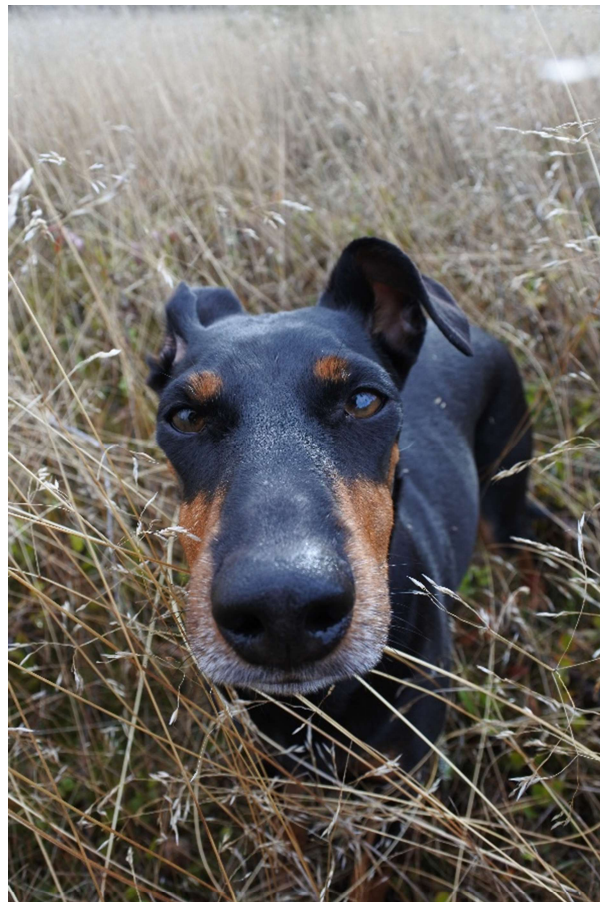


Superficial necrolytic dermatitis hos hund

Kan leverpatologi förklara de uppkomna hudförändringarna?

Kira Casén



Uppsala
2018

Superficial necrolytic dermatitis hos hund

Kan leverpatologi förklara de uppkomna hudförändringarna?

Canine superficial necrolytic dermatitis

Can liver pathology explain the cutaneous lesions?

Kira Casén

Handledare: *Elina Andersson och Stina Ekman, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Examinator: *Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:18

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

Nyckelord: *superficial nekrolytisk dermatit, hepatokutant syndrom, etiologi, lever, patologi*

Key words: *superficial necrolytic dermatitis, hepatocutaneous syndrome, etiology, liver, pathology*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Hudens anatomi och fysiologi.....	4
Leverns anatomi och fysiologi.....	5
<i>Filtrering av blod</i>	6
<i>Produktion av galla</i>	6
<i>Syntes av plasmaprotein</i>	7
Leverinsufficiens.....	7
<i>Ascites</i>	8
<i>Ikterus</i>	9
<i>Ökad blödningsbenägenhet</i>	9
Superficial necrolytic dermatitis	9
<i>Histologiska hudförändringar</i>	10
<i>Etiologier</i>	11
<i>Leverpatologi</i>	12
<i>Hypoaminoacide mi</i>	12
<i>Medicinering med fenobarbital</i>	13
<i>Komparativa aspekter med necrolytic migratory erythema (NME)</i>	14
Diskussion	14
Litteraturförteckning	17

SAMMANFATTNING

Superficial necrolytic dermatitis (SND) är ett ovanligt tillstånd som främst drabbar äldre hundar. Tillståndet karakteriseras av hudförändringar på framför allt trampdynor, och hälta till följd av de smärtsamma förändringarna är vanligt förekommande. De histopatologiska förändringarna i huden innefattar parakeratos, vakuolisering av keratinocyter och en hyperplasi av epitelceller i de basala lagren av epidermis.

Majoriteten av hundarna som diagnostiseras med SND har karakteristiska förändringar i levern och en samtidig diabetes mellitus. De histopatologiska förändringarna i levern utgörs av vakuoliserade hepatocyter, områden av parenkymal kollaps och en hepatocellulär regeneration. Inuti de vakuoliserade hepatocyterna återfinns lipidinlagringar. Dessa förändringar kan makroskopiskt misstas för levercirros.

SND har även observeras hos hundar med glukagonom, en glukagonproducerande tumör i pankreas, samt hos hundar som under en lång tid medicinerats med antikonvulsiva läkemedel. Hos dessa fall har de ovan beskrivna karakteristiska leverförändringarna ej kunnat observeras.

En markant hypoaminoacide mi är ett utmärkande drag hos hundar med SND, och nivåerna av aminosyror i plasma är signifikant lägre än hos hundar med akut eller kronisk hepatit, något som tyder på att uppkomsten av hypoaminoacide mi hos hundar med SND inte kan förklaras av en nedsatt levermetabolism. En hypoaminoacide mi skulle dock kunna förklara uppkomsten av de karakteristiska hudförändringarna som ses vid SND, då en minskning av aminosyror kan resultera i en direkt förbrukning av protein i epidermis, vilket leder till en epidermal nekros.

Hos hundar med SND och ett samtidigt glukagonom kan en hyperglukagonemi vara orsaken till de sänkta nivåerna av aminosyror i plasma, då glukagon spelar en viktig roll vid nedbrytningen av aminosyror. Ökade nivåer av glukagon skulle även i sig kunna förklara uppkomsten av de karakteristiska hudförändringarna som ses vid SND. Förhöjda nivåer av glukagon kan stimulera till syntes av arakidonsyra i keratinocyter, vilket resulterar i ökad frisättning av arakidonsyra och efterföljande inflammation och nekros i huden.

De vakuolära förändringar som ses i levern vid SND tyder på en underliggande metabolisk eller hormonell dysfunktion, snarare än en primär leversjukdom. Förekomsten av hypoaminoacide mi och utvecklandet av samtidig diabetes mellitus tyder på att ökad sekretion av glukagon föreligger vid SND. Mycket forskning kvarstår gällande SND och dess uppkomst. Ytterligare studier kring bland annat koncentrationer av glukagon i plasma hos hundar drabbade av SND skulle behövas för att bringa klarhet i vad som orsakar hudförändringarna.

SUMMARY

Superficial necrolytic dermatitis (SND) is an uncommon, necrotizing skin disorder that usually affects older dogs. The cutaneous lesions in SND is caused by degeneration and necrosis of keratinocytes leading to edema of the skin, as well as crusting, parakeratotic hyperkeratosis, erosions and ulcerations. The lesions are usually located to the pawpads; pain and lameness due to the painful lesions is a common feature in SND.

Most of the reported cases of SND appears to be associated with severe vacuolar hepatopathy, with or without accompanying diabetes mellitus. The cutaneous lesions have also been observed in dogs with glucagon-producing pancreatic endocrine tumours, as well as in conjunction with long-term anticonvulsant therapy with phenobarbital.

Hepatic lesions in dogs with hepatopathic SND consist of severely ballooned hepatocytes with both water- and lipid intracellular accumulation, areas of parenchymal collapse and foci of nodular hepatocellular regeneration. These changes may be macroscopically mistaken for hepatic cirrhosis.

A profound hypoaminoacidemia is a consistent feature of SND, and plasma amino acid levels are significantly lower than from dogs with either acute or chronic hepatitis, indicating that the hypoaminoacidemia is not caused by a decreased hepatic metabolism. The hypoaminoacidemia may cause a direct protein depletion of the epidermis leading to epidermal necrosis, thus causing the cutaneous lesions as seen in SND.

In dogs with glucagon-producing pancreatic endocrine tumours, the hypoaminoacidemia is most likely due to high levels of glucagon, since glucagon plays an important role in the catabolism of almost all amino acids. High levels of glucagon may in itself also explain the cutaneous lesions seen in dogs with SND. Elevated levels of glucagon may stimulate arachidonic acid synthesis in keratinocytes, causing increased arachidonic acid release and subsequent inflammation and necrosis of the skin.

The vacuolar changes seen in the liver of dogs with SND supports the thesis of an underlying metabolic or hormonal dysfunction rather than a primary liver disease. Hypoaminoacidemia and development of concurrent diabetes mellitus indicates that increased glucagon secretion exists in SND. Further studies regarding for instance plasma glucagon concentrations is needed to confirm what is causing the cutaneous lesions seen in dogs with SND.

INLEDNING

Superficial necrolytic dermatitis (SND) är ett ovanligt tillstånd som främst drabbar äldre hanhundar (Outerbridge, 2010). Vid SND ses karakteristiska hudlesioner på trampdynorna, kring ögon och mun, vid genitalområdet samt på specifika tryckpunkter (främst armbågarna) hos den drabbade hunden. Hudlesionerna består av smärtande sår, en tydlig krust-och sprickbildning, rodnad och alopeci. SND observerades initialt hos hundar diagnostiserade med diabetes mellitus (Walton *et al.*, 1986) men under årens lopp har hudförändringarna noterats hos individer med flera olika typer av sjukdomstillstånd.

SND är ett smärtsamt tillstånd (Stewart, 1990). Håla är vanligt förekommande sekundärt till de smärtsamma lesionerna, och ofta utvecklas sekundära infektioner med bakterier, jästsvamp eller dermatofyter på trampdynorna (Outerbridge, 2010). Prognosen vid SND är i allmänhet dålig, den genomsnittliga överlevnaden är efter fastställd diagnos tre månader (Hall-Fonte *et al.*, 2016). Prognosen försämras också av att många av de drabbade hundarna har en samtidig diabetes mellitus, eller senare utvecklar en sådan (Walton *et al.*, 1986; Gross *et al.*, 1993; Outerbridge, 2010).

Studier har visat att hundar drabbade av SND i de flesta fall har en samtidig karakteristisk vakuolär hepatopati, vilket resulterar i parenkymal kollaps samt nodulär regeneration i levern (Gross *et al.*, 1993). Vad som orsakar den vakuolära hepatopatin, och varför den resulterar i de karakteristiska hudlesionerna, är inte helt klarlagt, men det verkar röra sig om en underliggande hormonell eller metabolisk störning (Outerbridge *et al.*, 2002).

Syftet med denna litteraturstudie är att redogöra för leverns och hudens normala struktur och funktion samt för leverinsufficiens och följderna därav. Med detta som bakgrund undersöks sedan om följder av nedsatt leverfunktion kan förklara de karakteristiska hudförändringarna som ses vid SND.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till denna studie införskaffades med hjälp av databaserna Primo, Google Scholar, PubMed, Web of Science och Scopus. Sökorden som användes var "superficial necrolytic dermatitis" AND dog*, "liver" AND "failure" AND dog*, "hepatocutaneous syndrome" AND dog* samt olika kombinationer av dessa ord. Därutöver användes referenser från artiklar som hittades, liksom tryckt veterinärmedicinsk facklitteratur.

LITTERATURÖVERSIKT

Hudens anatomi och fysiologi

Huden är kroppens största organ och har som uppgift att skydda underliggande celler och vävnader mot mekaniska och kemiska skador samt från intrång av mikroorganismer. Utöver detta har huden en temperaturreglerande funktion och spelar en viktig roll vid bland annat överföring av sensorisk information och vid syntes av 7-dehydrokolesterol till vitamin D3 (Sjaastad *et al.*, 2010).

Huden består utifrån och in av epidermis, dermis och subcutis. Till huden hör även adnexa, vilket är ett samlingsnamn för de strukturer som tillhör huden, såsom hårfolliklar och talg- och svettkörtlar. Epidermis består av fyra lager i behårad hud och fem lager i hårlös hud. *Stratum basale* är epidermis första lager och är förankrat i ett basallamina. I detta lager genomgår stamceller mitos och bildar kontinuerligt keratinocyter. Bildandet av keratinocyter leder till att äldre keratinocyter differentierar och pressas genom *stratum spinosum* och *stratum granulosum* innan de till sist når epidermis yttersta lager, *stratum corneum*. I en hårlös hud, exempelvis på trampdynor, ses keratinocyter även i *stratum lucidum*, ett lager beläget mellan *stratum granulosum* och *stratum corneum*. När keratinocyterna når *stratum corneum* är de keratiniserade och saknar cellkärna men förblir sammanbundna av desmosomer (Sjaastad *et al.*, 2010). Proliferationen, differentieringen och förhorningen av de epidermala cellerna regleras av cytokiner, bland annat insulinliknande tillväxtfaktorer, hormoner och nutrionella faktorer, exempelvis protein och zink (Zachary *et al.*, 2017).

Keratinocyter är den huvudsakliga celltypen i epidermis. Keratinocyterna innehåller keratin vilket är ett olösligt, stabilt intracellulärt protein som bidrar till epidermis hållfasthet. I epidermis innersta lager, *stratum basale*, finns Merkelceller, melanocyter och Langerhansceller. Merkelcellerna fungerar som mekanoreceptorer och kan även påverka proliferationen av keratinocyter. Melanocyter producerar pigmentet melanin, som ger huden och håret dess färg, och hjälper till att skydda huden mot skador inducerade av UV-ljus. Langerhansceller är dendritiska celler som härstammar från monocyt-makrofagprekursorceller. De har som uppgift att processa och presentera antigen för T-lymfocyter och modulerar följaktligen hudens immunologiska respons (Zachary *et al.*, 2017).

Under epidermis ligger dermis, som består av ett ytligt och ett djupt lager. Dermis innehåller lymf- och blodkärl och består främst av ett extracellulärt matrix (ECM) innehållandes kollagen och elastiska fibrer förankrade i glykosaminoglykaner. De dominerande celltyperna i dermis är

fibroblaster, mastceller, lymfocyter, plasmaceller och makrofager. Under dermis ligger subcutis, ett fettrikt lager som förankrar dermis vid underliggande muskel eller ben (Zachary *et al.*, 2017).

Leverns anatomi och fysiologi

Levern är kroppens största körtelorgan, lokaliserad kranialt i bukhålan bakom diafragma. Blodförsörjningen till levern sker via portavenen (*V. portae*) och leverartären (*A. hepatica*). Genom att leda näringsrikt blod från mag-och tarmkanalen till levern står portavenen för cirka 80% av blodförsörjningen, medan resterande 20% av blodflödet når levern genom leverartären. Levern dräneras på blod via kaudala vena cava (Zachary *et al.*, 2017).

Leverns parenkym består av hepatocyter som är arrangerade i leverlobuli. Varje leverlobul är månghörnig, ofta hexagonal, och i varje hörn finns en så kallad portatriad. Portatriaden består av gallgångar, grenar av portavenen och leverartären samt nerver och lymfkärl, och hålls ihop av ett kollagent stroma (Sjaastad *et al.*, 2010).

I centrum av varje leverlobul finns en centralven, och från denna radierar hepatocyterna ut. Mellan varje rad av hepatocyter finns ett utrymme där det arteriella och venösa blodet från portatriaden förenas och blandas. Dessa mellanrum kallas sinusoider och verkar som leverns kapillärer. Endotelcellerna som separerar sinusoiderna från hepatocyterna är fenestrerade vilket resulterar i att hepatocyterna får en direkt kontakt med blodplasman via Disses spalt, namnet på mellanrummet mellan hepatocyterna och sinusoidernas endotelceller (Sjaastad *et al.*, 2010). Disses spalt möjliggör ett effektivt upptag av komponenter från plasman och underlättar hepatocellulär sekretion. Ett basalmembran sammansatt av olika typer av kollagen ger stöd åt de sinusoidala endotelcellerna och utgör tillsammans leverns så kallade retikulina nätverk (Zachary *et al.*, 2017).

I leverns sinusoider finns Kupfferceller, en typ av makrofager. Kupffercellerna spelar en viktig roll i avlägsnandet av eventuella infektiösa komponenter och åldrande celler från blodet, men de deltar också i cytokindrivna interaktioner. I dessa interaktioner deltar också itoceller. Itoceller återfinns i Disses spalt och är lipidförvarande celler vars primära uppgift är att lagra vitamin A i cytoplasmiska vakuoler (Zachary *et al.*, 2017).

Levern spelar en central roll i många livsnödvändiga biologiska processer, bland annat filtrering av blod, produktion av galla samt produktion och metabolism av proteiner. Många av dessa processer kan endast ske i levern vilket innebär att en nedsatt leverfunktion kan få allvarliga konsekvenser (Sjaastad *et al.*, 2010).

Filtrering av blod

Via portalvenen tar levern emot blod som absorberats från mag-tarmkanalen. Blodet innehåller näringsämnen som levern filtrerar, bearbetar och reglerar koncentrationen av innan blodet går vidare till den systemiska cirkulationen. Blodet innehåller även glukos som hepatocyterna använder som energi, alternativt lagrar upp i form av glykogen med hjälp av specifika enzymer. Vid låga glukosnivåer frisätts peptidhormonet glukagon som genom att utöva effekt på hepatocyterna initierar glykogenolys. Vid glykogenolysen omvandlas glykogen till glukos som därefter utsöndras till blodet (Sjaastad *et al.*, 2010).

Leverns filtrerande förmåga innebär att levern utsätts för toxiska skador mer frekvent än något annat organ. Flera läkemedel, som har en bevisad terapeutisk tillämpning, kan ge akuta eller kroniska skador på levern. Ett exempel på detta är det krämplösande läkemedlet fenobarbital, som vid långvarig medicinering hos hund har visat sig ge en kronisk levertoxicitet (Zachary *et al.*, 2017).

Produktion av galla

En annan viktig leverfunktion är produktionen av galla, en vätska bestående av bland annat gallsyra och gallsalter, vilken spelar en viktig roll vid digestionen av fett. Gallsyra produceras av hepatocyter, konjugeras med gallsalter och utsöndras därefter genom små kanaler, gallkanalikuli. Dessa kanalikuli mynnar i en större gallgång som tömmer sig i duodenum. Gallan kan även deponeras i gallblåsan där den temporärt förvaras innan den, efter stimulering vid ökat födointag, utsöndras i tarmen (Sjaastad *et al.*, 2010). Efter att gallan utövat sin effekt reabsorberas den från ileum och transporteras med det venösa portablodet till levern där den återigen kan användas för gallproduktion. Denna återanvändning av galla kallas enterohepatisk cirkulation (Zachary *et al.*, 2017).

Utöver gallsyra och gallsalter innehåller galla även bilirubin, en restprodukt som bildas vid nedbrytning av hemoglobin. Makrofager lokaliserade i mjälte, benmärg och lever fagocyterar åldrande erythrocyter och konverterar, genom flera steg och med hjälp av olika enzymer, hemoglobin till bilirubin. Bilirubin släpps sedan ut i blodet där det binder in till albumin och därigenom ökar sin löslighet i plasma. När blodet passerar levern separerar hepatocyterna bilirubinet från albuminet, absorberar bilirubinet och konjugerar det med glukuronsyra vilket gör det vattenlösligt. Bilirubinet utsöndras sedan i gallan och lämnar kroppen tillsammans med feces (Zachary *et al.*, 2017).

Syntes av plasmaprotein

Den extracellulära vätskan i blodet kallas plasma och består av vatten och plasmaproteiner. Plasmaproteinerna syntetiseras i levern och fungerar som transportmolekyler för många substanser som är olösliga i vatten, exempelvis fettlösliga hormoner. Plasmaproteinerna, framför allt albumin, spelar även en viktig roll vid bibehållandet av det kolloidosmotiska trycket. Eftersom de flesta kapillärer är impermeabla för större proteinmolekyler är proteinkoncentrationerna högre i plasma än i interstitialvätskan. Denna skillnad i koncentration, ihop med motsvarande skillnad i hydrostatiskt tryck, fastställer vätskefördelningen mellan det vaskulära systemet och interstitialvätskan (Sjaastad *et al.*, 2010).

En del plasmaproteiner fungerar som koagulationsfaktorer. Koagulationsfaktorerna, som produceras i levern, spelar en viktig roll för blodets förmåga att koagulera och därigenom försluta eventuella skador på blodkärl. Vid koagulation omvandlas den aktiva prekursor protrombin till enzymet trombin. Trombin omvandlar sedan plasmaproteinet fibrinogen till fibrin som sedan polymeriseras och därigenom bidrar till skapandet av ett koagel (Sjaastad *et al.*, 2010).

Plasmaproteinerna är uppbyggda av aminosyror och levern spelar således även en central roll vad gäller regleringen av aminosyrabalansen (Sjaastad *et al.*, 2010). Med hjälp av leverenzymmer kan levern syntetisera överflödiga aminosyror och metabolisera aminogrupeer från flera aminosyror till urea via syntetisering av glutamat. Levern kan även katabolisera aminosyrornas kolskelett till mellanprodukter som kan användas som energi eller ingå i glukoneogenesen (Oterbridge *et al.*, 2002).

Leverinsufficiens

Levern besitter, framför allt hos unga djur, en stor regenerativ kapacitet och kan bibehålla normal funktion trots att upp till två tredjedelar av leverparenkymet skadas. Om levern utsätts för skada sker en kompensatorisk hyperplasi av hepatocyter, gallgångsepitel och endotel, en process som stimuleras av specifika tillväxtfaktorer. Detta svar på skada kan upprepas, men ihållande reparationsförsök leder till förändringar i leverns struktur och funktion.

När levern utsätts för skada genomgår itotcellerna en fenotypisk förändring, från lipidförvarande celler till myofibroblastiska celler. Dessa celler påbörjar sedan en syntes av kollagen typ I, III och IV. Kollagen typ I och III påträffas normalt i bindväven kring portaområden och kring centralvenen, medan kollagen typ II, IV och XVIII är viktiga beståndsdelar i sinusiodernas sammansättning, det retikulina nätverket. De myofibroblastiska

cellerna startar även produktion av komponenter i det extracellulära matrix, vilket leder till en ökad mängd ECM i levern. Denna form av bindvävsinlagring, även kallad fibros, ger en nodulär proliferation av leverparenkymet (Zachary *et al.*, 2017).

Vid bildandet av fibros aktiveras de sinusoidala endotelcellerna och de förlorar därmed sina fenestrationer. Detta, i kombination med den ökade mängden bindväv, leder till en förlust av Disses spalt. Hepatocyterna förlorar därmed sin närhet till blodet i sinusoiderna, vilket resulterar i en sämre leverfunktion. Aktiverade Kupfferceller och itoceller frisätter därtill proinflammatoriska cytokiner vilket ytterligare stimulerar den fenotypiska omvandlingen av itocellerna, från lipidförvarande till myofibroblastiska celler. Vid en långt gången fibros uppstår ett irreversibelt tillstånd kallat end-stage-liver (levercirros). Levern är då liten, fast och oregelbunden, med noduli av regenererat parenkym som separeras av områden med fibros (Zachary *et al.*, 2017).

Ett mått på nedsatt leverfunktion är förhållandet mellan grenade aminosyror (BCAA) och aromatiska aminosyror (AAA). Den initiala nedbrytningen av grenade aminosyror sker i flera vävnader, framför allt skelettmuskulatur, medan de aromatiska aminosyrorna bryts ner i levern. Detta innebär att förhållandet mellan BCAA och AAA minskar vid nedsatt leverfunktion. Ett normalt förhållande ligger kring 3:1 och de flesta hundar med allvarlig leversvikt ligger på ett förhållande under 1,5:1 (Outerbridge *et al.*, 2002).

Vid levercirros kan levern inte längre utöva normal funktion, något som ger en leversvikt och därmed flera kliniska symptom, exempelvis ascites, ikterus och en ökad blödningsbenägenhet.

Ascites

Vid kronisk leverskada kan ascites, ansamling av vätska i buken, uppstå. Den utspridda leverfibrosen leder till ett ökat motstånd för blodflödet genom levern vilket medför ett ökat tryck inuti portalvenen, en portal hypertension, samt ett ökat hydrostatiskt tryck. Detta medför att vätska diffunderar från kärl och kapillärer ut till bukhålan. Vätskan kan även ansamlas i vävnader och bildar då ödem.

Uppkomsten av ascites påskyndas ofta av en samtidig hypoalbuminemi, sänkta nivåer av plasmaproteinet albumin. Utöver att albumin till följd av den portala hypertensionen och det ökade hydrostatiska trycket tränger ut i bukhåla och vävnader, ger den nedsatta leverfunktionen också en minskad syntes av proteinet. De minskade nivåerna av albumin ger ett sänkt kolloidosmotiskt tryck i blodet, vilket ytterligare bidrar till vätskeutträdet (Zachary *et al.*, 2017).

Ikterus

Vid leverinsufficiens kan också en gulaktig missfärgning av vävnader observeras. Denna missfärgning kallas hyperbilirubinemi, eller ikterus, och beror på en ansamling av avfallsprodukten bilirubin till följd av leverns nedsatta förmåga att konjugera bilirubin till ett lösligt ämne som kan utsöndras via gallan (Zachary *et al.*, 2017).

En hyperbilirubinemi kan vara intrahepatisk eller extrahepatisk. Den intrahepatiska hyperbilirubinemin kan bero på en leverskada som påverkar hepatocyternas förmåga att producera och utsöndra galla, eller på medfödda avvikelser i syntesen av galla, vilket hämmar utsöndringen. En extrahepatisk hyperbilirubinemi orsakas av en blockering av de extrahepatiska gallgångarna. Hyperbilirubinemin kan även vara av prehepatisk form och orsakas då av hemolys, vilket ger ett överflöd av bilirubin och minskad tillgång till syre för hepatocyterna (Zachary *et al.*, 2017).

Ökad blödningsbenägenhet

En ökad blödningsbenägenhet kan ibland ses i samband med leversvikt. Leverns nedsatta funktion leder till en minskad syntes av flera koagulationsfaktorer vilket resulterar i en nedsatt möjlighet till blodkoagulation (Zachary *et al.*, 2017).

Vitamin K spelar en kritisk roll vid leverns syntes av protrombiner och andra koagulationsfaktorer, och ett minskat upptag leder följaktligen till en minskad syntes av koagulationsfaktorer. Förekomst av fibros kan förhindra det normala flödet av galla vilket leder till en minskad utsöndring av galla i tarmen. Minskade nivåer av galla i tarmen leder till en minskad lipidnedbrytning. Många viktiga näringsämnen, exempelvis vitamin K, är fettlösliga och kan vid låga nivåer av galla inte absorberas i tillräcklig mängd. (Zachary *et al.*, 2017).

Superficial necrolytic dermatitis

Superficial necrolytic dermatitis (SND) är ett ovanligt tillstånd som främst drabbar hundar, men har även observerats hos katt, spetsnoshörning och rödräv (Patel *et al.*, 1996; Munson *et al.*, 1998; Van Poucke *et al.*, 2005). Vid SND ses karakteristiska hudlesioner på framför allt trampdynorna hos den drabbade hunden, men lesionerna kan även uppträda kring ögon och mun, i genitalområdet samt på specifika tryckpunkter (främst armbågarna). På trampdynorna består hudskadorna av sår kombinerat med en tydlig skorp- och sprickbildning medan de kring ögon och mun ofta också involverar rodnad och alopeci. Hälta, till följd av de smärtsamma lesionerna på trampdynorna, är vanligt förekommande (Outerbridge, 2010).

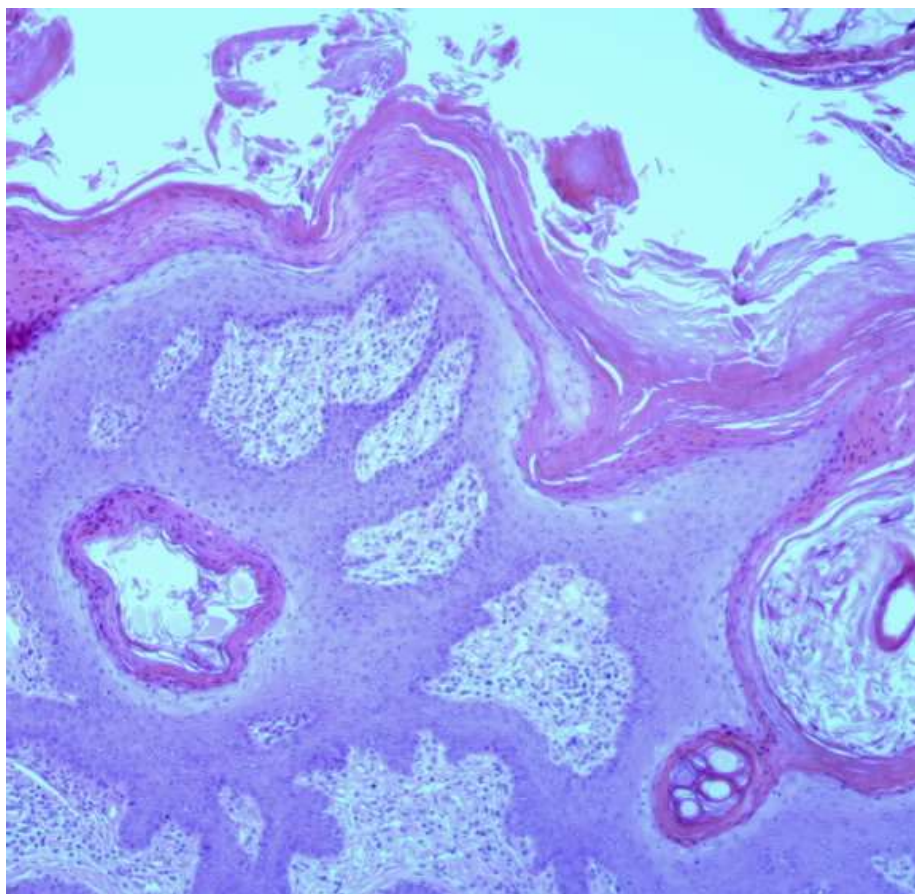
SND förekommer främst hos äldre individer. Enligt två större studier var medelåldern hos de drabbade hundarna tio år (Outerbridge *et al.*, 2002; Gross *et al.*, 1993) och hanhundar utgör 64% av 101 rapporterade fall (Outerbridge, 2010). En viss raspre disposition kan föreligga då shetland sheepdog, west highland white terrier, skotsk terrier och cocker spaniel tycks vara överrepresenterade (Outerbridge, 2010). En nyligen genomförd retrospektiv studie, som granskade 31 fall av SND hos shih tzus, har även föreslagit att en hereditär komponent möjligen föreligger (Hall-Fonte *et al.*, 2016).

Histologiska hudförändringar

Diagnosen SND ställs genom histopatologisk undersökning av en eller flera hudbiopsier. I en översikt av hudsnitten ses histologiskt ett karakteristiskt färgmönster i rött, vitt och blått. Detta färgmönster uppstår vid hematoxylin- och eosinfärgning och beror på infärgningen av bland annat keratin och basofila granulocyter (Gross *et al.*, 1993).

I det förtjockade epidermis ses en ytlig parakeratos, vilket innebär att keratinocyterna kvarhåller sin cellkärna i *stratum corneum*. Närvaron av keratinansamlingar gör att detta lager färgas rött. Under detta röda lager, i mellersta epidermis, ses en laminär blekhet och vakuolisering av keratinocyter, ibland i samband med en viss nekros och ödem (Jacobson *et al.*, 1995; Gross *et al.*, 1993; Yashima *et al.*, 2006). I de övriga basala och suprabasala lagren av epidermis ses en hyperplasi av epitelceller. Den epidermala hyperplasien ger detta lager en blå färgton (Gross *et al.*, 1993).

I epidermis kan ofta nekros, erosioner och ulcerationer observeras. Ibland kan även pustler förekomma, och i dessa pustler kan infiltration av nekrotiskt debris, neutrofila granulocyter och ibland bakteriekolonier observeras. Många gånger kan kolonisation av de keratinösa skorporna förekomma, då främst av bakterier, svamp eller jästsvamp (Gross *et al.*, 1993; Jacobson *et al.*, 1995). I dermis kan ibland en ospecifik inflammation med infiltration av lymfocyter, makrofager, neutrofiler och plasmaceller observeras (Gross *et al.*, 1993).



Superficial necrolytic dermatitis med tydligt karakteristiskt färgmönster i rött, vitt och blått vid hematoxylin och eosin-färgning. Bild: Stina Ekman, BVF.

Etiologier

SND observerades initialt hos hundar diagnostiserade med diabetes mellitus (Walton *et al.*, 1986) men under årens lopp har hudlesionerna noterats hos individer med flera olika typer av tillstånd, något som tyder på att SND är ett sekundärt syndrom som uppstår till följd av en underliggande sjukdom (Outerbridge, 2010). Utöver diabetes mellitus, som förekommer i cirka 30% av de 101 beskrivna fallen av SND (Outerbridge, 2010), har de karakteristiska hudförändringarna observerats hos hundar med glukagonom, en glukagonproducerande tumör i pankreas, och hos hundar som under en lång period medicinerats med fenobarbital (Torres *et al.*, 1994; March *et al.*, 2004). Majoriteten av hundarna som diagnostiseras med SND har

karaktäristiska förändringar i levern, och SND kallas följaktligen ibland för hepatokutant syndrom (Outerbridge, 2010).

Leverpatologi

Hos hundar med SND ses ofta en vakuolär hepatopati, och ofta förekommer förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet, i synnerhet alkaliskt fosfat (ALP). Levern kan vara något förstörd och ha påfallande nodulärt utseende (Gross *et al.*, 1993). Vid ultraljud ses hypoekoiska små noduli och ett hyperekoiskt trabekulärt nätverk som omringar dessa noduli, vilket ger ett utseende som ofta liknar vid en vaxkaka (Jacobson *et al.*, 1995; Nyland *et al.*, 1996; March *et al.*, 2004).

De histopatologiska förändringarna utgörs av vakuoliserade hepatocyter, områden av parenkymal kollaps och en hepatocellulär regeneration. Inuti de vakuoliserade hepatocyterna återfinns lipidinlagringar (Gross *et al.*, 1993; March *et al.*, 2004). Dessa förändringar kan makroskopiskt förväxlas med de som ses vid levercirros, men flera studier har fastställt att den dominerande förändringen är en svår vakuolär hepatopati (Gross *et al.*, 1993; Jacobson *et al.*, 1995; Nyland *et al.*, 1996).

Loftus *et al.* (2017) fann att den vakuolära hepatopatin kan föregå utvecklandet av de karakteristiska hudförändringarna, och drar följaktligen slutsatsen SND kan vara en underdiagnostiserad sjukdom hos hundar med leversjukdom, där klassiska hudförändringar saknas.

Hypoaminoacide

Utöver de karakteristiska leverförändringarna är hypoaminoacide, sänkta nivåer av aminosyror i plasma, ett utmärkande drag hos hundar med SND (Gross, 2005; Outerbridge *et al.*, 2002; Loftus *et al.*, 2017) och en minskning på upp till 80% av normalkoncentrationen i plasma av flera aminosyror har observerats (Gross *et al.*, 1993).

I en större studie (Outerbridge *et al.*, 2002) mättes koncentrationer av aminosyror i plasma hos 36 hundar diagnostiserade med SND. Alla 36 hundar hade en markant hypoaminoacide och nivåerna av flera aminosyror var lägre än man sett i något annat tillstånd, undantaget hos djur med ett glukagonom.

Hos hundar diagnostiserade med SND var förhållandet mellan BCAA och AAA i samma studie i genomsnitt 2,6:1, vilket alltså inte indikerar en nedsatt leverfunktion (Outerbridge *et al.*,

2002). En annan studie (Loftus *et al.*, 2017) fann att minskad koncentration av grenade aminosyror (BCAA) korrelerade med en ökad grad av SND. Eftersom grenade aminosyror är den främsta energikällan i glukoneogenesen vid leversvikt föreslår författarna att denna korrelation kan reflektera en förändrad levermetabolism.

En behandling med intravenösa infusioner av aminosyror har visat sig ha en viss effekt på hudförändringarna. I en studie överlevde cirka 20% av hundarna i över tolv månader och majoriteten av dessa fick intravenösa infusioner av aminosyror (Outerbridge *et al.*, 2002). En oral näringstillförsel av en koncentrerad proteinkälla, äggula, har i andra studier även resulterat i en markant förbättring av hudförändringarna (Gross *et al.*, 1993).

Medicinering med fenobarbital

En hypoaminoacide mi har även observerats hos hundar med SND och en historik av långvarig medicinering med fenobarbital (March *et al.*, 2004). Fenobarbital är ett läkemedel som används vid generaliserade toniska kloniska epileptiska anfall och är vid långvarig användning hos hund associerat med levertoxicitet som kan leda till levercirros. Hundar som drabbas av denna levercirros har ofta ett dåligt allmäntillstånd och uppvisar kliniska symptom på leversvikt. Levern är liten och vid histopatologisk undersökning ses ofta en utbredd fibros, områden med nodulär hyperplasi, vakuoliserade hepatocyter innehållandes glykogen och en hepatocytnekros (March *et al.*, 2004).

En studie (March *et al.*, 2004) jämförde kliniska, patologiska och sonografiska fynd hos elva hundar med en histologiskt bekräftad SND och en historia av medicinering med fenobarbital. Tio av de elva hundar som studerades uppvisade inga kliniska tecken på leversvikt och var vid god hälsa till dess att hudförändringarna uppstod. Vid histopatologisk undersökning av levern hos de drabbade hundarna observerades områden av parenkymal kollaps och vakuoliserade hepatocyter samt avgränsade noduli med normalt leverparenkym. Leverförändringarna motsvarade de förändringar som ses vid SND, inte de som ses vid läkemedelsinducerad levercirros.

Enligt March *et al.* (2004) kan hypoaminoacidemin som ses hos hundar som medicinerats med fenobarbital vara resultatet av en överdriven nedbrytning av aminosyror i levern. Nedbrytningen är läkemedelsinducerad och beror på en aktivering av hepatiska mikrosomala enzymer.

Komparativa aspekter med necrolytic migratory erythema (NME)

Ett fåtal fall av SND har observerats hos hundar med glukagonom (Torres *et al.*, 1994; Mizuno *et al.*, 2008) och hos dessa hundar ses inte de för SND karakteristiska leverförändringarna (Mizuno *et al.*, 2008).

Hos människa kan ett glukagonom i pankreas ge ett paraneoplastiskt syndrom kallat necrolytic migratory erythema (NME). Patogenesen vid NME är inte helt klarlagd, men den ledande teorin är att glukagonsekretion från glukagonomet leder till ett överskott av glukagon vilket i sin tur genererar lesionerna. Förhöjda nivåer av glukagon kan stimulera syntes av arakidonsyra i keratinocyter, vilket skulle resultera i ökad frisättning av arakidonsyra och efterföljande inflammation och nekros i huden (Nylund *et al.*, 1996). Denna teori understöds av det faktum att lesionerna försvinner när tumören avlägsnas kirurgiskt eller behandlas med en glukagonantagonist (Tjerny *et al.*, 2004).

Hudförändringarna som ses vid SND hos hund och NME hos människa är histologiskt likartade. Även hos hund tros ett överskott av glukagon generera lesionerna eftersom behandling med oktreotid, en glukagonantagonist, hos hundar med glukagonom och SND har visat sig medföra en klar förbättring av hudförändringarna (Oberkirchner *et al.*, 2010).

I en studie (Gross *et al.*, 1993) av hundar med SND mättes glukagon hos fem hundar och ingen av dessa hundar visade förhöjda nivåer av glukagon i plasma. Gross *et al.* (1993) poängterar dock att nivåer av glukagon i plasma inte alltid är en pålitlig indikator för ökad glukagonsekretion från pankreas. Leverns extraktion av glukagon kan vara hög och det utsöndrade glukagonet är dessutom utspädd när det når den perifera cirkulationen. Detta innebär att ökade nivåer av glukagon, vilket skulle kunna resultera i ökad glukoneogenes och hypoaminoacidemi, ej med lätthet detekteras i plasma.

DISKUSSION

Levern spelar en central roll i många biologiska processer och en nedsatt leverfunktion får således många följder, exempelvis ascites, ikterus och en ökad blödningsbenägenhet. När levern utsätts för upprepade skador sker en kompensatorisk hyperplasi som resulterar i fibros och en nodulär proliferation av leverparenkymet.

De leverförändringar som ses hos hundar med SND har liknats vid levercirros, en långt gången fibros, men idag råder konsensus att leverförändringen består i en vakuolär hepatopati. De karakteristiska leverförändringarna ses hos majoriteten av de diagnostiserade fallen, och

förändringarna tycks inte vara förenliga med kliniska symptom på leversvikt eftersom få av undersökta hundar med SND uppvisat symptom likt ascites, ikterus och ökad blödningsbenägenhet. I två större studier, där totalt 67 fall av SND studerades, var kliniska symptom på leversvikt sällan förekommande (Outerbridge *et al.*, 2002; Hall-Fonte *et al.*, 2016). Detta skiljer sig från fall av cirroslever, där drabbade hundar ofta uppvisar sviktande leverfunktion och följaktligen kliniska symptom (McCord *et al.*, 2011).

Loftus *et al.*, (2017) poängterar att sänkta nivåer av aminosyror kan påverka ureacykeln och att brister i ureacykeln hos människa och idisslare kan resultera i vakuolära leverförändringar liknande de som ses vid SND. Även Gross *et al.* (1993) lyfter fram att de vakuolära förändringarna tyder på en metabolisk eller hormonell dysfunktion, inte en primär leversjukdom.

Förekomst av hypoaminoacidemi skulle kunna förklara uppkomsten av hudförändringarna vid SND, då en minskning av aminosyror kan resultera i en direkt förbrukning av protein i epidermis, vilket leder till en epidermal nekros (Nylund *et al.*, 1996). Det faktum att intravenösa infusioner med aminosyror eller tillförsel av orala proteintillskott har lett till en förbättring av hudförändringarna talar också för att en brist på aminosyror spelar en central roll vid utvecklandet av hudlesionerna.

Vad som orsakar en eventuell hypoaminoacidemi vid SND är ännu inte klarlagt. Enligt Outerbridge *et al.* (2002) kan en möjlig förklaring vara en ökning av leverns nedbrytning av aminosyror. Något som talar för detta är att vissa hundar med SND svarat bättre på en behandling med intravenösa infusioner av aminosyror än på en oral näringstillförsel av en proteinkälla. En intravenös infusion med aminosyror passerar initialt förbi den portala cirkulationen, vilket resulterar i att aminosyrorerna når perifer vävnad innan upptag och metabolism i levern kan ske (Outerbridge, 2010).

Vid en kronisk eller akut hepatit leder den nedsatta levermetabolismen till förhöjda nivåer av flera aminosyror i plasma. Det faktum att hundar med SND inte uppvisar förhöjda nivåer av aminosyror, utan istället kraftigt sänkta nivåer, tyder på att uppkomsten av hypoaminoacidemi hos hundar med SND inte kan förklaras av en nedsatt levermetabolism (Outerbridge *et al.*, 2002).

Normala förändringar i levern associerade med åldrande skulle kunna spela en roll vid utvecklandet av SND och hypoaminoacidemi. I flera retrospectiva studier har medelåldern hos hundar drabbade av SND varit tio år. Åldersrelaterade förändringar i stabiliteten hos det hepatocellulära membranet ökar hepatocyternas mottaglighet för adrenerg stimulering, vilket resulterar i en ökad användning av aminosyror i glukoneogenesen. Förändringar i stabiliteten

hos det hepatocellulära membranet kan också förändra cellens känslighet för extracellulära koncentrationer av aminosyror vilket leder till att hepatocellulära transportsystem inte regleras korrekt (March *et al.*, 2004).

Hos de hundar med SND och samtidigt glukagonom kan en hyperglukagonemi vara orsaken till de sänkta nivåerna av aminosyror i plasma då glukagon spelar en viktig roll vid nedbrytningen av aminosyror (Outerbridge, 2010). Ökade nivåer av glukagon skulle också kunna förklara uppkomsten av hudförändringarna eftersom förhöjda nivåer kan stimulera syntes av arakidonsyra i keratinocyter, vilket skulle resultera i ökad frisättning av arakidonsyra och efterföljande inflammation och nekros i huden (Nylund *et al.*, 1996).

En hyperglukagonemi skulle också kunna förklara risken att utveckla diabetes mellitus (Outerbridge, 2010). Diabetes mellitus är en smygande sjukdom som utövar effekt på många system i kroppen, bland annat på levern. Höga nivåer av glukagon i blodet leder till att levern omvandlar lagrat glykogen till glukos, vilket resulterar i förhöjd glukoskoncentration i blodet. Kontinuerligt förhöjda nivåer av glukos i blodet är en riskfaktor för diabetes mellitus (Zachary, 2017). En viss glykogeninlagring i de vakuoliserade hepatocyterna sågs hos hundar med SND och samtidig medicinering med fenobarbital, men i majoriteten av de rapporterade fallen av SND innehåller de vakuoliserade hepatocyterna lipider (March *et al.*, 2004).

SND har observerats i samband med många sjukdomar, något som tyder på att en multifaktoriell patogenes ligger bakom tillståndet. Trots att de karakteristiska leverförändringarna ses hos majoriteten av fallen kan inte enbart leverpatologi förklara uppkomsten av hudförändringarna, eftersom SND även observerats hos hundar med glukagonom och avsaknad av leverförändringar. Det är således troligt att flera faktorer samverkar vid utvecklandet av hudlesionerna. Låga nivåer av aminosyror i plasma, hudförändringar liknande de som setts på människa vid NME, samt utvecklandet av diabetes mellitus tyder sammantaget på att en ökad utsöndring av glukagon kan ligga bakom utvecklingen av SND (Gross *et al.*, 1993). Mycket forskning kvarstår dock i syfte att fastställa orsakssambanden. Exempelvis skulle ett effektivt och tillförlitligt sätt mäta nivåer av glukagon i plasma hos drabbade hundar, för att avgöra om höga nivåer av glukagon spelar in vid utvecklande av hudförändringarna, vara av framtida intresse.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Gross, T.L., O'Brien, T.D., Davies, A.P. & Long, R. E. (1990). Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (1990) 197(12): 1619-22.
- Gross, T.L., Song, M.D., Havel, P.J. & Ihrke, P.J. (1993). Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema) in dogs. *Veterinary Pathology* (1993) 30(1): 75-81.
- Hill, P.B., Auxilia, S.T., Munro, E., Genovese, L., Silkstone, M.A. & Kirby, B. (2000). Resolution of skin lesions and long-term survival in a dog with superficial necrolytic dermatitis and liver cirrhosis. *Journal of Small Animal Practice* (2000) 41(11): 519-523. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03976.x
- Jacobson, L.S., Kirberger, R.M. & Nesbit, J.W. (1995) Hepatic Ultrasonography and Pathological Findings in Dogs With Hepatocutaneous Syndrome: New Concepts. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (1995) 9(6): 399-404. Doi: 10.1111/j.1939-1676.1995.tb03300.x
- Loftus, J.P., Center, S.A., Lucy, J.M., Stanton, J.A., McDonough, S.P., Peters-Kennedy, J., Arceneaux, K.A., Bechtold, M.A., Bennett, C.L., Bradbury, C.A., Cline, M.G., Hall-Fonte, D.L., Hammer-Landrum, J.F., Huntingford, J.L., Marshall, J., Sharpe, K.S., Redin, J.L., Selva, S.T. & Lucia, T.A. (2017) Characterization of aminoaciduria and hypoaminoacidemia in dogs with hepatocutaneous syndrome. *American Journal of Veterinary Research* (2017) 78(6): 735-744.
- March, P.A., Hillier, A., Weisbrode, S.E., Mattoon, J.S., Johnson, S.E., DiBartola, S.P. & Brofman, P.J. (2004). Superficial Necrolytic Dermatitis in 11 Dogs with a History of Phenobarbital Administration (1995-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2004) 18(1): 65-74. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2004.tb00137.x
- McCord, K.W. & Webb, C.B. (2011). Hepatic Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41 (2011) 745-758.
- Munson, L., Koehler, J.W., Wilkinson, J.E. & Miller, R.E. (1998) Vesicular and ulcerative dermatopathy resembling superficial necrolytic dermatitis in captive black rhinoceroses (*Diceros bicornis*). *Veterinary Pathology* (1998) 35(1): 31-42.
- Nyland, T.G., Barthez, P.Y., Ortega, T.M. & Davis, C.R. (1996). Hepatic ultrasonographic and pathologic findings in dogs with canine superficial necrolytic dermatitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound* (1996) 3: 200-205. Doi: 10.1111/j.1740-8261.1996.tb01221.x
- Oberkirchner, U., Linder, K.E., Zadrozny, L. & Olivry, T. (2010). Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma with octreotide. *Veterinary dermatology* (2010) 21(5): 510-516. Doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00876.x
- Outerbridge, CA. (2010). Hepatocutaneous syndrome. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of veterinary internal medicine*, volume 1, seventh edition. St Louis (MO): Saunders Elsevier; 2010. P. 112-115.

- Outerbridge, C.A., Marks, S.L. & Rogers, Q.R. (2002). Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Veterinary Dermatology* (2002) 13(4): 177-186. Doi: 10.1046/j.1365-3164.2002.00295.x
- Patel, A., Whitbread, T.W. and McNeil, P.E. (1996). A case of metabolic epidermal necrosis in a cat. *Veterinary Dermatology* (1996) 7(4): 221-225. Doi: 10.1111/j.1365-3164.1996.tb00250.x
- Sjaastad, O.V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. Second edition. Oslo. Scandinavian Veterinary Press.
- Stewart, L.J. (1990). Newly Reported Skin Disease Syndromes in the Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* (1990) 20 (6): 1603-1605. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(90\)50163-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(90)50163-1)
- Tjerny, E. P. & Badger, J. (2004). Etiology and Pathogenesis of Necrolytic Migratory Erythema: Review of the Literature. *Medscape General Medicine* (2004) 6(3): 4.
- Torres, S.M.F., Caywood, D.D., O'Brien, T.D., O'Leary, T.P. & McKeever, P.J. (1997) Resolution of superficial necrolytic dermatitis following excision of a glucagon-secreting pancreatic neoplasm in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* (1997) 33: 13-319.
- Torres, S., Johnson, K., McKeever, P. & Hardy, R. (1997) Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic endocrine tumour in a dog. *Journal of Small Animal Practice* (1997) 38 (6): 246-250. Doi: 10.1111/j.1748-5827.1997.tb03358.x
- Van Poucke, S. & Rest, J.R. (2005) Superficial necrolytic dermatitis associated with hepatic lipidosis in a red fox (*Vulpes vulpes*). *Veterinary Record* 8 (2005) 156 (2): 54-55. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.156.2.54>
- Walton, D.K., Center, S.A., Scott, D.W. & Collins, K. (1986) Ulcerative dermatosis associated with diabetes mellitus in the dog: A report of four cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1986; 22: 79-88.
- Yashima, K., Shibata, K., Aoyama, T., Nagata, M. & Shirota, K. (2006) Pathological changes of the skin and liver in three cases of canine superficial necrolytic dermatitis. *The Japanese Journal of Veterinary Dermatology* 12 (2006) 1: 17-21. Doi: <https://doi.org/10.2736/jjvd.12.17>
- Zachary, J.F., McGavin, M.D. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Sixth edition. I: Brown, D.L., Van Wettere, A.J. & Cullen, J.M. Elsevier, Saint Louis: 412-470.