

Cystisk endometriehyperplasi/pyometra-komplexet hos hund: orsaker och patogenes

Stina Wåhlberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:58

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Cystisk endometriehyperplasi/pyometra-komplexet hos hund: orsaker och patogenes

The cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the dog: causes and pathogenesis

Stina Wåhlberg

Handledare:

Elisabeth Persson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Wikimedia commons. Ingen copyright.

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:58
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Pyometra, cystisk endometriehyperplasi, livmoderinflammation, hund, progesteron, östrogen

Key words: Pyometra, cystic endometrial hyperplasia, uterine inflammation, dog, progesterone, estrogen

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary | 1 |
| Inledning..... | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Litteraturoversikt..... | 3 |
| Den normala livmodern..... | 3 |
| Anatomi och histologi | 3 |
| Brunstcykeln..... | 4 |
| Lesioner inkluderade i cystisk endometriehyperplasi/pyometra-komplexet..... | 6 |
| Cystisk endometriehyperplasi | 6 |
| Mucometra | 6 |
| Endometrit..... | 7 |
| Pyometra..... | 7 |
| Patogenes..... | 8 |
| Hormoner | 8 |
| Bakterier | 10 |
| Predisponerande faktorer - hormonbehandling | 11 |
| Börjar pyometra alltid med CEH?..... | 11 |
| Symptom vid pyometra | 12 |
| Diskussion | 13 |
| Litteraturförteckning | 15 |

SAMMANFATTNING

Livmoderinflammation är en av de allra vanligaste sjukdomarna hos hund. Denna uppsats, en litteraturstudie, sammanfattar orsaker och patogenes till cystisk endometriehyperplasi-pyometra-komplexet.

Cystisk endometriehyperplasi (CEH) innebär att endometriets körtlar bildar cystor. Ansamling av slem i livmodern utan infektion kallas mucometra. Dessa åkommor ger oftast inga symptom. Pyometra betyder var i livmodern och innebär en kraftig inflammation. Symptomen är allvarligare om livmoderhalsen är sluten. Hyperplastisk pyometra (hyperplasi av endometriet med CEH) kan utvecklas till atrofisk pyometra (atrofi av endometriet) eller läka av till en mildare endometrit.

Pyometra uppstår under den progesterondominerade fasen av brunstcykeln, då progesteron inducerar mucusproduktion i endometriet och därmed skapar en gynnsam miljö för bakterier. Det drabbar främst äldre tikar. Östrogen ökar känsligheten för progesteron. Pyometra har framkallats experimentellt både med hjälp av hormoner och med bakterier. Troligen är infektion normalt den utlösande faktorn, men hormoner behöver först göra livmodern mottaglig. CEH däremot orsakas enbart av hormonell påverkan, eventuellt på grund av för många hormonreceptorer. Ofta, men förmodligen inte alltid, föregås pyometra av CEH. Behandling med progesteron eller östrogen ökar risken för båda åkommorna. *E. coli* är den vanligaste patogenen som ger pyometra. Troligen ascenderar infektionen oftast genom vagina.

SUMMARY

Uterine inflammation is one of the most common diseases in the bitch. This literature review summarizes the causes and pathogenesis of the cystic endometrial hyperplasia-pyometra-complex.

Cystic endometrial hyperplasia (CEH) means that the endometrial glands form cysts. An accumulation of mucus in the uterus without infection is called mucometra. These lesions do usually not cause any symptoms. Pyometra means pus in the uterus and is defined by a substantial inflammation. The symptoms are more severe if the cervix is closed. Hyperplastic pyometra (hyperplasia of the endometrium with CEH) can proceed into atrophic pyometra (atrophy of the endometrium) or to endometritis as a step in recovery.

Pyometra is initiated during the luteal phase of the estrous cycle, since progesterone induces production of mucus by the endometrium and thus creates a suitable environment for bacteria. The disease mostly affects older bitches. Estrogen increases the sensibility for progesterone. Pyometra has been produced experimentally both with hormonal treatment and with bacteria. Probably, infection is normally the initiating factor, but the uterus must first be primed by hormones. CEH, in contrast, is induced by hormones alone, possibly due to an excess of hormonal receptors. Often, but probably not always, pyometra is preceded by CEH. Treatments with progesterone or estrogen increase the risk for both lesions. *E. coli* is the pathogen most commonly isolated from patients with pyometra. The most common path of infection is probably through the vagina.

INLEDNING

Som smådjursveterinär är det absolut nödvändigt att ha god kunskap om livmoder-inflammation hos hund. Det är den hundsjukdom som oftast ersätts genom veterinärvårds-försäkring i Sverige (Agria, 2010). Nästan en fjärdedel av alla tikar i Sverige drabbas före 10 års ålder (Egenvall et al., 2001). Raser med extra hög risk är bland annat långhårig collie, rottweiler, golden retriever och cavalier king charles spaniel. Pyometra är den allvarligaste formen, men det finns också andra förändringar i livmodern, såsom cystisk endometriehyperplasi, som kan vara ett förstadium till pyometra och dessutom i sig själv bland annat ge nedsatt fertilitet. Mycket har forskats inom ämnet, men fortfarande råder viss oenighet inom forskarvärlden om detaljerna i patogenesen.

Med denna uppsats vill jag sammanfatta dagens kunskap och teorier om cystisk endometrie-hyperplasi/pyometra-komplexet, hur det uppkommer och om det ena nödvändigtvis leder till det andra.

MATERIAL OCH METODER

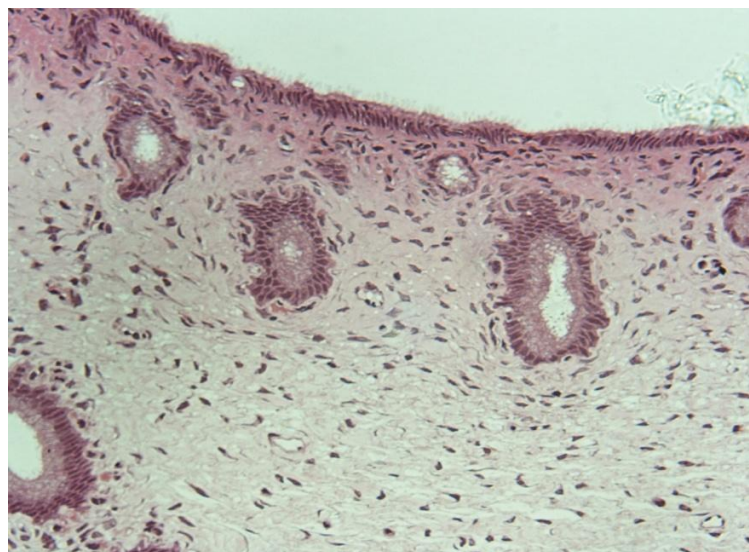
Litteratursökning har gjorts i databaserna PubMed och Web of science den 11-12/2. Sökorden som användes var: uter*, metri*, endometri*, myometri*, pyometra, mucometra, hydrometra, hematometra, dog, dogs, bitch, bitches, canine. Samtliga sökningar gav hundratals träffar. Därför begränsades de till att innefatta först titel och sammanfattning, därefter bara titel. Begränsningar till artiklar, djur, engelska och svenska användes också. Fortfarande gav det flera hundra träffar, så jag begränsade mig till att gå igenom dem från det senaste decenniet. Från referenslistorna i dessa artiklar har jag därefter sökt upp äldre publikationer.

LITTERATURÖVERSIKT

Den normala livmodern

Anatomi och histologi

Hundens livmoder består av en kort kropp och två långa smala horn. Närmast lumen finns endometriet, eller mucosan, som består av lamina propria med bindväv täckt av ett enkelt lager epitel (Fig. 1). Tubulära och ibland förgrenade körtlar stäcker sig ner i proprian. I körtlarna dominerar sekretoriskt epitel, medan det på ytan också finns många cilierade celler. Utanpå endometriet finns myometriet,



uppbyggt av ett tjockt inre cirkulärt och ett tunt yttre

Figur 1. Endometriet består av bindväv, epitel och körtlar. Bildmaterial Rita Payan Carreira, Vila Real University, Portugal & Elisabeth Persson, SLU.

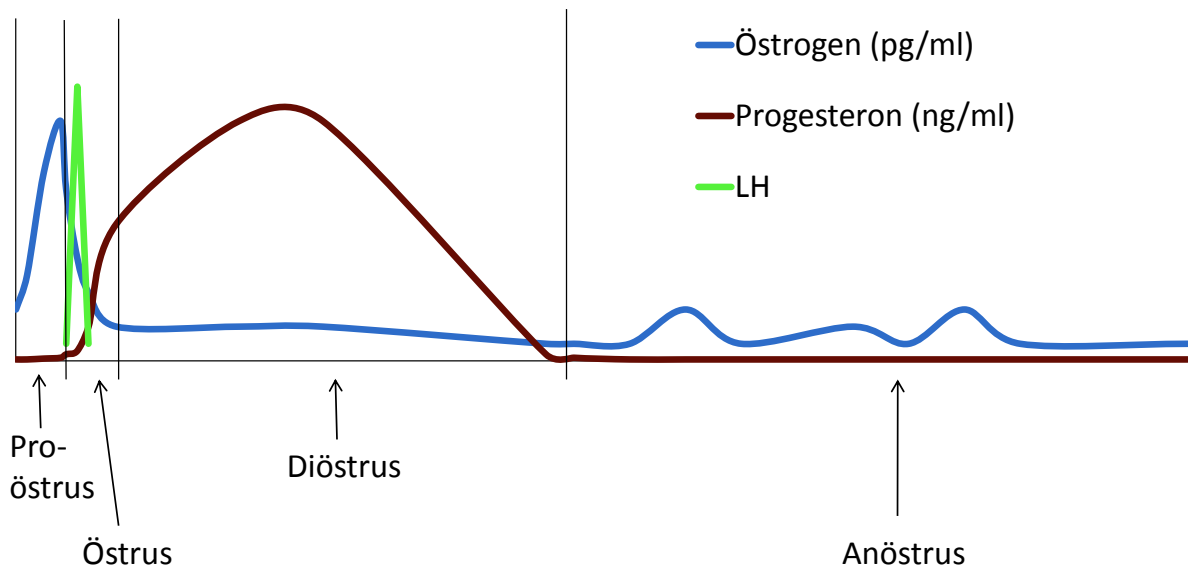
longitudinellt lager av glatt muskulatur. Däremellan finns ytterligare ett lager, rikt på kärl och nerver, som kallas stratum vasculare. Ytterst finns perimetriet, eller serosan, med bindväv och peritoneum.

Brunstcykeln

Brunstcykeln är hos hund indelad i fyra faser: proöstrus, östrus, diöstrus och anöstrus. Längden på dessa faser och på hela brunstcykeln varierar kraftigt mellan raser och individer; allt mellan 5 och 11 månader mellan löpen är vanligt.

Proöstrus

Proöstrus är perioden närmast före löpet, då tiken attraherar hanhundar men inte vill para sig (Feldman & Nelson, 2004a). Det tydligaste tecknet på att den har börjat är blödning ur vulva (förekommer hos de flesta tikan). Fasen induceras av att de mognande folliklarna i äggstockarna producerar ökande mängder östrogen (Fig. 2). Halten når maximum strax innan proöstrus är över. Östrogenet får körtlarna i endometriet att växa och cellerna differentieras från kubiskt- till cylinderepitel, som aktivt utsöndrar mucus (Barrau et al., 1975). Detta skapar en bra miljö för spermietransport och -överlevnad. Erythrocyter tränger ut ur kapillärerna och en del kapillärer rupturerar, därav blödningen (Feldman & Nelson, 2004a). Hela livmodern ökar i volym och vikt. Proöstrus varar oftast 6-11 dagar.



Figur 2. Hormonnivåer under brunstcykeln hos en obefruktad tik. Fritt efter data från Feldman & Nelson (2004a).

Östrus

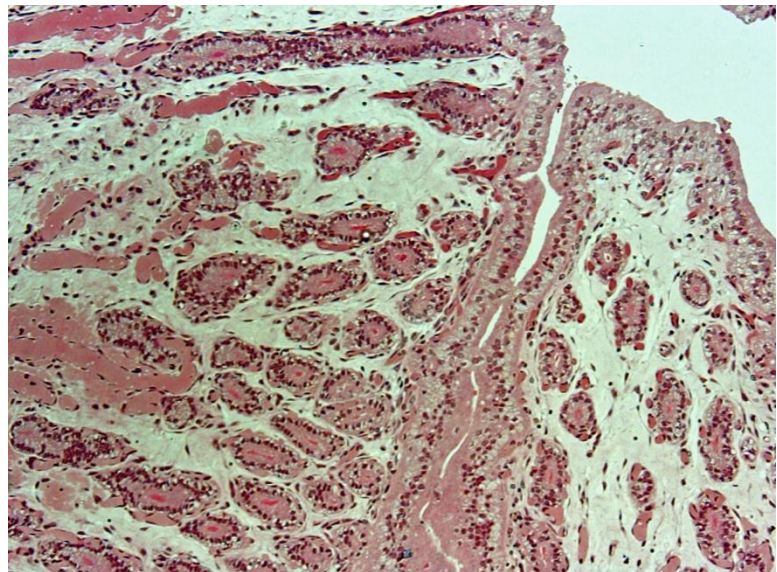
Under östrus, eller brunsten, tillåter tiken hanen att para sig med henne (Feldman & Nelson, 2004a). Folliklarna i äggstockarna börjar i slutet av proöstrus att producera progesteron, samtidigt som deras östrogenproduktion går ner. Detta tillsammans får tiken att börja löpa. Det orsakar också en abrupt topp i LH-koncentrationen i blodet i början av löpet, vilket leder till ägglossning 1-4 dygn senare. Därefter omvandlas folliklarna till gulkroppar. Under omvandlingen utsöndras allt mer progesteron och allt mindre östrogen. När östrogenhalten sjunkit till en låg basnivå, efter ca 5-9 dagar, tar östrus slut.

Under östrus fortsätter endometriet att växa kraftigt (Barrau et al., 1975). Körtlarna blir längre, vidare och krökta och dess celler blir större. Blödningen har i regel minskat eller upphört (Feldman & Nelson, 2004a).

Diöstrus

Progesteron är det dominerande hormonet under diöstrus, som börjar då tiken inte längre är parningsvillig (Feldman & Nelson, 2004a). Vissa använder i stället beteckningen metöstrus, men det betyder egentligen den tid då aktiva gulkroppar finns, det vill säga även senare delen av östrus. Även icke-dräktiga honor har höga progesteronnivåer under lång tid, vilket skiljer hundar från andra djur. Det leder till att en del tikar blir skendräktiga, dvs de visar fysiska och psykiska tecken på dräktighet trots att de inte blivit befruktade (Hardy & Osborne, 1974). Till exempel kan juvret växa och producera mjölk och de vill bädda och bygga bo.

Progesteronet gör att livmodern fortsätter växa hos alla individer i början av diöstrus (Barrau et al., 1975). Endometriekörtlarna blir kraftigt krökta och förgrenade och utsöndrar en näringsrik vätska (Fig. 3). Det har nu skapats en optimal miljö för växande blastocyster. När progesteronnivån sedan vänder nedåt börjar förändringarna gå tillbaka. Cellerna i körtelepitelet minskar snabbt i storlek tills de blir kubiska, och körtlarna blir kortare.

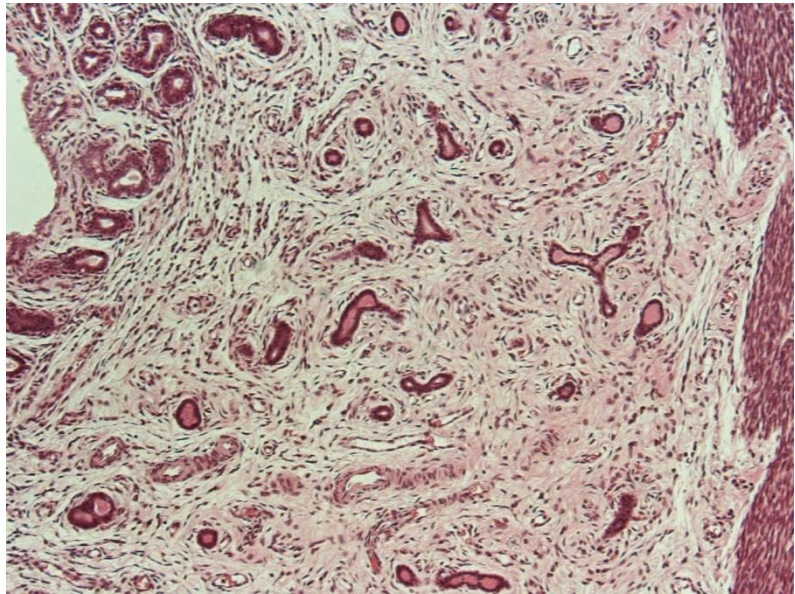


Figur 3. I början av diöstrus är endometriet som tjockast, med rikligt med körtlar. Bildmaterial Rita Payan Carreira, Vila Real University, Portugal & Elisabeth Persson, SLU.

Diöstrus varar i ca 60-100 dagar och tar slut när progesteronhalten sjunkit tillbaka till sin basnivå (Feldman & Nelson, 2004a). Det är längre tid än vad en dräktighet varar (56-58 dagar), beroende på att gulkropparna tillbakabildas snabbt vid förlossningen, troligen på grund av prostaglandiner. Hos icke-dräktiga djur går det långsammare.

Anöstrus

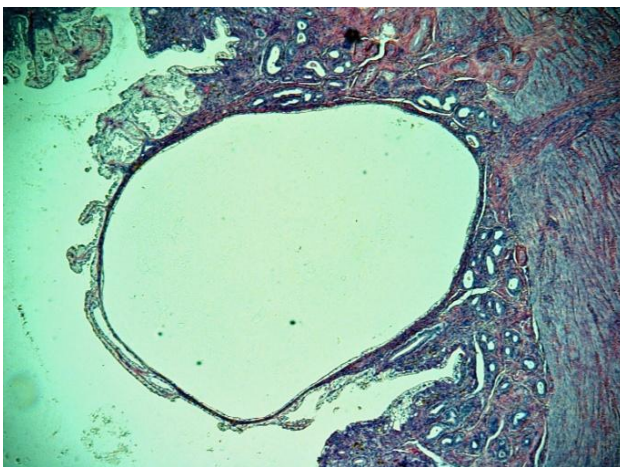
Under anöstrus fluktuerar östrogen-, LH- och FSH-nivåerna i blodet, troligen i samband med perioder av follikelutveckling (Feldman & Nelson, 2004a). Livmodern är liten, endometriekörtlarna små och epitelet i dem lågt och ospecialiserat (Barrau et al., 1975) (Fig. 4). Eventuella skador repareras (Feldman & Nelson, 2004a). Längden på denna period varierar kraftigt mellan raser och individer, men det handlar om månader.



*Figur 4. Under anöstrus är endometriekörtlarna få och små.
Bildmaterial Rita Payan Carreira, Vila Real University, Portugal &
Elisabeth Persson, SLU.*

Lesioner inkluderade i cystisk endometriehyperplasi/pyometra-komplexet

Cystisk endometriehyperplasi



Figur 5. Cystisk endometriehyperplasi.

Preparat Eva Hellmén, SLU. Bild Elisabeth Persson, SLU.

Cystisk endometriehyperplasi (CEH) innebär att endometriet har fler körtlar än normalt, varav vissa bildar genomskinliga cystor, upp till 2 cm i diameter (Fig. 5) (Dow, 1958). Endometriet är förtjockat och livmodern är oftast större och mer rundad än normalt. Denna lesion har påvisats hos tikan i alla stadier av brunstcykeln och ger vanligtvis inga symptom. En mild slemmig flytning kan ibland ses. I regel föreligger ingen infektion eller inflammation (Dow, 1958; De Bosschere et al., 2001).

Mucometra

Ibland ansamlas sekret i lumen av livmodern utan att någon infektion föreligger. Det kallas för mucometra, eller ibland hydrometra om det rör sig om en lättflytande vätska. Denna lesion ses i diöstrus eller anöstrus, är inte associerad med inflammation och ger inga symptom enligt en studie av De Bosschere et al. (2001). Vandeplassche et al. (1991) klassificerar dock hundar med kliniska pyometra-symptom, bl a flytningar (se avsnitt "Symptom vid pyometra"), men utan någon större inflammation eller infektion i livmodern som mucometra. En annan skillnad i uppfattning är att De Bosschere et al. (2001) visar att endometriet vid mucometra är kraftigt

atrofiskt och nästan saknar körtlar, medan Feldman & Nelson (2004a) anger att mucometra kan uppkomma vid CEH.

Endometrit

Tillsammans med varierande grad av CEH har vissa hundar en inflammatorisk reaktion med neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller (De Bosschere et al., 2001). Dow (1958) beskriver i sin studie endometriet hos dessa hundar som förtjockat, strävt och gråaktigt med oregelbundna cystor och ingröpningsar. Livmödrarna var måttligt förstörade och i lumen fanns en liten mängd klar eller ljusröd vätska. I 18 av 22 fall kunde bakterier påvisas. Samtliga tikar i denna grupp hade löpt för 35-70 dagar sedan. De hade flytningar från vagina, som i de flesta fall pågått i flera veckor. Ödem i vulva var också vanligt. Många hade verkat hängiga och inte velat äta då flytningarna börjat, men sedan blivit bättre. Då de inkom till studien visade bara två hundar tecken på att må dåligt. I en studie av De Bosschere et al. (2001) var dock hundar med endometrit lika sjuka som hundar med pyometra av olika slag.

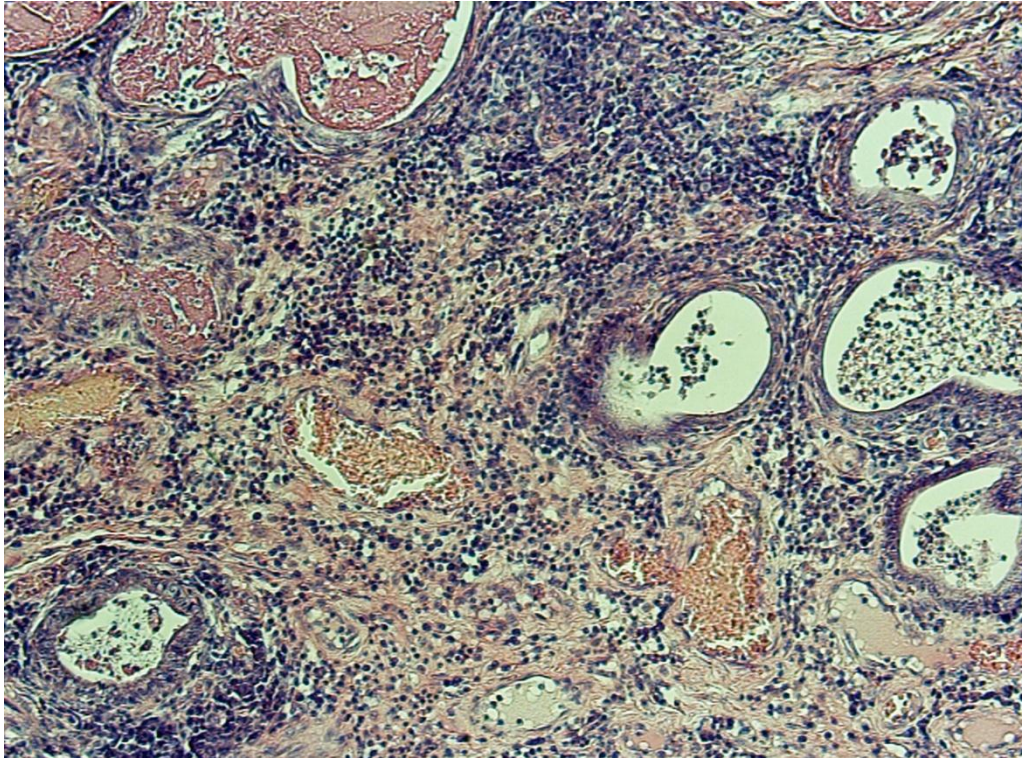
Pyometra

Pyometra betyder var i livmodern. Vid pyometra kan livmoderhalsen vara öppen eller stängd, vilket har avgörande betydelse för symptomen och hur allvarlig sjukdomen blir (Dow, 1958). Det finns två undergrupper med avseende på livmoderns morfologi. Den vanligaste betecknas av De Bosschere et al. (2001) som hyperplastisk pyometra och av Dow (1958) som akut endometrit. En mindre vanlig form betecknas som atrofisk pyometra respektive kronisk endometrit av de båda författarna.

Hyperplastisk pyometra

Det karakteristiska för hyperplastisk pyometra är en kraftig inflammatorisk reaktion tillsammans med CEH (De Bosschere et al., 2001). Neutrofiler, makrofager, lymfocyter och plasmaceller finns i lumen och i endometriet (Fig. 6). Olika studier visar också olika grader av inflammation i myometriet (Dow, 1958; Vandeplassche et al., 1991; De Bosschere et al., 2001) och även i perimetriet hos några hundar (Vandeplassche et al., 1991). I den sistnämnda studien påvisades också bakterier fritt i buken hos 4 av 30 hundar med pyometra. Endometriet uppvisar fibros, nekros, blödningar, ulcerationer, ödem och abscesser runt blockerade körtlar (De Bosschere et al., 2001). Metaplasi av cylinderepitelet till plattepitel kan också ses.

Livmoderns storlek vid pyometra beror på hur öppen cervix är (Dow, 1958). Vid stängd cervix kan den bli kraftigt dilaterad. Ofta har livmödrarna ringformade åtstramningar som delar in dem i oregelbundna bubblor. I lumen finns exsudat, som enligt studien av Dow (1958) kan vara allt från tjockt, gulgrönt och varigt till vattnigt och brunrött med små koagel. Det förstnämnda var vanligast när livmoderhalsen var öppen. Större delen av tikarna i denna grupp hade löpt för 5-50 dagar sedan. De uppvisade typiska symptom för pyometra (se avsnitt "Symptom vid pyometra").



*Figur 6. Vid pyometra ses en kraftig inflammatorisk reaktion med purulent exsudat.
Preparat Eva Hellmén, SLU. Bild Elisabeth Persson, SLU.*

Atrofisk pyometra

Även vid atrofisk pyometra ses en inflammatorisk reaktion, men istället för CEH uppvisar endometriet atrofi (De Bosschere et al., 2001). Kraftiga ulcerationer är vanligt (Vandeplassche et al., 1991). Dow (1958) beskrev två undergrupper beroende på om cervix var öppen eller stängd. Hundar med öppen cervix hade måttligt förstörade livmödrar med tjocka väggar. I lumen fanns en liten mängd purulent exsudat. Endometriet var atrofiskt, medan myometriet uppvisade hypertrofi och fibros. Tikarna med stängd cervix hade istället extremt dilaterade livmödrar med paperstunna väggar, fyllda med vätska av varierande konsistens. Endometriet var kraftigt atrofiskt med få körtlar och ibland hade det omvandlats till plattepitel. Även myometriet var förtunnat.

I denna grupp hade alla hundar löpt för 40-90 dagar sedan (Dow, 1958). De hade i regel visat symptom i flera veckor. Hos dem med öppen cervix handlade det mest om flytningar och lätt inappetens. De med stängd cervix uppvisade däremot kraftiga sjukdomssymptom.

Patogenes

Hormoner

Sjukdomsförloppet för pyometra börjar i stort sett alltid under diöstrus (Feldman & Nelson, 2004b). Ibland är dock sjukdomen mild, så när väl symptom uppstår eller blir tillräckligt tydliga för att ägaren ska ta tiken till veterinären kan hon ha kommit in i anöstrus. Höga progesteronnivåer ger riklig sekretion från endometriet, samtidigt som musklerna i myometriet är avslappnade. Dessutom inhiberas leukocytaktiviteten i livmodern. Alltså ansamlas ett näringsrikt sekret där bakterier lätt kan växa till. Framför allt äldre tikar drabbas,

då de hunnit utsättas för progesteron i upprepade cykler. Majoriteten har aldrig valpat, och för dem som har det har det oftast gått lång tid (år) mellan valpning och insjuknande (Boerresen, 1979). Det har också visat sig att fruktsamheten varit nedsatt hos tikar i den brunstcykel de fick pyometra och i den föregående.

CEH och pyometra har framkallats experimentellt på ovariektomerade tikar (Dow, 1958). De fick injektioner med en östrogen i 5 dagar, följt av progesteron i 20 dagar. Detta upprepades cykliskt. Hundarna utvecklade först CEH och sedan, i de flesta fall under den fjärde cykeln, pyometra. Från majoriteten av fallen kunde man sedan isolera bakterier, som alltså kommit dit sekundärt. Variationer på experimentet gjordes också. Hos hundar som bara fick östrogen sågs en utveckling av fibros i livmodern. Om de bara fick progesteron uppkom CEH, men ingen inflammation. Kraftigast CEH inducerades hos djur som först fick östrogen, sedan progesteron.

Efter dessa experiment blev den allmänna uppfattningen att det är en obalans av hormoner, framför allt progesteron i för höga halter eller under för lång tid, som utlöser pyometra (Hardy & Osborne, 1974). Teorin stöds av att de flesta tikar med pyometra har makroskopiskt synliga gulkroppar, vilket för hundar som befinner sig sent i diöstrus innebär att de inte har tillbakabildats normalt (Dow, 1958; Austad et al., 1979). Långt ifrån alla djur med stora gulkroppar har dock visat sig ha höga progesteronnivåer, utan gulkropparna kan troligtvis sluta vara aktiva innan de tillbakabildas anatomiskt (Austad et al., 1979; Vandeplassche et al., 1991).

Många studier har gjorts på progesteronnivåerna hos hundar med CEH/pyometra jämfört med friska hundar, men med varierande resultat. Vandeplassche et al. (1991) fann att 84 % av 44 hundar med pyometra hade förhöjda progesteronnivåer. Upp till 0,5 ng/ml ansågs normalt. Detta referensvärde skiljer sig markant jämfört med i en studie av Austad et al. (1979), där allt under 80 ng/ml kunde anses normalt, beroende på i vilket stadium av brunstcykeln tikarna var. I denna studie hade bara 3 av 78 hundar förhöjda progesteronvärden. Ingen skillnad i progesteronhalterna mellan pyometrafall med öppen respektive stängd cervix hittades. Även en studie av Hadley (1975) visar jämförbara progesteronhalter mellan hundar med pyometra och kontroller i samma stadium av brunstcykeln.

Östrogen orsakar uppreglering av östrogen- och progesteronreceptorer i livmodern, medan progesteron ger nedreglering av dem (Lessey et al., 1981). Den halt östrogen som finns även under den progesterondominerade fasen antas på detta sätt upprätthålla ett tillräckligt antal progesteronreceptorer. Olika studier har jämfört antalet receptorer hos hundar med CEH/pyometra med friska djur, men utan att finna någon entydig bild (DeCock et al., 1997; Dhaliwal et al., 1999). En av studierna indikerar att tikar med CEH/pyometra, som befinner sig sent i brunstcykeln, har fler östrogenreceptorer än normala hundar i samma stadium (DeCock et al., 1997). Tydligt nedregleras inte receptorerna som normalt av de höga progesteronnivåerna. Det östrogen som finns får alltså förstärkt effekt. Eftersom östrogen ökar känsligheten för progesteron i livmodern skulle detta kunna förklara ökad tillväxt och sekretion av endometriet hos hundar med CEH/pyometra.

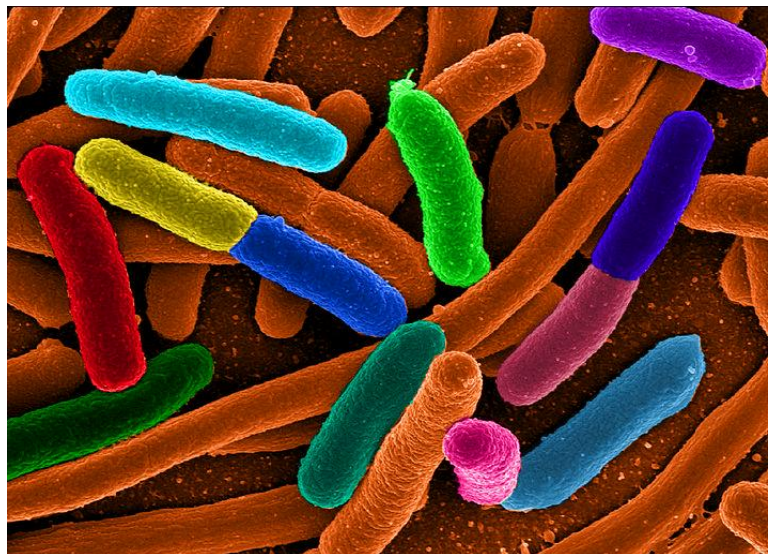
De Bosschere et al. (2002) presenterar en möjlig orsak till att resultaten går isär. Dessa författare anser att CEH och pyometra inte ska räknas som ett komplex, och vill genom sin studie styrka detta genom att studera CEH/mucometra för sig och endometrit/pyometra för sig. De finner att CEH/mucometra-gruppen har fler av båda typerna av receptorer jämfört med friska hundar, medan pyometra/endometrit-gruppen har färre östrogenreceptorer och ungefär lika många progesteronreceptorer som friska hundar. Detta tyder på att patogenesen skiljer sig mellan de båda grupperna. Författarnas teori är att CEH/mucometra är hormonellt betingat medan pyometra utlöses av bakteriell infektion.

Den lesion som beskrivs som bara ”endometrit” ovan, uppkom hos hundar där pyometra inducerats experimentellt, efter att behandlingen avslutats (Dow, 1958). Författaren föreslår därför att sådan endometrit kan följa på en mer akut pyometra när den läker av. Atrofisk pyometra kan framkallas på samma sätt som hyperplastisk pyometra men med ett inopererat dränage. Det uppkommer förmodligen naturligt om hyperplastisk pyometra fortskrider till att bli kronisk, utan att läka av (Hardy & Osborne, 1974).

Bakterier

CEH och pyometra i kombination har inducerats experimentellt även genom inokulering av *Escherichia coli* i ett livmoderhorn (Nomura, 1983). Detta gjordes 8 - 15 dagar efter början av diöstrus hos olika grupper av hundar och resulterade i att 21 av 23 hundar hade utvecklat lesionerna 12 dagar senare.

E. coli är den absolut vanligaste bakterien som hittas vid pyometra (Hagman et al., 2006) (Fig. 7). När den dör eller växer till frisätts endotoxin från cellväggen. Om det kommer ut i blodet i för stor mängd kan det ge kraftiga symptom (se avsnitt ”Symptom vid pyometra”), både på grund av endotoxinet i sig och genom frisättning av inflammatoriska mediatorer. Förhöjda nivåer av endotoxin har visat sig vara mycket vanligt hos hundar med pyometra. Andra bakterier som kan förekomma är streptokocker, stafylokocker, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp* och enterokocker (Sandholm et al., 1975; Dhaliwal et al., 1998). Oftast handlar det om endast en sorts bakterie i renkultur, men ibland kan det vara två eller flera olika (Vandeplassche et al., 1991).



Figur 7. *E. coli* är den vanligaste pyometra-bakterien.
Bildmaterial: Wikimedia commons. Ingen copyright.

Bakterier har påvisats i alla eller nästan alla fall av pyometra i olika studier (Vandeplassche et al., 1991; Dhaliwal et al., 1998). Vanligtvis är det samma stammar som finns i vagina samt i feces på samma hund (Feldman & Nelson, 2004b). Under proöstrus och östrus, när cervix är dilaterad, hittas de ofta även i livmodern, men normalt spolas de ut fortare än de hinner växa till.

Många hundar med pyometra har också subkliniska urinvägsinfektioner, enligt Sandholm et al. (1975), som fann detta hos 23 av 32 pyometrafall. I samtliga fall var de isolerade bakterierna, olika stammar av *E. coli*, från livmodern identiska med dem från urinvägarna på samma hund. Dessutom fann man att under tidig diöstrus, då progesteronnivåerna är höga, utvecklas receptorer för *E. coli* i endometriet och myometriet. Därför tror man att bakterier i många fall tar sig från urinvägarna till livmodern under detta stadium, men om de går via blodet eller via vagina är oklart.

Även ovariehysterektomerade tikar kan få pyometra i den lilla rest av livmodern som finns kvar. Dessa hundar har i regel ingenting av äggstockarna kvar och därmed inga höga nivåer av östrogen eller progesteron. Här beror inflammationen alltså enbart på bakterieinfektion (Feldman & Nelson, 2004b).

Predisponerande faktorer - hormonbehandling

Progesteron kan användas för att skjuta upp löp hos tikar (Anderson et al., 1965). En injektion av medroxyprogesteron, ett progesteronderivat, kan ha effekt i mer än ett halvår. Substansen gav dock på kort tid upphov till flera fall av en lesion liknande CEH/pyometra. Livmödrarna blev kraftigt dilaterade och fyllda med exsudat. Däremot påvisades mild eller ingen inflammation och inga bakterier. Fyra av fem drabbade tikar var under 2 år gamla. Det främsta symptomet var flytningar.

Även östrogenbehandling ökar kraftigt risken för pyometra då östrogen gör livmodern känsligare för progesteron (Feldman & Nelson, 2004b). Av samma anledning ger östrogenbehandling ofta upphov till CEH hos unga tikar, som annars sällan drabbas. Har de väl fått CEH får de också lättare pyometra.

Alla studier är dock inte entydiga. Boerresen (1979) finner att bara fyra av 78 hundar med pyometra fått progesteronbehandling under samma brunstcykel som de blev sjuka, och ytterligare fyra någon gång tidigare i livet. Då behandling med progesteron vid tidpunkten för studien var vanligt, kan inte fyndet anses visa på någon tydlig risk. Samtliga åtta hundar i denna studie hade dock fått sin behandling oralt. Samma författare visar att 11 % av hundarna behandlats med östrogener under den senaste cykeln och ytterligare 9 % tidigare i livet. Detta kan eventuellt vara en förhöjd incidens, enligt författaren.

Börjar pyometra alltid med CEH?

Allt sedan Dow (1958) delade in begreppet ”cystic hyperplasia-pyometra complex” i fyra grupper (CEH, endometrit, akut- och kronisk pyometra) har detta betraktats som ett sjukdomskomplex (De Bosschere et al., 2001). De sistnämnda författarna hävdar dock att pyometra inte nödvändigtvis följer på CEH. Istället vill de dela in åkommorna i ett CEH-

mucometra-komplex och ett endometrit-pyometra-komplex. I sin studie finner de att hundar med endometrit eller pyometra alltid har kliniska symptom, till skillnad från hundar med CEH eller mucometra.

De flesta av fallen, både med pyometra och med CEH i studien, var i diöstrus. Författarna argumenterar därför för att pyometra inte behöver följa på CEH, utan att antingen det ena eller det andra kan uppstå i diöstrus. Medelåldern för CEH och för pyometra var också densamma. De utesluter dock inte att CEH kan predisponera för pyometra.

Dhaliwal et al. (1998) har studerat ett 30-tal hundar med symptom på pyometra och inflammerad livmoder varifrån bakterier kunde isoleras. Av dessa var det hela 27,5 % som inte hade CEH. Författarna föreslår därför att pyometra kan utvecklas utan CEH beroende på tidpunkten för bakterieinfektion eller mängden bakterier.

Symptom vid pyometra

Vilka symptom pyometra ger beror på om livmoderhalsen är öppen eller stängd. Vid öppen cervix är flytningar från vulva det huvudsakliga tecknet, vilka kan vara mucopurulenta till blodiga och variera i mängd och frekvens (Dow, 1958). Ödem i vulva förekommer också vid nästan alla fall av pyometra. Andra vanliga symptom är depression, svaghet, inappetens, polyuri, polydipsi, kräkningar och ibland diarré (Feldman & Nelson, 2004b). Pulsen är ofta snabb men svag (Boerresen, 1979). Kramper och pares kan också förekomma. Beroende på hur tidigt sjukdomen upptäcks kan symptomen variera från mycket milda till allvarliga (Feldman & Nelson, 2004b). Om cervix är stängd upptäcks i regel sjukdomen i ett senare stadium, eftersom inga flytningar förekommer som kan avslöja att något är fel. I stället ansamlas sekret i lumen, så livmodern kan bli kraftigt dilaterad och det finns risk att den rupturerar. Om hunden har endotoxinemi kan det ge hyper- eller hypotermi, förvirring och sepsis, vilket vidare kan leda till kräkningar, diarré, dehydrering, chock, koma och slutligen döden. Toxinerna kan också ge bildning av immunkomplex, först i levern, men när dess kapacitet att ta hand om komplexen överskrids kan de fällas ut i njurarna (Sandholm et al., 1975). De kan där påverka förmågan att koncentrera urinen, vilket förklarar polydipsin och polyurin.

Ofta känns den dilaterade livmodern vid palpering och det kan även synas att buken är utspänd (Dow, 1958). Ibland kan cervix vara öppen först, varvid flytningar ses, men sedan slutas så att de upphör. Risken är då att ägaren tror att det bara var något tillfälligt och inte söker veterinär förrän sjukdomen blivit mycket värre.

DISKUSSION

Intrycket från de studier som belysts här är att det oftast är en bakteriell infektion som utlöser pyometra, men för att infektionen ska få fäste behöver livmodern vara mottaglig. Det blir den under inflytande av progesteron. En annan del av förklaringen är troligen receptorerna som utvecklas för *E. coli* under inflytande av progesteron. Eftersom även andra bakterier kan orsaka pyometra kan dock inte detta vara nödvändigt för infektion, om det inte finns ännu upptäckta receptorer även för dessa bakterier. Det är anmärkningsvärt att inga av de nyare artiklarna nämner något om receptorer för bakterier. Kanske har jag missat någon studie som motbevisar att sådana finns, eller så menar man samma sak när man skriver att livmodern är ”känslig”. Det kanske inte heller rör sig om receptorer som är specifika för bakterier, utan det kan vara receptorer för någonting kroppseget, vilka uttrycks under diöstrus och råkar ha affinitet för *E.coli*.

Inget av ovanstående förklarar varför upprepade cykler av östrogen och progesteron behövs. Det är här som CEH kan tänkas komma in i bilden. Eftersom denna lesion har hittats under alla stadier av brunstcykeln är det troligt att den kan uppstå i en progesteronfas, kvarstå, och förvärras i nästa. De Bosschere et al. (2001) har bara funnit CEH under diöstrus och anöstrus och menar att det skulle vara ett argument för att CEH inte behöver föregå pyometra, men då tycker jag inte att de tar hänsyn till tidigare studier. De finner också att hundarna med de båda lesionerna har samma medelålder, och framhåller även det som ett argument för samma sak, vilket jag också tycker är konstigt. Även med antagandet att en del hundar får CEH en brunstcykel innan de får pyometra, ger det inte en så stor åldersskillnad mellan CEH- och pyometra-grupperna att det behöver synas i en studie som denna, med ett 50-tal hundar i åldrarna 9 månader till 15 år. Ett endometrium som redan är skadat av CEH tycks i varje fall vara känsligare för bakterietillväxt, sannolikt bland annat för att de stora körtlarna ger ökad sekretion. Eftersom tikar med pyometra visade sig ha haft nedsatt fertilitet strax innan de fick sjukdomen tyder det också på att de kan ha haft CEH, då en onormal livmodermiljö försvårar dräktighet. Ändå finns det indikationer på att pyometra kan uppkomma utan CEH. Hundar som bara har en liten stump av livmodern och inga äggstockar kvar kan också få pyometra. Dessa har rimligtvis inte kunnat få CEH, i alla fall inte på grund av hormoner. Alltså är sannolikt en tillräckligt hög dos bakterier tillräckligt för att utlösa pyometra.

En intressant sak är att dräktighet ger minskad risk för CEH/pyometra. Ingen ordentlig förklaring till detta tycks ha föreslagits. Om det är någon slags patologisk förändring i livmodern som successivt byggs upp så verkar den försvinna vid dräktighet, kanske på grund av att endometriet bryts ner vid placentabildning. Någon sådan förändring har dock inte påvisats, förutom CEH, men det uppkommer också framför allt hos äldre tikar.

Det är också fortfarande oklart om sjuka hundar har högre progesteronnivåer än normalt. En av studierna som talar för detta har ansett över 0,5 ng/ml progesteron vara förhöjt, vilket känns märkligt. Detta är visserligen den basnivå där halten håller sig under anöstrus och proöstrus, men pyometra diagnosticeras för det mesta i diöstrus, då halterna normalt är många gånger högre. Med tanke på detta talar mycket för att hundar med pyometra i regel inte har onormalt höga progesteronnivåer. Istället kan det vara skillnader i receptorerna för

progesteron och östrogen som kan förklara en del av patogenesen, åtminstone för CEH/mucometra. Eftersom hundar med dessa åkommor hade ett förhöjt antal av båda typerna av receptorer, har de en förhöjd känslighet för hormonerna. Förändringarna i livmodern kan alltså trots allt bero på hormonell påverkan.

Om pyometra kan uppkomma utan infektion är en annan fråga. Det har lyckats experimentellt (Dow, 1958), då bakterieinfektionen kom sekundärt. Bakterier har inte påvisats i alla fall av pyometra, men det betyder inte att de inte kan ha funnits där när sjukdomen började. Det kan också finnas brister i metoderna som använts. Hittills tycks inget avgörande bevis finnas varken för eller emot.

Infektionsvägar har också diskuterats och i en äldre studie är man osäker på om bakterierna kommer till livmodern via vagina eller via blodet, om ursprunget är urinvägarna (Sandholm et al., 1975). Ett tredje alternativ är att de helt enkelt migrerar genom vävnaden. Då bakterierna oftast är samma som i vagina och i feces är det dock troligt att det oftast rör sig om en ascenderande infektion.

Atrofisk pyometra klassas som kronisk endometrit av Dow (1958) och det är ganska klart att det bildas som en fortsättning på hypertrofisk pyometra. Även det som benämns bara endometrit uppkommer senare i brunstcykeln än hyperplastisk pyometra och jag tycker därför att Dows teori, att det kan vara en mild pyometra som håller på att läka av, är fullt rimlig.

Vad gäller hormonbehandling så verkar det ganska klart att det kan utgöra en risk; frågan är bara hur stor den är. En studie på en grupp tikar som insjuknat i pyometra visar att 11 % av tikarna hade behandlats med östrogen under den pågående brunstcykeln, och 9 % hade östrogenbehandlats någon annan gång, tidigare i livet (Boerresen, 1979). Detta måste anses tyda på en ökad risk – mer än hälften av de pyometradrabbade tikar som någon gång behandlats med östrogen fick alltså pyometra nära behandlingen tidsmässigt sett.

Beskrivningen av mucometra skiljer sig åt mellan författare med avseende på endometriets utseende - om det är atrofiskt eller om det har cystisk hyperplasi - samt om mucometra kan ge symptom eller inte. Förmodligen kan det anses korrekt att klassa alla varianterna som mucometra, då definitionen i första hand bygger på slem i livmodern.

Oavsett vad man väljer att tro angående förhöjda progesteronnivåer, CEH som förstadium och hormonella faktorer eller bakterier, så är det viktigaste att öka kunskapen om pyometra och dess symptom bland hundägare. Då ökar chansen för upptäckt av sjukdomen innan den blir livshotande med risk för ruptur av uterus. Hormonbehandling utgör en viss risk och det är därför bäst att hålla sin tik under uppsikt under löpet i stället för att skjuta upp det med progesteron eller behandla oönskad parning med östrogen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria Djurförsäkring. Tio vanligaste orsakerna till veterinärbesök. [online] (2010-12-14) Tillgänglig: <http://www.agria.se/agria/artikel/Tio-vanligaste-orsakerna-till-veterinarbesok>. [2011-03-09].
- Anderson, R. K., Gilmore, C. E. & Schnelle, G. B. (1965). Utero-ovarian disorders associated with the use of medroxyprogesterone in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 146, 1311-1316.
- Austad, R., Blom, A. K. & Borresen, B. (1979). Pyometra in the dog .3. Plasma progesterone levels and ovarian morphology. *Nordisk Veterinär Medicin*, 31, 258-262.
- Barrau, M. D., Abel, J. H., Verhage, H. G. & Tietz, W. J. (1975). Development of the endometrium during the estrous cycle in the bitch. *American Journal of Anatomy*, 142, 47-65.
- Boerresen, B. (1979). Pyometra in the dog - a pathophysiological investigation. II. Anamnestic, clinical and reproductive aspects. *Nordisk Veterinärmedicin*, 31, 251-257.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Simoens, P. & Coryn, M. (2002). Estrogen-alpha and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. *Animal Reproduction Science*, 70, 251-259.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: Should the two entities be disconnected? *Theriogenology*, 55, 1509-1519.
- De Cock, H., Vermeirsch, H., Ducatelle, R. & De Schepper, J. (1997). Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 48, 1035-1047.
- Dhaliwal, G. K., England, G. C. W. & Noakes, D. E. (1999). Oestrogen and progesterone receptors in the uterine wall of bitches with cystic endometrial hyperplasia/pyometra. *Veterinary Record*, 145, 455-457.
- Dhaliwal, G. K., Wray, C. & Noakes, D. E. (1998). Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra). *Veterinary Record*, 143, 659-661.
- Dow, C. (1958). The Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch. *The Veterinary Record*, 70, 1102-1108.
- Egenvall, A., Hagman, R., Bonnett, B. N., Hedhammar, Å., Olson, P., Lagerstedt, A. S. (2001). Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 530-538.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004a). Ovarian Cycle and Vaginal Cytology. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3 ed. St. Louis: Saunders.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004b). Cystic Endometrial Hyperplasia/Pyometra Complex. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3 ed. St. Louis: Saunders.
- Hadley, J. C. (1975). Unconjugated estrogen and progesterone concentrations in blood of bitches with false pregnancy and pyometra. *Veterinary Record*, 96, 545-547.
- Hagman, R., Kindahl, H. & Lagerstedt, A. S. (2006). Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F-2 alpha metabolite levels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 47, 55-67.

- Hardy, R. M. & Osborne, C. A. (1974). Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 10, 245-268.
- Lessey, B. A., Wahawisan, R. & Gorell, T. A. (1981). Hormonal regulation of cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in the beagle uterus and oviduct. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 21, 171-180.
- Nomura, K. (1983). Canine pyometra with cystic endometrial hyperplasia experimentally induced by *E. coli* inoculation. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 45, 237-240.
- Sandholm, M., Vasenius, H. & Kivisto, A. K. (1975). Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167, 1006-1010.
- Vandeplassche, M., Coryn, M. & De Schepper, J. (1991). Pyometra in the bitch: Cytological, bacterial, histological and endocrinological characteristics. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 60, 207-211.