flodmark

**Handledare: Inger Lilliehöök
Universitetsdjursjukhuset**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	2
Introduktion	3
Anemi – definition och kliniska symptom.....	3
Klassificering i regenerativa eller icke regenerativa anemier.....	4
Regenerativ anemi	4
Anemi orsakad av blodförlust.....	4
Hemolytisk anemi	4
Icke regenerativ anemi.....	5
Anemi orsakad av inflammation.....	5
Anemi orsakad av benmärgsdepression.....	6
Erythropoetinrelaterade orsaker.....	7
Anemi orsakad av järnbrist.....	7
Praktisk studie.....	9
Material och metoder	9
Förekomst av anemi hos tax	9
Patienturval och journalbearbetning	9
Resultat	10
Statistisk analys.....	10
Journalstudie	10
Diskussion.....	19
Litteraturförteckning.....	21

SAMMANFATTNING

På klinisk kemiska laboratoriet vid SLU i Uppsala tycker man sig ha haft förhållandevis många blodprover från taxar med kraftig anemi. Eftersom det inte finns några tidigare studier inom området gjordes denna undersökning för att utvärdera om taxar drabbas av kraftig anemi i större utsträckning än andra hundar. Avsikten med studien var dessutom att utvärdera om det finns några gemensamma riskfaktorer eller bakomliggande sjukdomar hos taxar med kraftig anemi.

Hemoglobinvärden från 1272 taxar och 2269 schäfrar analyserade mellan 1994-09-01 och 2007-09-30 användes för att jämföra frekvensen av kraftig anemi mellan tax och schäfer. Proverna identifierades via klinisk kemiska laboratoriets datasystem. Det var signifikant fler taxar som hade kraftig anemi jämfört med schäfer ($p < 0,001$ med G-test).

Journaler från femton taxar med kraftig anemi ($Hb < 63,5$ g/L eller $EVF < 19$ L/L) ingick i den retrospektiva fallstudien. Journalerna studerades avseende kön, ålder, anamnestiska uppgifter, symptom, laboratedata, behandling samt diagnos. Medelåldern på taxarna var 7,5 år. Nio av hundarna var tikar och sex var hanhundar. Femtotre procent av taxarna hade regenerativ anemi och fyrtiosju procent hade icke regenerativ anemi. Panoramata av sjukdomar eller tillstånd, som givit upphov till kraftig anemi hos de enskilda fallen var mycket brett. De grundorsaker till kraftig anemi som sågs i studien var immunmedierad hemolytisk anemi (3 st), hemolys i samband med ett ormbett, blodförlust i samband med en valpning, kronisk njursvikt, neoplastiska tillstånd som orsakat benmärgsuppression (4 st) samt biverkning efter cytostatikabehandling. I fyra av fallen fanns ingen verifierad diagnos. Fem av hundarna i studien överlevde, en självdog och nio hundar avlivades.

Sammanfattningsvis sågs en tydligt ökad frekvens av taxar med kraftig anemi jämfört med schäfer. Inga specifika riskfaktorer eller bakomliggande sjukdomar hos taxar med kraftig anemi kunde identifieras i denna studie.

ABSTRACT

The Clinical Pathology Laboratory at SLU in Uppsala has analysed several blood samples from Dachshunds with severe anemia. As there are no previous studies on this topic, a study was performed to evaluate if Dachshunds are more prone to severe anemia compared with other breeds. In addition, a retrospective case study on Dachshunds with severe anemia was done to search for common risk factors or diseases. Hemoglobin values in samples from 1272 Dachshunds and 2269 German Shepherds analyzed from September 1994 to October 2007 were used to compare the frequency of severe anemia in Dachshund and German shepherd. The samples were identified by laboratory information system. It was more common with severe anemia in Dachshunds compared with German Shepard dogs (G-test, $p < 0,0001$).

In the retrospective case study fifteen Dachshunds with severe anemia ($Hb < 63,5$ g/L or $EVF < 19$ %) were included. The records were studied with concern to gender, age, anamnestic data, symptoms, laboratory results, treatment and diagnosis. The average age of the Dachshunds was 7,5 years. Nine of the dogs were female and six were male. Eight of the Dachshunds had regenerative anemia and seven had non-regenerative anemia.

The span of diseases or conditions causing severe anemia in the individual cases was very wide. The diseases found in the fifteen Dachshunds was

immunomediaterad hemolytisk anemi (3 fall), hemolys orsakad av ormbiter, blödning orsakad av whelping, kronisk njursvikt, neoplastiska tillstånd som orsakar benmärgsundertryckning (4 fall) och biverkningar från cytotoxiska läkemedel. Fem av de hundar i studien överlevde, en dog och nio avlivades.

Inom slutligen, en ökad frekvens av Dachshunds med svår anemi i jämförelse med tyska herdar observerades. Inga specifika riskfaktorer eller sjukdomar kunde identifieras i denna studie.

INTRODUKTION

På klinisk kemiska laboratoriet tycker man sig under de senaste åren analyserat förhållandevis många blodprover från taxar med kraftig icke regenerativ anemi. Frågeställningar runt huruvida taxar oftare än andra hundraser drabbas av kraftig anemi, samt om det finns någon predisponerande gemensam faktor hos de drabbade taxarna, har då uppkommit.

Syftet med examensarbetet är att ta reda på huruvida taxar oftare än andra hundraser drabbas av kraftig anemi. Dessutom syftar examensarbetet till att beskriva sjukdomspanoramat hos taxar med kraftig anemi samt utröna, om det finns någon/några gemensamma riskfaktorer eller sjukdomar hos de drabbade taxarna. Det finns inga tidigare studier gjorda på området.

Blodprovresultat från tax jämfördes med provresultat från schäfer i klinisk kemiska laboratoriets datasystem. Vi valde att jämföra med schäfer, eftersom schäfer och tax är mycket vanliga raser i Sverige och geografiskt sett borde vara likvärdigt fördelade. Eftersom schäfer är en så pass vanlig ras skulle antalet blodanalyser vara tillräckliga för att utföra en trovärdig statistisk analys. Alternativet att jämföra med alla provtagna hundar valdes bort, eftersom detta hade gett ett för stort material att gå igenom.

Dessutom utfördes en retrospektiv journalstudie för att beskriva sjukdomspanoramat hos taxar med kraftig anemi samt bedöma eventuell förekomst av riskfaktorer.

Ett flertal hundraser uppvisar ärftliga sjukdomar, som drabbar rasen oftare än andra hundraser. Det är av stort intresse att identifiera sådana sjukdomar hos specifika raser, då det kan vara ett viktigt hjälpmedel i det kliniska arbetet, underlätta möjligheterna att ställa diagnos och bedöma prognos samt avgöra om det på sikt finns behov av speciella bekämpningsprogram mot sjukdomen.

ANEMI – DEFINITION OCH KLINISKA SYMPTOM

Anemi innebär att blodets nivå av röda blodkroppar eller hemoglobinhalt är under normala värden (Jain 1993a). Detta i sin tur innebär en försämring avseende blodets förmåga att förse kroppens vävnader med syre. Syre krävs för att kroppens olika vävnader ska kunna utföra sina metabola funktioner. De kliniska tecken som ses vid anemi beror dels på syrebristen i respektive vävnad, men merparten av symptomen orsakas av de mekanismer, som tar vid för att kompensera syrebristen. Ett exempel på en sådan kompensationsmekanism är när hjärtats slagkraft ökar för att förse perifera delar av kroppen med mer syre. Tachycardi samt blåsljud är exempel på symptom orsakade av detta (Aird 2000).

Symptombild och kliniska fynd kan skilja sig mellan anemiska patienter beroende på vilken typ av anemi patienten lider av. Snabba och akuta förlopp ger oftast grava och därmed tydliga symptom. Mer kroniska typer av anemi ger ett mer smygande sjukdomsförlopp, och djurägaren märker inte alltid att hunden är sjuk, trots att anemin kan visa sig vara kraftig. Några vanliga kliniska tecken som ofta

ses är bleka slemhinnor, trötthet, nedsatt aptit, svaghet, motionsintolerans, dyspné, kollaps, tachypné, tachycardi och systoliskt blåsljud (Tvedten & Weiss 2000, Jain 1993a). Anemi kan vara ett primärt lidande eller vanligare yttra sig som en effekt av andra underliggande sjukdomar (Jain 1993a, Day 1998a).

KLASSIFICERING I REGENERATIVA ELLER ICKE REGENERATIVA ANEMIER

För att avgöra om anemi föreligger samt bedöma dess svårighetsgrad används analys av totalantal röda blodkroppar, bestämning av hematokrit samt hemoglobinhalt. Anemin kan med avseende på detta klassificeras som mild, måttlig, kraftig eller mycket kraftig. Denna klassificering kan sedan användas för att utesluta eller beakta olika grundorsaker, som kan tänkas ha orsakat anemin.

Det är viktigt att utreda om anemin är regenerativ eller icke regenerativ, dvs. om benmärgen uppvisar regenerationsförmåga eller ej. Tecken på att blodbildningen har ökat är polykromasi, dvs. ökat antal unga erythrocyter (retikulocyter) som är större än mogna erythrocyter (makrocytära) och färgas mer blå (polykromatofila) (Feldman 1981a). Att bestämma mängden retikulocyter per volymenhet blod är det enklaste och mest pålitliga sättet för att avgöra hur benmärgens blodbildning fungerar (Tvedten & Weiss 2000).

Regenerativ anemi

Regenerativ anemi uppvisar en god respons från benmärgen, dvs. benmärgen svarar på syrebrist i vävnaderna genom att öka blodbildningen. Regenerativa anemier orsakas antingen av förlust av röda blodceller från kroppen eller av att erythrocyterna destrueras inuti kroppen (Tvedten & Weiss 2000).

Anemi orsakad av blodförlust

Vid blodförlust försvinner erythrocyterna från blodomloppet. Detta leder till anemi och en ökning av erytropoetin i blodet. Erytropoetin är en tillväxtfaktor som bildas och utsöndras av njurarna. Hormonet verkar främjande för produktionen av röda blodkroppar.

Benmärgen svarar på erytropoetin genom att öka produktionen av röda blodkroppar och därmed korrigerar bristen på hemoglobin. Det tar 1-3 dagar innan omogna eller mogna blodceller ses i cirkulationen, dvs. det tar 1-3 dagar innan man med diagnostiska hjälpmedel kan bedöma om anemin är regenerativ eller ej (Weiss & Tvedten 2004). Blodanalyser i det akuta skedet kan därför uppvisa en normal röd blodbild (Jain 1993b, Weiss & Tvedten 2004). Exempel på förlust av röda blodkroppar är bl.a. blödning orsakad av trauma eller koagulationsrubbingar.

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi kan orsakas av att makrofager i exempelvis mjälte och lever eliminerar blodkroppar från cirkulationen (extravaskulär hemolys) eller av att röda blodkroppar destrueras i cirkulationsbanan (intravaskulär hemolys) (Feldman 1981a). Detta medför att livslängden för de röda blodkropparna förkortas. När röda blodkroppar elimineras och destrueras på detta sätt försöker benmärgen kompensera för förlusten genom att öka blodbildningen. Graden av anemi vid ett hemolytiskt tillstånd påverkas således av benmärgens regenerationsförmåga (Jones & Gruffydd-Jones 1991).

Infektiösa agens, läkemedel, ärftliga sjukdomar och immunmedierade tillstånd är exempel på faktorer som kan orsaka hemolytisk anemi (Day 1998a). De röda blodkropparnas hemoglobin kan dessutom utsättas för oxidativa skador. Ett

exempel på detta är lökförgiftning hos hund. Vid denna typ av skada kan så kallade Heinz kroppar (denaturerat hemoglobin) ses i den röda blodbilden (DeNicola 2006).

En vanlig orsak till hemolytisk anemi hos hund är *Immunmedierad hemolytisk anemi – IMHA*. IMHA kan klassificeras som primär (idiopatisk) eller som sekundär till ett annat grundlidande (Klag et. al. 1993). Exempel på faktorer som kan utlösa sekundär form av IMHA är inflammatoriska och infektiösa sjukdomstillstånd (Klag et. al. 1993, Day 1996, Day 1998b). Även maligniteter i lymfoida organ och den immunmedierade sjukdomen *systemisk lupus erythomatosus – SLE* kan ge upphov till sekundär IMHA (Klag et. al. 1993). Den primära formen anses vara vanligast hos hund, dock kan det inte uteslutas att sekundär form upplevs som ovanligare på grund av svårigheter att diagnostisera densamma (Klag et. al. 1993).

Gemensamt för primär och sekundär form av sjukdomen är att antikroppar reagerar mot de röda blodkropparna (Jones & Gruffydd-Jones 1991, Klag et. al. 1993). Erytrocyterna hemolyseras och kliniska tecken såsom ikterus och hemoglobinuri kan uppträda (Jones & Gruffydd-Jones 1991). Vid primär form är det kroppsegna antikroppar som reagerar med membranstrukturer på de röda blodkropparna. Vid sekundär form är det istället antikroppar med specificitet för exempelvis ett infektiöst agens eller en läkemedelssubstans, som reagerar med antigen på erytrocyterna cellmembran, på samma sätt som vid primär form (Day 1998b).

IMHA är den vanligaste orsaken till hemolytisk anemi hos hund (Day 1996). Den klassiska hematologiska bilden av IMHA inkluderar regenerativ anemi (anisocytos, polykromasi och makrocytos) samt förekomst av sfärocyter, det vill säga små runda erytrocyter (Hoenhaus 2006). Anemin är oftast kraftig (Klag et. al. 1993, Day 1996). Ofta ses också en neutrofil med eller utan vänsterförskjutning (Hoenhaus 2006). Det har dock i flera studier visat sig att man inte får utesluta IMHA på grund av att anemin bedöms vara icke regenerativ (Jones & Gruffydd-Jones 1991, Klag et. al. 1993, Day 1996).

Icke regenerativ anemi

Icke regenerativa anemier kännetecknas av att benmärgen av olika anledningar inte klarar av att öka produktionen av röda blodkroppar för att svara på blod- och syrebristen i kroppen. (Aird 2000)

De vanligaste grundorsakerna till icke regenerativ anemi är (Feldman 2005)

- Anemi orsakad av inflammatorisk sjukdom
- Anemi orsakad av benmärgsdepression
- Anemi orsakad av erythropoetinrelaterade tillstånd (f f a kronisk njursvikt)
- Anemi orsakad av järnbrist

Anemi orsakad av inflammation

Detta är den vanligaste formen av anemi hos djur. Det rör sig oftast om en mild icke regenerativ anemi (Feldman 1981b, Thrall 2004, DeNicola 2006). Det inflammatoriska tillståndet kan vara både av akut eller kronisk art (Feldman 2005). Det finns många grundlidanden, som kan orsaka en inflammatorisk process, till exempel infektioner och neoplasier. Mekanismen bakom anemin är

inte fullständigt känd men tros vara multifaktoriell. Inflammation medför bland annat att kroppens järn binds upp, röda blodkroppar får sämre överlevnadsförmåga samt benmärgens förmåga till erytropoes försämras (DeNicola 2006). Järn krävs för att hemoglobin ska kunna syntetiseras.

Anemi orsakad av benmärgsdepression

En orsak till minskad mängd cirkulerande blodceller är nedsatt benmärgsfunktion. Benmärgsdepression kan ha ett flertal bakomliggande orsaker.

Benmärgsaplasi - och hypoplasi

Benmärgsaplasi (hypoplasi) innebär bristande funktion hos blodbildande vävnad i benmärgen. En eller flera av blodcellinjerna kan drabbas, och detta leder till cytopeni i blodet. Benmärgen är hypocellulär och benmärgsvävnaden ersatt av fettvävnad (Weiss 2003). Om alla tre cellinjerna är drabbade uppstår *aplastisk anemi*. När endast den röda cellinjen är drabbad benämns det *pure red cell anemia* (Thrall et. al. 2004).

Aplastisk anemi kan orsakas av infektioner, läkemedel, immunmedierade tillstånd och strålning (Jain 1993c). Aplastisk anemi är ett ovanligt tillstånd hos hund (Thrall et. al. 2004). När det förekommer är det oftast läkemedelsinducerat, till exempel östrogenbehandling (Jain 1993c). Höga halter östrogen reducerar antalet blodbildande stamceller, hämmar stamcellernas differentiation samt minskar benmärgens förmåga att svara på erytropoetin (Feldman 2005). Höga endogena östrogennivåer kan uppstå vid testikeltumörer hos hanar (Thrall et. al. 2004, Weiss & Klausner 1990) och granulocells tumörer hos tikar (Feldman 2005). Höga nivåer av exogent tillfört östrogen uppnås vid behandling avsedd att förhindra dräktighet (Thrall et. al. 2004) eller vid behandling av prostatahyperplasi (Feldman 2005).

Pure red cell aplasia kan vara orsakat av infektion med parvovirus, läkemedelsinducerat eller immunmedierat (Jain 1993c).

Myelofibros innebär att benmärgens egna celler ersätts av fibrös vävnad (Thrall et. al. 2004). Kollagen inlagring och proliferation av fibroblaster ses som tecken på detta (Weiss 2006). Myelofibros uppstår då faktorer eller ämnen verkar toxiskt direkt på benmärgens celler och deras kärlförsörjning. Skadan leder till nekros i benmärgen och så småningom fibros. (Thrall et. al. 2004) Tänkbara orsaker till benmärgsnekros hos hund är sepsis, läkemedel och immunmedierade tillstånd. Även idiopatisk benmärgsnekros förekommer (Weiss 2006).

Neoplastiska förändringar i benmärg

Blodbildande celler i benmärgen kan genomgå neoplastisk proliferation (Thrall et. al. 2004). Detta kallas för leukemi. De patologiska cellerna kan sedan påvisas i perifera blodbanan eller i benmärgen (Thrall et. al. 2004). De neoplastiska cellerna invaderar dessutom ofta andra hemopoetiska och lymfoida vävnader som lever, mjälte och lymfkörtlar (Feldman 2005, Thrall et. al.2004). Leukemier delas upp i myeloproliferativa (erythrocyter, granulocyter, monocyter och megakaryocyter) samt lymfoproliferativa (lymfoblaster och lymfocyter) tillstånd (Thrall et. al. 2004, Jain 1993d).

Myelodysplastiska syndrom - MDS

Myelodysplastiska syndrom är en heterogen grupp av förvärvade hemopoetiska sjukdomar. En annan benämning på myelodysplastiska syndrom är preleukemi, alltså ett förstadium till leukemi. MDS kan utvecklas till akut myeloid leukemi. (Weiss 2003). Störd utmognad och morfologiska förändringar i en eller flera

cellinjer ses i blod eller benmärg (Weiss 2006). Aktiviteten i benmärgen kan vara normal eller ökad. Den hematologiska bilden karakteriseras av olika kombinationer av anemi, neutropeni och trombocytopeni (Weiss 2003).

Myelodysplastiska tillstånd kan delas in i primära och sekundära former (Feldman 2005, Weiss 2003). Primär form orsakas av att en stamcell genomgår en genetisk förändring. Man brukar i sin tur dela upp de primära formerna i tre enskilda tillstånd, *MDS med refraktär cytopeni*, *MDS med erytroid dominans* samt *MDS med ökad mängd blaster* (Weiss 2003). De två förstnämnda kännetecknas av icke regenerativ anemi och mindre än fem procent myeloblaster i benmärgen. Dysplastiska förändringar förekommer huvudsakligen i den erytroida cellinjen. MDS med refraktär cytopeni uppvisar sällan rubriblaster (omogna erythrocyter) till skillnad från MDS med erytroid dominans (Weiss 2003). Den vanligaste primära formen är MDS med ökad mängd blaster. Tillståndet kännetecknas av måttlig till kraftig icke regenerativ anemi, neutropeni och trombocytopeni. Benmärgen är hypercellulär och mängden blaster är ökad (5-20%). Dysplastiska förändringar förekommer i alla tre cellinjerna (Weiss 2003).

Sekundär form anses kunna orsakas av exempelvis lymfom, felint leukemivirus, immunmedierad hemolytisk anemi, myelofibros och kemoterapi. Vid den sekundära formen förekommer dysgranulopoes, dyserytropoes samt dystrombopoes i olika kombinationer. Mängden myeloblaster i benmärgen är mindre än fem procent. Blod och benmärgsförändringarna är mycket lika de som finns vid primär form. Detta medför att formerna är svåra att differentiera från varandra (Weiss 2003).

Erytropoetinrelaterade orsaker

Njursvikt och hypothyroidism är exempel på sjukdomstillstånd som i sin tur kan leda till anemi genom att produktionen av erytropoetin minskar (Feldman 2005).

Njursvikt

Hos hundar med kronisk njursvikt är anemi ett vanligt kliniskt symptom (King et. al. 1992). Vid vissa njurskador kan inte njurarna producera erytropoetin i tillräcklig mängd, vilket medför att blodbildningen inte stimuleras (Thrall 2004, Feldman 1981b). De flesta hundar med njursvikt drabbas av en icke regenerativ anemi (Thrall 2004, DeNicola 2006). Anemin kan vara allt ifrån måttlig till kraftig (Thrall 2004). Det är dock inte troligt att anemin enbart beror på bristen av erytropoetin utan även andra faktorer påverkar (DeNicola 2006). En teori är att ackumulering av toxiner hämmar blodbildningen genom att inhibera erytropoetins effekt (Feldman 2005). Även de erythrocyter som bildas påverkas, så att deras livslängd förkortas (DeNicola 2006).

Hypothyroidism

Vid hypothyroidism minskar kroppens behov av syre. Njuren och benmärgen svarar på detta genom att minska på erytropoetinproduktionen och därmed blodbildningen (Feldman 2005). Detta leder vanligen till en mild form av anemi, som är icke regenerativ utan morfologiska förändringar (Thrall 2004, DeNicola 2006). Anemin korrigeras när adekvat behandling mot hypothyroidism sätts in (Feldman 2005, Thrall 2004).

Anemi orsakad av järnbrist

Icke regenerativ anemi uppträder i detta sammanhang sekundärt till förbrukning av kroppens järndepåer (Feldman 2005).

Unga djur, som bara utfodras med modersmjölk, har minimala järndepåer att tillgå i kroppen. Drabbas de dessutom av någon form av blodförlust blir effekterna mer uttalade. Modersmjölken tillför inte järn i tillräcklig mängd för att möta det ökade behovet. Detta är ett dock ovanligt (Feldman 1981b).

Järnbrist hos äldre individer beror oftast på kronisk blodförlust från antingen mag-tarmkanal, urinvägar eller hud (Feldman 1981b, Jain 1986). Blödningarna kan vara orsakade av ulceration, blodsugande parasiter, neoplasier eller hemostasrubbingar (Feldman 2005).

Gemensamt för båda grupperna är att inadekvat tillförsel och utarmning av kroppseget järn medför, att järnet inte räcker till för att underhålla hemoglobinsyntesen. Vid blodförlust orsakar detta initialt en regenerativ anemi, som så småningom övergår till att bli icke regenerativ allteftersom kroppens järndepåer utarmas (DeNicola 2006).

Den hematologiska bilden karakteriseras av låga serumkoncentrationer av järn, ökande koncentration av transferrin samt ökad iron-binding capacity – TIBC (Feldman 1981b). Vid långvarig järnbristanemi ses dessutom mikrocytos och hypokromasi (Feldman 1981b, DeNicola 2006).

PRAKTISK STUDIE

Material och metoder

Förekomst av anemi hos tax

För att jämföra förekomsten av anemi hos tax och schäfer identifierades alla blodprovssvar från dessa raser, där ett hemoglobinvärde fanns noterat. Alla sådana prover som var analyserade under perioden 1994-09-01 till 2007-09-30, plockades ut med hjälp av Klinisk kemiska laboratoriets datasystem LabMaster (Lab-It Solution, Sollentuna, Sverige). 1272 provresultat från tax respektive 2269 prover från schäfer användes i jämförelsen. Materialet har bearbetats så, att i de fall de har gått att identifiera, har upprepade blodprover från enskilda individer, som analyserats med mindre än tre månaders mellanrum, sorterats bort.

Hemoglobin - data klassificerades i tre grupper baserat på referensvärden för gradering av anemi enligt tabell 2; ingen anemi (0; $Hb \geq 120$ g/L), mild - måttlig anemi (1; $64 \leq Hb < 120$ g/L) och kraftig anemi (2; $Hb < 64$ g/L). Frekvensen av varje kategori sattes in i en kontingenstabell med två rader, en för varje hundras, och tre kolumner för anemiklasserna (se tabell 1).

Tabell 1. Kontingenstabell

	Anemiklasser			
	0	1	2	Totalt
Tax	f_{11}	f_{12}	f_{13}	R_1
Schäfer	f_{21}	f_{22}	f_{23}	R_2
Totalt	C_1	C_2	C_3	n

Frekvensdata analyserades sedan med log-likelihood-funktionen applicerad på kontingenstabeller i form av teststatistiken G (Zar 1999), som testar om frekvenser i kolumnerna är oberoende av i vilka rader de står; i det här fallet testas alltså om frekvensen av olika anemiklasser är oberoende av hundras (nollhypotes H_0). G kan beräknas på olika sätt och den här valda metoden tar endast utgångspunkt i de observerade värdena (f_{ij}), deras respektive rad- (R_i) och kolumnsummor (C_j), samt det totala antalet observationer n :

$$G = 2 \left[\sum_{ij} f_{ij} \ln f_{ij} - \sum_i R_i \ln R_i - \sum_j C_j \ln C_j + n \ln n \right]$$

Antalet frihetsgrader i testet ges av antalet rader och kolumner i tabellen; $d_f = (R-1)(C-1)$. Beräkningarna utfördes i Microsoft Excel.

Patienturval och journalbearbetning

Elva taxar med kraftig anemi som undersökts och behandlats på Universitetsdjursjukhuset, SLU mellan 1994-09-01 och 2007-05-31 har ingått i journalstudien. Patienterna är identifierade via laboratoriets laboratedatasystem (LabMaster, Lab-It Solutions, Sollentuna, Sverige). Dessutom har fyra taxar undersökta och behandlade vid Regiondjursjukhuset Strömsholm mellan 1996-01-01 och 2007-05-31 inkluderats i studien. Dessa har identifierats via klinikens

journaldatasystem (Trofast). Journaler på alla taxar med diagnosen anemi togs fram och taxar med kraftig anemi inkluderades i studien.

För att en hund skulle klassificeras som kraftigt anemiskt och därmed ingå i studien krävdes att den vid något tillfälle uppvisat ett lägsta hemoglobinvärde på mindre än 63 g/L (hematokrit $\leq 19\%$ eller Hb $\leq 63,5$ g/L) (se tabell 2).

Taxarnas journaler har studerats avseende kön, ålder, anamnestiska uppgifter, symptom, laboratoriedata, behandling samt diagnos.

Tabell 2. Referensvärden för gradering av anemi (efter Weiss & Tvedten 2004)

	Hematokrit (%)	B-Hb (g/L)
Mild	30-37	100-120
Måttlig	20-29	64-99
Kraftig	<19	<63,5

Resultat

Statistisk analys

Anemifrekvensen hos taxar och schäfrar fördelade sig enligt tabell 3.

Tabell 3. Anemifrekvens hos taxar och schäfrar (antal)

	Anemiklass			Totalt
	0	1	2	
Tax	1108	127	37	1272
Schäfer	2109	141	19	2269
Totalt	3217	268	56	3541

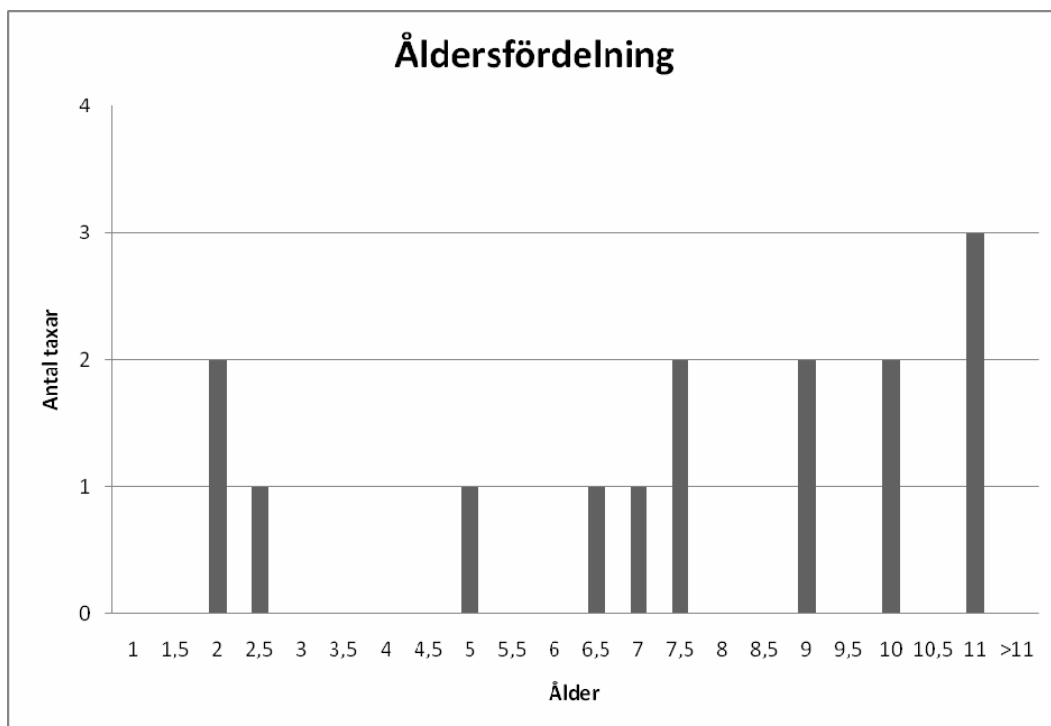
Anemifrekvensen är signifikant högre hos tax jämfört med schäfer ($G_{(df=2)} = 38,8$ och $p < 0,001$ ($3,8 \cdot 10^{-9}$). Rasen har som synes en signifikant högre frekvens av både kraftig och lindrig-måttlig anemi än motsvarande hos schäfer (Tabell 3).

Journalstudie

Sammanlagt identifierades 15 taxar med kraftig anemi (hematokrit $\leq 19\%$ eller Hb $\leq 63,5$ g/L). Ytterligare ett fall identifierades, men exkluderades på grund av att journalen var otydlig och i stora delar oläslig. Panoramata av sjukdomar eller tillstånd, som givit upphov till kraftig anemi hos de enskilda fallen var mycket brett (se tabell 4). Femtiotvå procent av taxarna hade regenerativ anemi och fyrtiosju procent hade icke regenerativ anemi.

Nio tikar (60 %) och sex hanhundar (40 %) ingick i studien. Mer preciserad rastillhörighet, det vill säga dvärgtax, långhårig tax, strävårig tax etc. är i flera fall inte angivet i journalen. Detta medför att de olika rasgrupperingarna inte nämns ytterligare.

Medelåldern var 7,5 år (intervall 2 – 11 år).



Figur 1. Åldersfördelningen av de 15 taxarna i journalstudien.

Tabell 4. Sammanfattning av de taxar som ingick i journalstudien

Fall	Kön	Ålder	Regeneration	Trolig orsak till anemin	Avl/död
1	Tik	10 år	Lindrig-måttlig	IMHA	Nej
2	Tik	11 år	Kraftig	IMHA	Avlivad
3	Tik	10 år	Kraftig	IMHA	Avlivad
4	Hanhund	7,5 år	Lindrig	Hemolys pga. ormbett	Nej
5	Tik	2 år	Lindrig	Blodförlust efter valpning	Nej
6	Tik	2 år 9 mån	Lindrig-måttlig	Oklar genes	Nej
7	Hanhund	11 år	Lindrig	Oklar genes	Nej
8	Hanhund	5 år	Ingen	Njursvikt	Avlivad
9	Tik	7,5 år	Lindrig-måttlig Blir kraftig	Kronisk granulocytär leukemi	Avlivad
10	Hanhund	11 år	Ingen	Malignt lymfom	Avlivad
11	Hanhund	6,5 år	Ingen	Myelodysplastiskt syndrom	Självdog
12	Tik	9 år	Ingen	Leukemi, troligen lymfatisk	Avlivad
13	Tik	7 år	Ingen	Biverkning efter cytostatikabehandling	Avlivad
14	Hanhund	9 år	Ingen	Oklar genes	Avlivad
15	Tik	2 år	Ingen	Oklar genes	Avlivad

Anemi orsakad av hemolys

Sex av fallen grupperades som hemolytiska anemier. En hund drabbades av hemolytisk anemi i samband med att den blev biten av en huggorm. Tre av hundarna i gruppen hade förändringar i blodbilden, som styrkte diagnosen immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA). Två hundar hade inga förändringar i sin blodbild tydande på IMHA, men svarade trots detta på behandling för sjukdomen. De tre hundar där immunmedierad hemolytisk anemi verifierades var alla tikan. Medelåldern var 10 år.

Fall 1 - IMHA

Ägarna till en tio år gammal tik upplevde att hunden gömt sig samt legat mer de senaste 4-5 dagarna. Aptiten var nedsatt. Hunden hade avslutat sitt löp ungefär 10 dagar tidigare. Cirka en vecka tidigare hade hunden hostat en del, men hostade inte längre. Ägarna berättade dessutom att hunden hade knölar i juvret. Vid klinisk undersökning befanns hunden ha lindrigt nedsatt allmäntillstånd, lindrigt bleka slemhinnor, blåsljud på hjärtat samt en mjuk resistens ventralt i buken. Den var dessutom något dehydrerad. Även nybildningar i juvervävnaden noterades. Tiken uppvisade vid första provtagningstillfället spontanagglutination av erythrocyter, anisocytos +, polykromasi +, sfärocytos + samt retikulocytantalet 3,0 % (<2,0 %). Hemoglobinvärdet var 50 g/L (132-199g/L), hematokrit var 14 % (38-57%) samt totalantal röda blodkroppar uppmättes till $2,1 \times 10^{12}/L$ ($5,4-8,5 \times 10^{12}/L$). Regenerationsgraden ökade sedan successivt över tiden och blev till slut måttlig. Hunden behandlades med corticosteroider och azathioprin och tillfrisknade inom cirka tre månader.

Fall 2 - IMHA

Ägarna till en elvaårig tik sökte veterinär, eftersom hunden sedan två dagar tillbaka var mycket tröttare, inte åt samt drack mycket vatten. Veterinären, som undersökte tiken, fann att den hade ett mycket nedsatt allmäntillstånd, mycket bleka slemhinnor, blåsljud på hjärtat samt en svullen buk.

Vid första provtagningstillfället noterades spontanagglutination av erythrocyter, uttalad anisocytos och polykromasi samt en hematokrit på 14 % (39-59%). Vare sig hemoglobinhalt, totalantal röda blodkroppar, retikulocyter eller Coomb's test har analyserats. Hunden behandlades initialt med corticosteroider och antibiotika, men avlivades en kort tid efter att behandling satts in. Anledningen till att tiken avlivades var att prognosen bedömdes vara dålig. I journalen finns ingen uppgift om vilket datum tiken avlivades.

Fall 3 - IMHA

En tio år gammal tik hade blivit tröttare de senaste tio dagarna. Hunden ville initialt inte äta, men började så småningom att äta hysteriskt och åt då exempelvis grus. Den hade även kräkts vid några tillfällen. De kliniska fynden inkluderade nedsatt allmäntillstånd, bleka slemhinnor samt blåsljud på hjärtat.

Tiken hade en blodbild med spontanagglutination av erythrocyter, uttalad anisocytos och polykromasi samt enstaka sfärocyter. Hemoglobinvärdet var vid ankomsten till kliniken 38 g/L (120-190g/L), hematokrit 11 % (39-59%), samt totalantalet röda blodkroppar $1,5 \times 10^{12}/L$ ($4,6-8,4 \times 10^{12}/L$). Hunden behandlades med antibiotika, k-vitamin, corticosteroider och azathioprin. Den avlivades 5 dagar efter ankomst till kliniken. Anledningen till detta framgår ej av journalen.

Fall 4 – hemolytisk anemi orsakad av ormbett

En 7,5 år gammal hanhund drabbades av hemolytisk anemi efter ett ormbett. Den hade blivit biten av en orm på eftermiddagen föregående dag. Djurägarna hade givit hunden BetaPred (glukocorticoid) strax efter bittet samt även senare på kvällen. Eftersom hunden kräkts under kvällen och natten uppsökte djurägaren veterinär följande dag. Vid klinisk undersökning noterades ett nedsatt allmäntillstånd, bleka slemhinnor, svag puls samt svullnad och blålila missfärgning på bringan samt höger framben. Kroppstemperaturen var dessutom något låg.

Två dagar efter ankomst till kliniken konstaterades hemoglobinhalt 53 g/L, hematokrit 15 % samt totalantal röda blodkroppar $2,1 \times 10^{12}/L$. Erytrocytilden visade på lindrig anisocytos. Hunden hade dessutom förhöjt ALAT, troponin samt leukocytos, neutrofil och trombocytopeni. En dag senare uppträdde ikteriska slemhinnor och ytterligare två dagar senare noterades hemolys i blodprovsvätskan. Hunden behandlades understödande med antibiotika, corticosteroider, smärtlindring, kalium, rehydreringsvätska samt hjärtmedicin. Hunden tillfrisknade successivt och två månader senare hade den inga tecken på anemi.

Anemi orsakad av blodförlust

Fall 5 – blödning i samband med valpning

En två år gammal tik hade anemi, som var sekundär till blodförlust i samband med valpning. Djurägaren sökte veterinär, eftersom tiken blödde i samband med förlösningen, blev kall samt visade ett sänkt medvetande. Vid den kliniska undersökningen noterades ett nedsatt allmäntillstånd, bleka slemhinnor samt blåsljud. Tiken blödde ej vid ankomst till kliniken och medvetandet bedömdes vara utan anmärkning.

Hunden hade 45 g/L (132-199g/L) i hemoglobinhalt, 13 % i hematokrit (38-57%) samt $2,0 \times 10^{12}/L$ ($5,4-8,5 \times 10^{12}/L$) i totalantal röda blodkroppar vid ankomst till kliniken. Även svaga tecken på regeneration såsom polykromasi och retikulocytos noterades. Blodvärdena förbättrades successivt efter att behandling med kolloidosmotiskt dropp, erytrocytkoncentrat samt antibiotika sattes in. Hunden tillstånd förbättrades och den skickades hem två dagar senare.

Regenerativa anemier med oklar genes

Två hundar hade regenerativ anemi utan tecken på IMHA, men hundarna fick IMHA-behandling och tillfrisknade. Det rörde sig om en tik knappt 3 år gammal och en hanhund 11 år gammal.

Fall 6 – oklar genes

Enligt djurägaren hade den två år och nio månader gamla tiken ätit och druckit sämre sedan 3-4 dagar tillbaka. Hunden hade dessutom blivit successivt slöare. Den hade även kräkts vid något enstaka tillfälle. Vid den kliniska undersökningen var hunden nedsatt i sitt allmäntillstånd, blek i slemhinnorna, dehydrerad samt hade en något förhöjd hjärtfrekvens.

Vid första blodprovundersökningen hade tiken ett hemoglobinvärde på 40 g/L (120-180 g/L) och en hematokrit på 11 % (37-55%). Vid det fullständiga blodprovet, som analyserades dagen efter ankomst till kliniken, fanns svaga till måttliga tecken på regeneration (anisocytos, polykromasi och retikulocytos). Vare sig hemolys, spontanagglutination eller sfärocytos kunde påvisas under sjukdomsförloppet. Hemoglobinhalten ökade sedan successivt och normaliserades efter ca 2 månader. Enligt journalen har man, trots avsaknad av tecken på IMHA

vid blodanalyserna, kliniskt misstänkt att det kan röra sig om immunmedierad hemolytisk anemi och satt in behandling med glukocorticoider och azathioprin. Tiken tillfrisknade och i journalen finns ingen information om något eventuellt återfall.

Fall 7 – oklar genes

Den elva år gamla hanhunden hade blivit gradvis tröttare under den senaste månaden. Ägarna tyckte att hunden tappat i vikt samt börjat dricka mycket vatten. Den hade dessutom kräkts vid några enstaka tillfällen, men mer frekvent under det senaste dygnet. Klinisk undersökning avslöjade att hunden hade mycket bleka slemhinnor samt var dehydrerad. Allmäntillståndet bedömdes vara gott.

Vid första blodprovsundersökningen var hemoglobinvärdet 50 g/L (132-199g/L). Hematokriten var 14 % (38-57%) och totalantalet röda blodkroppar analyserades till $1,7 \times 10^{12}/L$ ($5,4-8,5 \times 10^{12}/L$). Anemin var således kraftig, men svaga tecken på regeneration fanns (anisocytos, polykromasi och retikulocytos). Ingen hemolys, sfärocytos eller spontanagglutination kunde påvisas. Hemoglobin, hematokrit och antal erythrocyter förbättrades successivt, men i journalen finns ingen uppgift om att de har normaliserats. Benmärgsaspirat visade tecken på en dåligt fungerande benmärg men gav ingen specifik diagnos. Finnålsaspirat från lymfknuta visade inga tecken på malignt lymfom. Enligt journalen har man, trots avsaknad av tecken på IMHA vid blodanalyserna, kliniskt misstänkt att det kan röra sig om immunmedierad hemolytisk anemi och satt in behandling för sjukdomen. Hunden tillfrisknade och i journalen finns ingen information om återfall.

Erytropoetinrelaterade anemier

Fall 8 – anemi orsakad av kronisk njursvikt

En fem år gammal hanhund i studien uppvisade anemi sekundärt till kronisk njursvikt. Den hade en historik med njurproblem efter ett ormbett cirka fyra år tidigare.

Djurägaren hade noterat att hunden hade börjat äta sämre och blivit slöare sedan cirka en månad tillbaka. Under sista veckan hade detta blivit ännu tydligare. Under sista dygnet hade hanhunden blivit orkeslös och fått bäras ut för rastning. Enligt djurägaren hade hunden även kräkts vid några tillfällen samt tappat i vikt. Vid klinisk undersökning befanns hunden vara nedsatt i sitt allmäntillstånd, blek i slemhinnorna, palpationsöm över vänster njurregion samt dehydrerad. Ingen ikterus noterades.

Vid blodanalys noterades ett hemoglobinvärde på 65 g/L (120-190 g/L) samt en hematokrit på 18 % (39-59%). Inga tecken på regeneration sågs vid manuell tolkning av blodutstryk. Både urea och kreatinin var kraftigt förhöjda. Albumin och totalprotein var inom normalvärden. Vid ultraljud sågs små njurar med avsaknad av bark-märgdefinition. Prognosen bedömdes som dålig och hunden avlivades.

Anemi orsakad av benmärgsdepression

Sex av hundarna i studien hade misstänkt eller verifierad funktionsnedsättning av benmärgen. Fyra av dessa var tikar och två stycken var hanhundar. Medelåldern var 7,5 år (intervall 2 år – 11 år).

Benmärgsdepressionen var hos en av hundarna orsakade av malignt lymfom. En hund hade leukemi. Det finns misstankar om att ytterligare en av hundarna hade leukemi. En tik hade fått påverkan på benmärgen efter cytostatikabehandling. I två fall fanns ingen klar diagnos, som kunde förklara påverkan på benmärgen.

Fall 9 - kronisk granulocytär leukemi

Djurägarna kontaktade veterinär eftersom deras 7,5 år gamla tik hade haft blodig, sprutande diarré i två dagar. Under det senaste dygnet hade hunden dessutom kräkts, blivit mer dämpad samt slutat att äta och dricka. Tiken löpte och ägarna tyckte att blödningarna denna gång varit kraftigare än normalt. Vid klinisk undersökning fann veterinären att allmäntillståndet var nedsatt, slemhinnorna bleka samt att tiken var dehydrerad.

Ett blodprov analyserades och det gav följande resultat. Hemoglobinvärdet var 92 g/L (132-139 g/L), hematokriten 27 % (38-57%), totalantalet röda blodkroppar var $3,8 \times 10^{12}/L$ ($5,4-8,5 \times 10^{12}/L$). Blodbilden visade på lindriga - måttliga tecken på regeneration i form av polykromasi, anisocytos samt retikulocytos. Hunden hade dessutom kraftig neutrofil med vänsterförskjutning, monocytos samt grav trombocytopeni. Initial behandling bestod av rehydreringsvätska, k-vitamin, blodtransfusion, samt antibiotika. Påföljande dag hade blodvärdena sjunkit ytterligare och anemin bedömdes nu vara grav men regenerativ. Hundens kliniska tillstånd var i princip oförändrat. Behandlingen utökades med glukocorticoider samt azathioprin.

Blodanalys sex dagar efter ankomst till kliniken visade på samma mönster som tidigare. Hunden bedömdes nu ha grav anemi med kraftig regeneration. Trombocytopenin var fortsatt grav. Även neutrofilin var fortsatt kraftig.

Påföljande dag togs ett benmärgsaspirat. Det visade på megakaryocyt - samt myeloidhyperplasi. Benmärgen bedömdes vara mycket aktiv och järnnivåerna låga. Kliniskt sågs ingen direkt förbättring. Däremot noterades att en av boglymfknotorna var förstorad.

Ett aspirat från den förstorade lymfknutan analyserades dag 13. Det visade på myeloid proliferation, och bedömande veterinär föreslog, att det eventuellt kunde röra sig om kronisk granulocytär leukemi. Blodbilden var oförändrad fränsett att hunden nu hade trombocytos istället för trombocytopeni. Vid blodprovsanalys 5 dagar senare fanns misstanken om kronisk granulocytär leukemi kvar. Den vita blodbilden var oförändrad jämfört med tidigare. Anemin var fortsatt kraftig men hade minskat något i omfattning. Regenerationsgraden var även den fortsatt kraftig. Dag 22 sattes behandling med hydroxyurea in. Under den närmaste månaden förbättrades hundens tillstånd obetydligt och även blodprovresultaten förbättrades marginellt. Eftersom förbättringarna var så låggradiga avlivades hunden ca två månader efter att den insjuknat.

Fall 10 - malignt lymfom

Djurägarna till en elvaårig hanhund sökte veterinär, eftersom hunden sedan en vecka tillbaka varit orolig och slö. Den hade dessutom blivit bukig samt fått nedsatt aptit och törst. Hunden hade fått mjälten bortopererad ungefär 10 månader tidigare pga. ett brustet hemangiom. Den diagnosen ställdes patologianatomiskt. Undersökande veterinär noterade vid den kliniska undersökningen ett kraftigt nedsatt allmäntillstånd, mycket bleka slemhinnor, blåsljud på hjärtat samt dehydrering. Enligt en av remisserna i journalen var lymfknotorna förstorade.

Vid blodanalysen, som gjordes påföljande dag, var hemoglobinhalten 32 g/L (120-190g/L) och hematokriten var 10 % (39-59 %). Den röda blodbilden uppvisade hypokromasi++, anisocytos+, poiklocytos+ (olikformade erythrocyter), Howell Jollykroppar++ (kärnrester i erythrocyten) samt punktering i enstaka erythrocyter. Inga sfärocyter noterades. I den vita blodbilden fanns enstaka lymfocyter med ett omoget utseende. Dessutom var trombocytantalet lågt. Hunden avlivades samma dag. Vid obduktion ställdes diagnosen multacentriskt

malignt lymfom. Infiltrat fanns i ett flertal lymfknutor, lever, njurar samt benmärg. Som bifynd noterades mitralisendocardos.

Fall 11 - myelodysplastiskt syndrom

En sex och ett halvt år gammal hanhund inremitterades till universitetsdjursjukhuset, eftersom den de senaste veckorna ofta kräkts, druckit och kissat mer samt blivit slöare. Veterinären, som remitterade in hunden, hade vid första besöket analyserat lever- och njurvärden, som var normala. Blodvärden var också tänkt att analyseras, men posthanteringen gjorde att proverna blev försenade och därmed oanvändbara. Veterinären satte som första behandling in Losec och efter en vecka kom hunden på återbesök. Slemhinnorna var då mycket bleka (normala vid första besöket) och det blåsljud, som även noterats vid första besöket, hördes fortfarande. Ett akutblodprov på kliniken visade hematokrit 10,8 % (inga referensvärden finns). I den röda blodbilden fanns det, enligt bedömande veterinär, myntrullebildning, eventuellt sfärocyter samt stora aktiva trombocyter.

Den kliniska undersökning, som gjordes på remissinstansen samma dag, avslöjade mycket bleka slemhinnor samt ett kraftigt blåsljud på hjärtat. Blodanalysen, som då gjordes, gav följande värden. Hemoglobinhalten var 27 g/L (132-199 g/L), hematokriten 7 % (38-57%), och totalantalet röda blodkroppar var $1,3 \times 10^{12}$ L ($5,4-8,5 \times 10^{12}$). Dessutom var trombocytantalet stegrad. I blodbilden fanns inga tecken på regeneration. Kliniskt misstänktes IMHA, och hunden behandlades initialt med glukocorticoider samt blodtransfusion. Hemoglobinhalten analyserades en dag senare och var då ökad för att återigen sjunka påföljande dag. Då sattes även behandling med azathioprin in. Hundens allmäntillstånd var under denna tid utan anmärkning och slemhinnefärgen förbättrades.

Dag fyra togs ett nytt blodprov. Anemin var då fortsatt kraftig och inga tecken på regeneration fanns. Även neutrofil utan vänsterförskjutning noterades. Fem dagar efter ankomsten togs ett benmärgsaspirat, som innehöll få benmärgsceller. Detta tolkades, som att antingen aplastisk pancytopeni förelåg, eller att provet inte var korrekt taget och därför var kraftigt blodtillblandat och ej diagnostiskt. Hundens slemhinnor var nu blekare än tidigare.

Samtliga blodprover, som analyserades efter dag fyra, visade på en stadigt sjunkande hemoglobinhalt. Dag sex höjdes dosen med glukocorticoider och azathioprin sattes ut. Två dagar senare behandlades hunden med oxyglobin och fick sedan åka hem tillfälligt. Blodprov samma dag visade på fortsatt grav anemi utan tecken till regeneration (mindre än 0,1 % retikulyter och ingen polykromasi). Trombocyterna var fortsatt ökade i antal. Hunden självdog hemma två dagar senare. Obduktionssvar visade på myelodysplastiskt syndrom med ökad mängd blaster. Hunden hade dessutom akut pneumoni, som sannolikt bidragit till dess död.

Fall 12 - leukemi sannolikt lymfatiskt

En nio år gammal tik remitterades till en större klinik, då hon haft svullen nosrygg och läpp, purulent näsflöde samt feber under en veckas tid. Tiken hade dessutom en fistel med sekret i munslemhinnan vid platsen för P2-P3 i överkäken. Tiken var behandlad med antibiotika och blev initialt bättre för att sedan bli sämre igen. Utöver de uppgifter som fanns i remissen berättade djurägarna, att hunden under sjukdomsperioden varit dämpad men ätit och druckit. Undersökande veterinär noterade att tiken hade nedsatt allmäntillstånd, förstora käklymfknota på vänster sida, svullen nos, varigt näsflöde, purulent sekret från hål i munslemhinnan, feber samt att den var dehydrerad.

Hunden sövdes samma dag för inspektion av munhålan och en upprensning gjordes i det infekterade området. I samband med detta utfördes dessutom en röntgenundersökning av skallen, och då noterades en generell mjukdelsförtätning i hela vänster näshåla.

Blodprovsanalys i samband med sövningen visade hemoglobinvärde på 78 g/L (120-190 g/L) samt ett hematokritvärde på 22 % (39-59 %). Totalantalet röda blodkroppar uppmättes till $3,3 \times 10^{12}/L$ ($4,6-8,4 \times 10^{12}/L$) och retikulocytantalet till mindre än 0,1 % ($>2,0$ %). Totalantalet vita blodkroppar uppmättes till $7,2 \times 10^9/L$ ($6,5-18,2 \times 10^9/L$). I den vita blodbilden fanns 4 % stora mononukleära celler och flera av dessa hade ett omoget utseende. Antalet blaster uppskattades till 16,5 %. Neutrofilerna hade dessutom ett atypisk utseende med stor asymmetrisk cellkärna utan normalt kromatinmönster samt toxiskt utseende i cytoplasman. Hunden skickades hem på ytterligare en antibiotikakur.

Då hunden kom på återbesök ungefär en månad senare, var hennes allmäntillstånd nedsatt, slemhinnorna bleka, käk- och boglymfknutorna måttligt förstorade, kroppstemperaturen förhöjd samt nosryggen fortfarande något svullen. Även tonsillerna var måttligt förstorade och hyperemiska. Blodprov visade på ännu sämre blodvärden än vid förra besöket. Nu var dessutom trombocytantalet lågt. I den vita blodbilden var nu nästan alla leukocyter av en enda celltyp. De varierade i storlek och mognadsgrad. Djurägarna upplevde dessutom att tikens allmäntillstånd försämrats ytterligare under de sista dagarna. Hunden avlivades då neoplastisk sjukdom misstänktes.

Fall 13 - biverkning efter cytostatikabehandling

En sjuårig tik, som cytostatikabehandlades med Lomustine® pga. ett mastocytom grad II, remitterades till kliniken, då behandlande veterinär såg tecken på biverkningar.

När tiken anlände konstaterades att allmäntillståndet var kraftigt nedsatt och att slemhinnorna var vita. Hunden hade ingen feber. Vid blodprovsanalysen samma dag konstaterades grav pancytopeni. Det fanns inga tecken på regeneration. Hemoglobinhalten var 30 g/L, hematokrit 9 %, totalantal röda blodkroppar var $1,2 \times 10^{12}/L$. Antalet trombocyter var mindre än $10 \times 10^9/L$ (150-450) och antalet leukocyter var $0,3 \times 10^9/L$ (5,2-14,1). Den redan påbörjade antibiotikabehandlingen kompletterades med glukocorticoider, dropp samt blodtransfusion. Två dagar efter ankomsten kräktes tiken upp blod, mat samt vätska. En dag senare avlivades hunden, då prognosen bedömdes vara dålig.

Fall 14 – oklar genes

En nio år gammal hanhund hade blivit behandlad med glukocorticoider samt antibiotika (Clindabuc) mot misstänkta eosinofila plaque vid tonsillen samt för en bitskada. Hunden var behandlad på samma sätt för eosinofila plaque ett år tidigare och hade enligt journalen då blivit bra. Den senaste behandlingen var avslutad för en månad sedan. Sedan dess hade hunden blivit gradvis hängigare. Två dagar innan veterinär uppsöktes blev hunden mycket sämre. Den var trött, flåsigt och ovillig att gå. Hunden åt och drack dock normalt. De kliniska symptom, som uppmärksammades vid den första kliniska undersökningen, var nedsatt allmäntillstånd, kraftigt bleka slemhinnor, tachycardi, blåsljud på hjärtat samt bukighet.

Blodprov visade på hemoglobinhalt 31 g/L (132-199g/L), hematokrit 9 % (38-57%) och totalantal röda blodkroppar $1,4 \times 10^{12}/L$ ($5,4-8,5 \times 10^{12}/L$). Anemin var således grav. Inga tecken på regeneration, hemolys, sfärocytos eller agglutination

fanns. Den röda blod bilden uppvisade dock anisocytos +++ samt retikulocyter 2,8 % (< 2,0 %) Hunden behandlades med syrgas samt blodtransfusion. Den blev successivt bättre och blodanalys samt benmärgsaspirat två dagar senare antydde, att det fann svaga tecken på regeneration. Benmärgsaspiratet gav ett intryck av erytroid hyperplasi, vilket talar för ineffektiv erythropoes. Inga tecken på leukemi kunde noteras. Dagen efter sattes även behandling med glukocorticoider in.

En vecka efter att hunden ankommit till kliniken togs ett nytt blodprov. Anemin var då något förbättrad, men retikulocytantalet indikerade att den ej var regenerativ (0,1 %). Djurägarna tog hem hunden tills vidare. Ytterligare en blodanalys nio dagar senare visade på en förvärrad anemi utan tecken på regeneration, kraftig neutrofil med måttlig vänsterförskjutning samt trombocytos. Hunden var dessutom sämre, slemhinnorna var kraftigt bleka och den började så småningom att hyperventilera. Då togs beslut om avlivning.

Fall 15 – oklar genes

I samband med en tandoperation hade veterinär noterat, att den två år gamla tiken hade bleka slemhinnor. Enligt djurägarna hade den dessutom ätit sämre de senaste två månaderna. Därför gjordes ett nytt veterinärbesök två dagar efter operationen. Vid den kliniska undersökning, som då utfördes, var tikens allmäntillstånd utan anmärkning men slemhinnorna något bleka.

Hemoglobinhalten uppmättes till 97 g/L (120-190 g/L) och hematokritvärdet till 33 % (39-59 %). Den röda blod bilden visade kraftig anisocytos. Tre dagar senare uppmättes retikulocytantalet 2 %. Den behandling med antibiotika och NSAID, som hunden var insatt på i samband med tandoperation, avbröts inte. Hemoglobinhalten var i princip oförändrad under de följande dagarna och anemin misstänktes vara orsakad av en kronisk inflammation i tanden. Eftersom hunden var relativt pigg och hade fått bättre aptit skickades den hem.

Nio dagar senare blev tiken akut sämre, ville ej äta samt var blek. Ny veterinärkontakt togs, och nu bedömdes hennes allmäntillstånd vara dämpat. Dessutom hördes ett blåsljud på hjärtat och andningen var flåsig. Hemoglobinvärdet var nu 56 g/L (120-190 g/L) och hematokritvärdet 21 % (39-59%). Dagen därpå var blodvärdena nästintill oförändrade och anemin bedömdes vara icke regenerativ. I den röda blod bilden fanns tecken på kraftig anisocytos. Två dagar efter att tiken skrevs in togs ett benmärgsutstryk. I utstryket fanns inga tecken på leukemi eller andra elakartade förändringar. En låg M: E kvot samt det faktum att antalet leukocyter i blod bilden var normalt talade för erytroid hypoplasi. Antalet lymfocyter var förhållandevis högt (14-16%). Enligt bedömande veterinär kunde detta tolkas som lymfoid hypoplasi eller att provet kontaminerats med blod. En benmärgsbiopsi önskades för att kunna göra en säkrare bedömning. Hundens allmäntillstånd och slemhinnefärg var fortsatt oförändrade. En dag efter benmärgsprovet sattes även behandling med glukocorticoider in.

Ett nytt blodprov togs fyra dagar efter den akuta försämringen. Blodvärdena var fortsatt låga och ej nämnvärt förändrade jämfört med förra analysen. I den röda blod bilden fanns tecken på kraftig anisocytos, svag polykromasi samt svag hypokromasi. Behandling med antibiotika och glukocorticoider fortsattes, och hunden skickades återigen hem. Vid återbesöket fyra dagar senare var hunden fortfarande trött, hade börjat dricka mycket samt var fortfarande blek i sina slemhinnor. Blodvärdena var även denna gång i princip oförändrade. Beslut om att ta benmärgsbiopsi fattades. Djurägaren valde dock att avboka operationstiden och avlivade istället hunden.

Diskussion

Resultaten i denna studie visar att tax drabbas av kraftig anemi oftare än schäfer. Studien ger dock inga svar på om panoramat av grundsjukdomar, som orsakar kraftig anemi, skiljer sig åt mellan tax och schäfer. Det skulle kunna vara så att schäfrar som har kraftig anemi uppvisar helt andra grundlidanden än motsvarande taxar. Det är inte heller utrett huruvida schäfrar och taxar skiljer sig åt avseende hemoglobinhalten i blodet, dvs. om exempelvis schäfrar generellt sett har högre hemoglobinvärden än tax. Det finns inte heller några uppgifter på om schäfrar drabbas av anemi i mindre utsträckning än andra hundraser, därför vore det önskvärt med en studie där taxar jämförs med alla hundraser inte bara med schäfer. Man skulle även kunna tänka sig att skillnaden mellan raserna beror på att schäfer i motsats till tax visar tydligare symptom på ett anemiskt tillstånd eller att schäferägare är mer uppmärksamma som hundägare och kontaktar veterinär innan anemin blir kraftig.

Det geografiska upptagningsområdet för Klinisk kemiska laboratoriet vid SLU i Uppsala är relativt stort. Utöver blodprover från Universitetsdjursjukhuset analyseras vid laboratoriet prover från en mängd andra smådjurskliniker och veterinärer runt om i landet. Detta ger en relativt god geografisk spridning på det statistiska underlaget. Alla omprov på samma individ med samma journalnummer inom 3 månader har tagits bort. Det finns dock ingen möjlighet att upptäcka, om samma individ blivit undersökt av mer än en veterinär och därmed eventuellt förekommer fler än en gång i datamaterialet. Det finns inget officiellt system Sverige vad gäller individuella journalnummer och identifiering i klinikernas datasystem. Därför är det fullt möjligt, att enstaka hundar förekommer mer än en gång.

Den valda statistiska analysen är inte helt optimal för det aktuella datasetet, eftersom anemiklasserna är på ordinal skala, d.v.s. det finns en inbördes ordning mellan dem; 0 = ingen anemi, 1 = måttlig anemi, osv. Kontingenstabeller med ordinala variabler kräver speciella analyser för att ordningsdimensionen i variablerna skall kunna tas tillvara (Zar 1999). En analys anpassad för ordinala frekvensdata gjordes, men specialkunskaper krävs för att tolka teststatistikerna korrekt och därför utelämnas resultatet av analysen. Dock kan konstateras att *p*-värdet även där var mycket litet. Eftersom diskrepansen mellan taxar och schäfrar är så stor och tydlig spelar det mindre roll att statistikmetoden inte är optimalt anpassad för dessa data.

Panoramats av grundlidanden, som orsakat kraftig anemi hos de femton taxarna, var mycket brett. Den vanligaste orsaken till kraftig anemi var enligt denna studie benmargssuppression av flera olika orsaker, såsom granulocytär leukemi, malignt lymfom, myelodysplastiskt syndrom, lymfatisk leukemi samt cytostatikabehandling. Dessutom fanns två fall, där benmargssuppression misstänktes men ej verifierades.

Ett annat grundlidande, som visade sig vara en vanlig orsak till kraftig anemi i denna studie, var immunmedierad hemolytisk anemi. Tidigare studier gjorda på sjukdomen (Day 1996, Klag et. al. 1993) har ej visat, att tax skulle vara predisponerad för IMHA. Det finns dock en studie där taxar förekom i mer än ett fall (Jacobs et. al. 1984). Vår studie innehåller för få fall, för att man ska våga påstå att IMHA är en vanlig orsak till kraftig anemi hos tax även om taxarna med IMHA utgjorde den näst största enskilda gruppen.

Eftersom de femton olika fallen uppvisade en sådan diversitet i etiologi, kan man dra slutsatsen att det i denna studie inte förekom något specifikt tillstånd hos taxar som orsakar kraftig anemi. Studien består dock av ett för litet underlag, för att man säkert ska kunna dra en sådan slutsats.

Det är svårt att avgöra om det beskrivna sjukdomspanoramats för dessa taxar med kraftig anemi går att applicera även på andra hundraser. Det är inte säkert att en likartad studie på en annan hundras skulle ge samma utfall. Detta är något som det krävs ytterligare forskning på för att kunna besvara.

Det sågs en ökad tendens till kraftig anemi vid högre åldrar (se figur 1). Det är även något förvånande att ingen av hundarna i fallstudien var äldre än 11 år. Enda avvikelserna från det mönstret består av de två hundar, som var två år gamla. Denna avvikelse kan delvis förklaras med att den ena av dessa två hundar var en valptik som förlorade blod vid förlösningen. Det rör sig således om ett tillstånd som naturligt hör hemma i de yngre åldrarna. Ovan beskrivna tendens blir då ännu tydligare. Det är inte helt oväntat att kraftig anemi förekommer mer i de högre åldrarna, där också allvarligare sjukdomar ses i högre omfattning.

Könsfördelningen visade inte heller på något specifikt mönster. Bland hundarna som led av benmärgssuppression fanns både hanhundar och tikar representerade i ungefär samma utsträckning. Gruppen med verifierade immunmedierade hemolytiska anemier bestod däremot endast av tikar. Det finns två studier som ej har kunnat visa på att tikar skulle vara överrepresenterade vid IMHA jämfört med hanhundar (Day 1996, Klag et. al. 1993). Däremot finns det en studie där man statistiskt har visat på att tikar drabbas av IMHA i högre utsträckning än hanhundar (Jacobs et. al. 1984). Återigen är denna studie för liten för att kunna styrka något av ovanstående påståenden. Vad gäller den generella fördelningen mellan tikar (60%) och hanhundar (40%) vore det intressant att jämföra den fördelningen med motsvarande fördelning i en större population taxar för att se om de är likartade.

De vanligaste anamnestiska uppgifterna var trötthet och minskad aptit. Nedsatt allmäntillstånd, bleka slemhinnor samt blåsljud på hjärtat var vanliga kliniska fynd. Någon tydlig skillnad mellan de olika fallen vad gäller anamnestiska uppgifter och symptom kunde ej ses. Anemin gav till synes likartade symptom oavsett grundorsak. Det skall tilläggas att hundarna uppvisade ytterligare symptom som generellt sett överensstämde med de grundsjukdomar som respektive hund uppvisade.

Nio av femton hundar avlivades och en självdog. Samtliga fall där benmärgen var påverkad hade dödlig utgång. Ibland fanns ett subjektivt inslag vad gäller avlivningsbeslutet. Det framgår inte alltid ur journalen på vilka grunder hunden har avlivats. Både veterinärens och djurägarens bedömning tros ha påverkat beslutet.

Man bör även ha i åtanke att en journalstudie innehåller diverse svagheter som exempelvis bristfälliga och otydliga journalanteckningar samt att journalnoteringarna inte alltid är särdeles genomtänkta.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Aird B. 2000. Clinical and hematologic manifestations of anemia. In: Schalm's Veterinary Hematology. Balado D. (Ed.) pp 140-142. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams & Wilkins
- Day M.J. 1996. Serial monitoring of haematological and immunological parameters in canine autoimmune hemolytic anaemia. *Journal of Small Animal Practice*, 37. pp 523-534.
- Day M.J. 1998a. Anemia in the dog and cat. *The Veterinary Quarterly*, Vol. 20. pp 37-38.
- Day M.J. 1998b. Immune-mediated hemolytic anemia. *The Veterinary Quarterly*, Vol 20. pp 39-40.
- DeNicola D.B. 2006. Anemia – is it regenerative or non-regenerative? Small animal and exotics. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, Vol 20, Orlando, Florida, USA, 7-11 January 2006. pp 485-489.
- Feldman B. F. 1981a. Anemia associated with blood loss and hemolysis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 11. pp 265-275.
- Feldman B.F. 1981b. Hypoproliferative anemias and anemias caused by ineffective erythropoiesis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 11. pp 277-288.
- Feldman B. F. 2005. Nonregenerative anemia. In: *Textbook of veterinary internal medicine*. Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Red.) pp 1908-1917. St. Louis: Elsevier Saunders
- Hoenhaus A.E. 2006. Canine immune mediated hemolytic anemia. Small animal and exotics. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, Vol 20, Orlando, Florida, USA, 7-11 January 2006. pp 502-504.
- Jacobs R.M., Murtaugh R.J. & Crocker D.B. 1984. Use of microtiter Coomb's test for study of age, gender and breed distributions in immunohemolytic anemia of the dog. *JAVMA*, Vol 185. pp 66-69.
- Jain N.C. 1986. Blood loss or hemorrhagic anemia. In: Schalm's Veterinary Hematology. pp 577-588. Philadelphia, USA: Lea & Febiger
- Jain, N.C. 1993a. Evaluation of anemias and polycythemia. In: *Essentials of Veterinary Hematology*. pp 159-168. Malvern, USA: Lea & Febiger.
- Jain, N.C. 1993b. Blood loss or hemorrhagic anemias. In: *Essentials of Veterinary Hematology*. pp 169-176. Malvern, USA: Lea & Febiger.
- Jain, N.C. 1993c. Depression or hypoproliferative anemias. In: *Essentials of Veterinary Hematology*. pp 210-221. Malvern, USA: Lea & Febiger.
- Jain, N.C. 1993d. The leukemias: General aspects. In: *Essentials of Veterinary Hematology*. pp 307-318. Malvern, USA: Lea & Febiger.
- Jones D.R.E. & Gruffydd-Jones T.J. 1991. The haematological consequences of immune-mediated anemia in the dog. *Comparative Haematology International*, 1. pp 83-91.
- King L.G., Giger U., Diserens D. & Nagode L.A. 1992. Anemia of chronic renal failure in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 6. pp 264-270.
- Klag A.R., Giger U. & Shofer F.S. 1993. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). *JAVMA*, Vol 202. pp 783-787.

- Thrall M.A. 2004. Nonregenerative anemia. In: *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Troy D.B. (Ed.). pp 89-93. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Thrall M.A., Weiser G. & Jain N. 2004. Laboratory evaluation of bone marrow. In: *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Troy D.B. (Ed.). pp 149-178. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Tvedten H. & Weiss D.J. 2000. Classification and laboratory evaluation of anemia. In: *Schalm's Veterinary Hematology*. Balado D. (Ed.) pp 143-153. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams & Wilkins
- Weiss D.J. 2003. New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, Vol 33. pp 1317-1334.
- Weiss D.J. 2006. A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 20. pp 955-961.
- Weiss D.J. & Klausner J.S. 1990. Drug-associated aplastic anemia in dogs: Eight cases (1984-1988). *JAVMA*, Vol 196. pp 472-475.
- Weiss D. & Tvedten H. 2004. Erythrocyte disorders. In: *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Willard & Tvedten (Red.) pp 38-62. St. Louis: Saunders.
- Zar J.H. 1999. *Biostatistical analysis*. 4:th edition. London: Prentice-Hall International