

Benmärgsundersökning hos hund och katt

I den fjärde delen av Svensk Veterinärtidnings artikelserie från Klinisk kemiska laboratoriet vid SLU Universitetsdjursjukhuset (UDS) beskrivs indikationer för benmärgsprovtagning, hur informationen tolkas och några av de patologiska fynd som kan påträffas.

Text: Anna Hillström, Dipl ECVCP, PhD, Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset och Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, avdelningen för patologi, Sveriges lantbruksuniversitet

Introduktion

Undersökning av benmärg används främst vid utredningar av hematologiska avvikelser hos hund och katt. I artikeln beskrivs indikationer för benmärgsprovtagning och hur information från hematologisk, cytologisk och histologisk undersökning tolkas tillsammans och bedöms i relation till signalement, anamnes och kliniska fynd. Vidare beskrivs några av de patologiska fynd som kan påträffas i benmärgsprover. I slutet av artikeln finns en sammanfattning av resultaten från benmärgsundersökningar som utförts vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS Universitetsdjursjukhuset (SLU).

Indikationer för benmärgsprovtagning

Indikationer för benmärgsprovtagning inkluderar cytopenier (brist på blodceller) utan känd orsak, förekomst av atypiska celler i det perifera blodet, misstanke om infektion eller neoplas i benmärgen samt feber utan känd orsak (1, 2). Det är vanligt att hundar och katter uppvisar hematologiska avvikelser, även kraftiga sådana, utan att benmärgsprovtagning är indicerat. Ett exempel på detta är regenerativ anemi, där förekomst av retikulocyter i blodet visar att benmärgens erythrocytproduktion fungerar och att anemin sannolikt inte orsakas av benmärgsskada. Efter akut blödning eller hemolys kan det ta upp till fem dagar innan tydlig retikulocytos påvisas i det perifera blodet, vilket gör att tidsaspekten måste beaktas vid bedömning av regeneration eftersom en preregenerativ anemi annars riskerar att feltolkas som en ickeregenerativ anemi (3). Pancytopeni är en typisk indikation för benmärgsprovtagning, men också vid detta tillstånd bör andra orsaker till cytopenierna sökas innan provtagning sker. Exempelvis kan pancytopeni ses hos djur med allvarlig inflammation, utan att benmärgen är primärt affekterad. I detta fall kan neutropeni bero på en kraftigt ökad förbrukning av neutrofiler i vävnaden, trombocytopeni kan orsakas av en disseminerad intravasal koagulation (DIC) och en lindrig icke-regenerativ anemi förekommer ofta vid inflammation, bland annat eftersom inflammatoriska cytokiner hämmar erythropoesen. Vid isolerad trombocytopeni, utan andra hematologiska avvikelser, är värdet av benmärgsundersökning begränsat, åtminstone i det initiala skedet (4).

Bedömning av benmärgsprov och aspekter som påverkar tolkning

Det rekommenderas att göra en systematisk undersökning av både cytologiska och histologiska benmärgspreparat. Mängden benmärgs-celler, cellulariteten, bedöms säkrast med histologisk undersökning

där benmärgen klassificeras som normo-, hypo- eller hypercellulär (figur 1). Fördelning och utmognad i den myeloida och erytroida cellinjen bedöms och kvoten mellan myeloida och kärnförande erytroida celler, ME-kvoten, räknas ut. I en studie av 92 friska hundar var medianvärdet för ME-kvoten cirka 1, det vill säga det fanns ungefär lika många erytroida som myeloida celler i benmärgen (5). Det förelåg dock ett brett spann för ME-kvoten, cirka 0,5–2,9, vilket bör beaktas vid tolkningen. I både den myeloida och erytroida cellinjen förväntas det finnas en pyramidal fördelning av celler, det vill säga flest celler i mogna stadier och endast ett fåtal blastceller. Cellfördelningen bestäms genom att en differentialräkning görs, där varje individuell cell klassificeras (figur 2). Megakaryocyternas antal och utmognad bedöms (figur 1). Morfologin hos benmärgscellerna undersöks och förekomst av dysplastiska förändringar, exempelvis tecken på asynkron mognad, noteras. Detta görs bäst på cytologiska utstryk där cellernas utseende kan bedömas mer detaljerat än vid den histologiska undersökningen. Förekomst av övriga celltyper, bland annat lymfocyter, plasmaceller och makrofager, bedöms. I vissa fall kan neoplastiska celler eller mikroorganismer, främst Leishmania, påvisas. Järninnehållet i benmärgen uppskattas genom att bedöma antalet makrofager som innehåller hemosiderin, vilket utgör en upplagringsform av järn (figur 5). Hemosiderin är ett förväntat fynd i benmärg från friska hundar, men förekommer normalt inte hos katt. Myelofibros, ett tillstånd där benmärgen innehåller ökad mängd mesenkymala celler och bindväv, kan diagnostiseras vid histologisk men oftast inte vid cytologisk undersökning.

Resultatet från benmärgsundersökningen tolkas tillsammans med data från hematologin och övrig information om patienten. Benmärgen hos ett djur med benmärgssjukdom kan i vissa fall ha ett likadant utseende som hos ett djur med normalt fungerande benmärg och en helhetsbedömning krävs för att fastställa diagnos. Exempelvis är det normalt att efter en akut blödning se erytroid hyperplasi i benmärgen, då erythropoesen ökar som svar på den blödningsorsakade anemin. Om en likadan erytroid hyperplasi istället påvisas hos ett djur med långvarig ickeregenerativ anemi talar det för en ineffektiv erythropoes, vilket indikerar en patologisk process i benmärgen.

Information om djurets ålder är av betydelse vid bedömning av benmärgsprov, eftersom unga djur har fler benmärgs-celler än äldre. Den mängd celler som skulle bedömas som normal hos ett gammalt djur indikerar hypocellularitet om det påträffas hos en valp eller kattunge. Ras bör anges för att kunna avgöra huruvida en kongenital dysmyelopoies är sannolik. Övrig information som är önskvärd inkluderar eventuell läkemedelsanvändning, utlandsvistelse,

andra samtidiga sjukdomar och om det finns misstanke om specifik infektionssjukdom eller neoplasi.

Patologiska fynd i benmärgsprov

Nedan följer exempel på patologiska förändringar som kan påvisas vid undersökning av benmärg. Sammanställningen inkluderar några av de sjukdomar som diagnostiserats vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, och utgör inte en heltäckande beskrivning av benmärgssjukdomar.

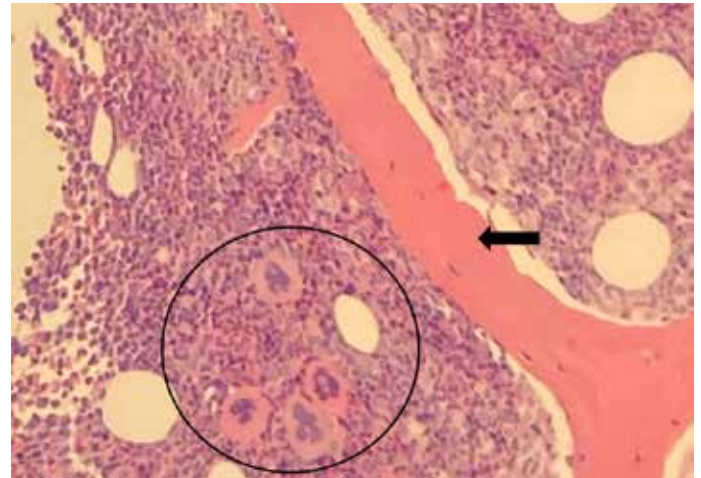
Hypocellulär benmärg/aplastisk anemi

En hypocellulär benmärg innehåller ett ökat antal adipocyter och andra stromala celler, men få eller inga hematopoetiska celler (6). Vid aplastisk anemi råder brist på alla typer av hematopoetiska celler i benmärgen och drabbade djur har en pancytopeni och inte enbart anemi, vilket gör benämningen något missvisande. Exempel på orsaker inkluderar ökade koncentrationer av östrogen sekundärt till testikelneoplasi (7, 8), behandling med trimetoprim-sulfonamid (9), strålning (10) och infektion med *Ehrlichia canis* (11). Tillståndet kan även vara idiopatiskt (12). Histologisk undersökning krävs för att kunna fastställa att en benmärg är hypocellulär, eftersom det inte kan avgöras om ett cytologiskt preparat som saknar benmärgsceller är ett resultat av att provtagningen misslyckats eller om provet kommer från en hypocellulär benmärg.

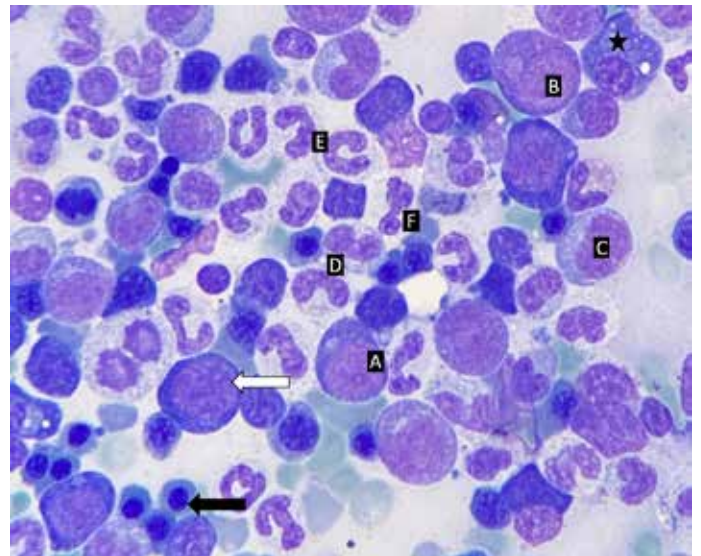
Anemi orsakad av immunmedierad destruktions av erytroida prekursorceller

Det förekommer ett brett spann av sjukdomstillstånd orsakade av immunmedierad destruktions av erytroida celler, där immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är vanligast. Vid IMHA attackerar immunförsvaret mogna erythrocyter och klassiskt ses en regenerativ anemi med tecken på intra- eller extravaskulär hemolys, sfärocytos och/eller spontanagglutination (13). Ifall immunförsvaret istället riktas mot erytroida prekursorceller i benmärgen uppstår en icke-regenerativ anemi, utan tydliga morfologiska avvikelser hos erythrocyterna. Den mest extrema varianten av detta är "pure red cell aplasia" (PRCA) där ett mycket tidigt stadium av de erytroida prekursorcellerna hämmas eller förstörs, med följden att benmärgen helt saknar erytroida celler. Immunförsvaret kan också riktas mot senare stadier av de erytroida prekursorerna, till exempel rubricyter eller metarubricyter. Detta tillstånd kallas precursor-targeted immune-mediated anemia (PIMA), tidigare benämnt icke-regenerativ immunmedierad hemolytisk anemi (14–17). Vid PIMA råder ingen brist på erytroida prekursorer i benmärgen, men de förstörs innan de hinner utvecklas till mogna erythrocyter och släppas ut i det perifera blodet (ineffektiv erythropoes). I benmärgen ses makrofager som innehåller intakta fagocyterade erytroida prekursorceller (17), vilket bäst bedöms i cytologiska utstryk (figur 3). Vidare är myelofibros ett vanligt förekommande fynd hos hundar med PIMA (16, 17). I det perifera blodet ses typiskt en måttlig till kraftig icke-regenerativ anemi med neutrofil- och trombocytantal inom eller ovanför referensintervallen (14, 16, 17). Immunosuppressiv behandling leder till en regenerativ respons hos majoriteten av drabbade hundar, men en del hundar behöver behandlas i flera månader innan retikulocytantalet stiger (14, 16, 17). Långtidsprognosen är varierande; vissa hundar går helt i remission, andra får återfall när den immunosupprimerande behandlingen sätts ut och hos några hundar ses ingen respons trots långvarig behandling (17).

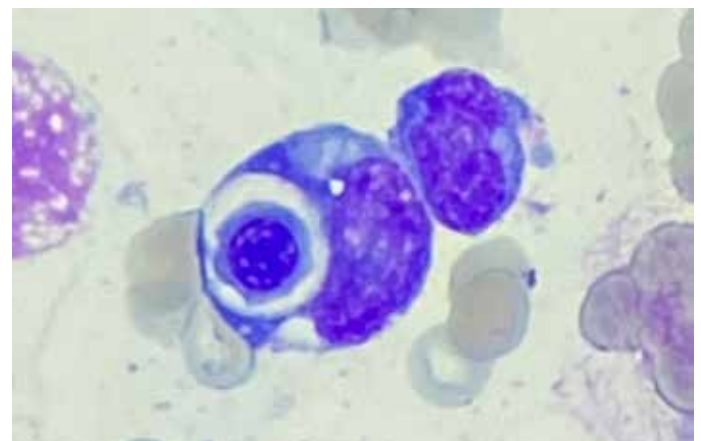
Hos katt finns rapporter om icke-regenerativ anemi med hypercellulär benmärg och erytroid hyperplasi som svarar på immunosupprimerande behandling, dvs liknande PIMA hos hund,



Figur 1. Hypercellulär benmärg med trabekulärt ben (pil) och fyra mogna megakaryocyter (inringade). Histologiskt snitt, hematoxylin-eosin (HE).



Figur 2. Vid bedömning av benmärgsutsmyk i mikroskop görs en differentialräkning. De myeloida cellerna klassificeras som myeloblast (A), promyelocyt (B), myelocyt (C), metamyelocyt (D), stavkärnig neutrofil (E) och segmentkärnig neutrofil (F). De erytroida cellerna klassificeras på ett liknande sätt från rubriblast (vit pil) till metarubricyter (svart pil). I det övre högra hörnet ses en plasmacell (stjärna). Benmärgsaspirat, May-Grunwald Giemsa.



Figur 3. En makrofag som fagocyterat en rubricyt hos en hund med precursor-targeted immune-mediated anemia (PIMA). Benmärgsaspirat, May Grunwald Giemsa.

men beskrivningar av fagocytos av erytroida prekursorceller saknas i dessa källor (15, 18).

Hemofagocytiskt syndrom

Vid hemofagocytiskt syndrom orsakar en benign proliferation av aktiverade makrofager multipla cytopenier i blodet, eftersom makrofagerna fagocyterar blodceller och deras prekursorer. Syndromet är vanligare hos hund än hos katt och har associerats med immunmedierade sjukdomar, infektioner och neoplasier, samt förekommer i en idiopatisk form (19-21). Benmärgen är oftast hypercellulär och innehåller en ökad andel makrofager, från 3 procent till över 20 procent, som fagocyterat erytroida celler, granulocyter och trombocyter (19, 20). Prognosen vid hemofagocytiskt syndrom är avvakande och i en studie dog eller avlivades 16 av 22 hundar inom en månad efter att diagnosen fastställdes (19). De hundar som tillfrisknade hade infektionsutlöst hemofagocytiskt syndrom som kunde behandlas effektivt.

Det kan vara svårt att med säkerhet fastställa diagnosen hemofagocytiskt syndrom vid bedömning av benmärg. En differentialdiagnos är hemofagocytiskt histiocytärt sarkom, eftersom det då ses neoplastiska celler som kan likna aktiverade makrofager i benmärgen samtidigt som det finns cytopenier i perifert blod (22). Provtagning från ytterligare organ kan vara hjälpsamt för att skilja tillstånden från varandra. Vid hemofagocytiskt histiocytärt sarkom återfinns neoplastiska celler även i mjälte, lever och/eller lunga och de har ofta ett mer malignt utseende i dessa organ jämfört med i benmärgen (22). En annan differentialdiagnos vid hemofagocytiskt syndrom är granulomatös inflammation i benmärgen, vilket kan orsakas av bland annat systemisk svampinfektion.

Dysmyelopoies

Dysmyelopoies innebär att dysplastiska förändringar förekommer i en eller flera cellinjer i benmärgen. Exempel på dysplastiska förändringar inkluderar asynkron utmognad, fragmenterade kärnor, onormal segmentering hos neutrofiler, dvärgmegakaryocyter och ökat antal binukleära erytroida prekursorceller. Dysmyelopoies hos hund och katt kategoriseras i tre grupper: myelodysplastiskt syndrom (MDS), sekundär dysmyelopoies och kongenital dysmyelopoies (23, 24).

Myelodysplastiskt syndrom är, till skillnad från övriga typer av dysmyelopoies, en klonal stamcells sjukdom som kan utvecklas till akut leukemi (25). Vid MDS ses en ineffektiv hematopoies med brist på en eller flera cellinjer i det perifera blodet. Pancytopeni är vanligt förekommande vid den mest allvarliga formen (26). Benmärgen är normo- till hypercellulär med dysplasier och varierande antal myeloblaster; en ökad andel myeloblaster innebär en sämre prognos (23-26). Hos katt är FeLV en vanlig bakomliggande orsak till MDS (27).

Sekundär dysmyelopoies kan ses vid IMHA, immunmedierad trombocytopeni, lymfom och användande av flera typer av läkemedel (24, 28). Ett brett spann av förändringar kan ses i perifert blod, beroende på vilken sjukdom djuret har. Sekundär dysmyelopoies utgör inte ett pre-leukemiskt tillstånd, utan är ofta reversibelt ifall det underliggande problemet åtgärdas. De dysplastiska förändringarna i benmärgen liknar dem vid MDS, med undantag av att andelen blaster inte förväntas vara ökad (23, 28).

Kongenital dysmyelopoies förekommer hos vissa hundraser. Hos cavalier king charles spaniel finns en ärftlig trombocytopeni och makrotrombocytos orsakat av en mutation i genen för β 1-tubulin (29), där affekterade hundar har en asynkron utmognad av megakaryocyter i benmärgen (28). Hos dvärg- och toypudlar förekommer ärftlig makrocytos och dysplastiska förändringar i den erytroida

cellinjen (30). Ovanstående kongenitala dysmyelopoieser påvisas relativt frekvent i prover från svenska hundar som analyseras vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS. De saknar klinisk betydelse och benmärgsprovtagning är i dessa fall inte indicerat. En mer ovanligt förekommande form av dysmyelopoies orsakas av kongenital malabsorption av B12 och finns rapporterat hos bland annat riesenschnauzer, border collie och beagle (31). B12-brist orsakar neutropeni med hypersegmenterade neutrofiler, anemi och ökat antal kärnförande erythrocyter i perifert blod. I benmärgen ses dysplastiska förändringar i den myeloida cellinjen (32).

Det går ofta inte att skilja de olika typerna av dysmyelopoies från varandra enbart genom bedömning av perifert blod och benmärg. Därför är information om signalement, anamnes och kliniska fynd avgörande för att fastställa vilken typ av dysmyelopoies det rör sig om, vilket är nödvändigt för korrekt hantering av patienten.

Leukemi

Leukemier delas upp i lymfatiska och myeloiska leukemier, beroende på ursprung, samt klassificeras som akuta eller kroniska, beroende på cellernas mognadsgrad. För en detaljerad redogörelse över hur leukemier klassificeras hänvisas till andra källor (33). Kliniskt är det viktigt att skilja framför allt mellan akuta och kroniska leukemier, eftersom sjukdomsförloppen skiljer sig helt åt. De vanligaste typerna av leukemier hos hund och katt utgörs av akut myeloisk leukemi (AML), akut lymfatisk leukemi (ALL), samt kronisk lymfatisk leukemi (CLL).

Akut leukemi

Vid akut leukemi påvisas >20 procent blaster i benmärgen (figur 4a) och oftast ses blaster i det perifera blodet tillsammans med bi- eller pancytopeni (34, 35). När antalet blaster är tydligt ökat i perifert blod behövs inte benmärgsprovtagning för att ställa diagnos, men vid vissa akuta leukemier ses få eller inga blaster i blodet (sub- eller aleukemisk leukemi) (34). Det kan vara svårt att skilja mellan akut lymfatisk och akut myeloisk leukemi baserat enbart på cellernas morfologi, utan ytterligare diagnostik, exempelvis flödescytometri, krävs oftast. Prognosen vid akut leukemi är dålig, oavsett typ av leukemi och behandling (34, 35).

Kronisk lymfatisk leukemi

Vid kronisk lymfatisk leukemi finns en klonal proliferation av små lymfocyter som har ett moget utseende (figur 4b). Sjukdomen karaktäriseras av en lymfocytos i perifert blod, med lymfocytantal från ca $15 \times 10^9/L$ upp till $>500 \times 10^9/L$ (36, 37). Kronisk lymfatisk leukemi har ofta ett långsamt framskridande förlopp och drabbade djur kan leva flera år med sjukdomen, även om de inte kan botas (36, 37). I vissa fall sker en blasttransformering och den kroniska leukemin övergår i en akut form, vilket innebär en dålig prognos (38). Benmärgsprovtagning utförs sällan vid utredning av patienter med kronisk lymfatisk leukemi, eftersom påvisandet av en persisterande (>3 mån) kraftig lymfocytos räcker för att ställa diagnos. Ungefärliga riktvärden för när en persisterande lymfocytos mest sannolikt orsakas av leukemi har angetts till $>20 \times 10^9/L$ hos hund och $>40 \times 10^9/L$ hos katt (37). Diagnostiska test som är av värde i oklara fall inkluderar flödescytometri och bedömning av klonalitet med PARR (PCR for antigen receptor rearrangement), eftersom klonalitet förväntas hos neoplastiska, men inte hos reaktiva, lymfocyter.

Multipelt myelom

Multipelt myelom är en neoplastisk proliferation av plasmaceller i benmärgen och, särskilt hos katt, i visceral organ. Drabbade djur har

oftast en mono- eller biklonal gammopati som kan detekteras med proteinelektrofores i blod och/eller urin, och hos hund är det också vanligt med osteolytiska benförändringar (39, 40). Hematologiskt ses varierande cytopenier där anemi är vanligast, men även neutropeni och trombocytopeni förekommer (40). Benmärgsprovtagning är indicerat vid misstanke om multipelt myelom, även om hematologiska avvikelser saknas.

Andelen plasmaceller i benmärgen är normalt <5 procent, medan djur med multipelt myelom har rapporterats ha 13 procent till över 99 procent plasmaceller (5, 40). Plasmacellerna i benmärgen kan ha normal morfologi eller uppvisa tydliga atypier. När plasmacellerna har en normal morfologi kan det vara svårt att fastställa huruvida de är neoplastiska eller del av en inflammatorisk respons. Infektion med *Ehrlichia canis* eller *Leishmania* är viktiga differentialdiagnoser, då dessa kan orsaka både monoklonal gammopati och en ökad mängd plasmaceller i benmärgen (41, 42).

Myelofibros

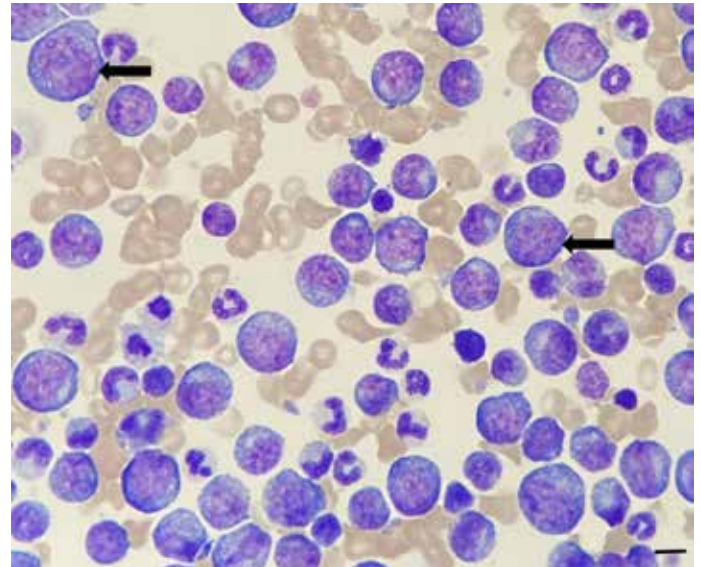
Myelofibros karakteriseras av en proliferation av fibroblaster i benmärgen med ökad förekomst av retikulin och kollagen (43-46) (figur 5). Myelofibros klassificeras som primär eller sekundär, där den sekundära formen är helt dominerande hos hund och katt. Sekundär myelofibros har associerats med immunmedierade sjukdomar, intra- och extramedullära neoplasier, infektioner och läkemedelsanvändning (44, 47). Mekanismen genom vilken fibrosen uppstår är i de flesta fall inte känd, men nekros i benmärgen liksom förändrat cytokinuttryck vid t ex autoimmun sjukdom eller neoplasier är möjliga bakomliggande orsaker (47, 48). Hematologiska störningar vid myelofibros varierar men måttlig till kraftig icke-regenerativ anemi är vanligast (44-46). Benmärgen kan vara hypo-, normo- eller hypercellulär, dvs det är inte självklart att fibrosen tränger undan de hematopoetiska cellerna. Enligt vissa studier är prognosen sämre vid myelofibros och samtidig hypocellulär benmärg (44, 46), men det finns rapporter om att även hundar med kraftig myelofibros och hypocellulär benmärg kan få normaliserad hematologi över tid (45). Graden av myelofibros kan inte användas för att bedöma prognos (16, 44-46).

Sammanställning av benmärgsprover bedömda vid Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset, SLU

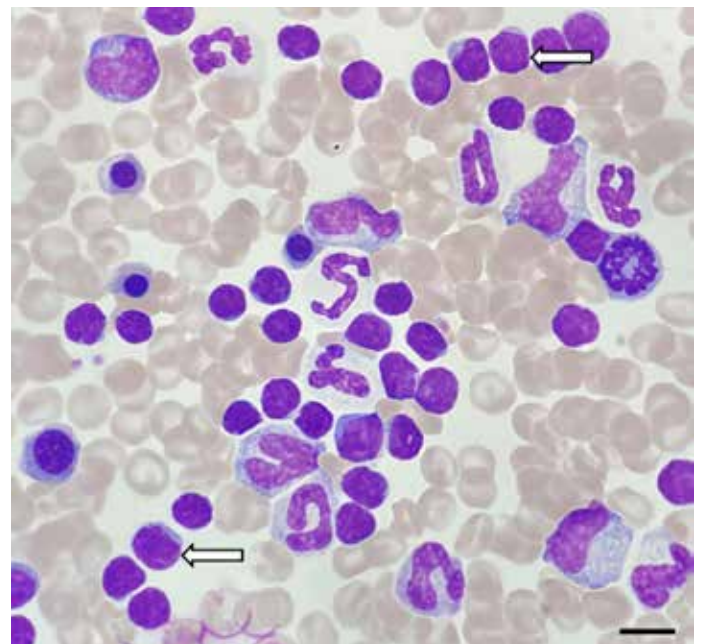
Under perioden januari 2018 till juli 2020 undersöktes benmärgsprover från 93 hundar, 10 katter och 9 hästar, totalt 112 djur, vid laboratoriet. Fyrtiofem av dessa djur (40 procent) var fullständigt provtagna, det vill säga material för både hematologi, cytologi och histologi fanns tillgängligt. I övriga fall saknades prov för histologi och ibland även perifert blod. Proverna från nitton djur (17 procent) var ej bedömbara på grund av bristande provkvalitet.

De vanligaste hematologiska avvikelserna hos provtagna patienter var pancytopeni (29 procent av samtliga prover), enbart ickeregenerativ anemi (21 procent), bicytopeni (13 procent) och enbart neutropeni (8 procent). Andra indikationer för provtagning inkluderade neutrofil, lymfocytos, förekomst av blaster i perifert blod, trombocytopeni och misstanke om multipelt myelom.

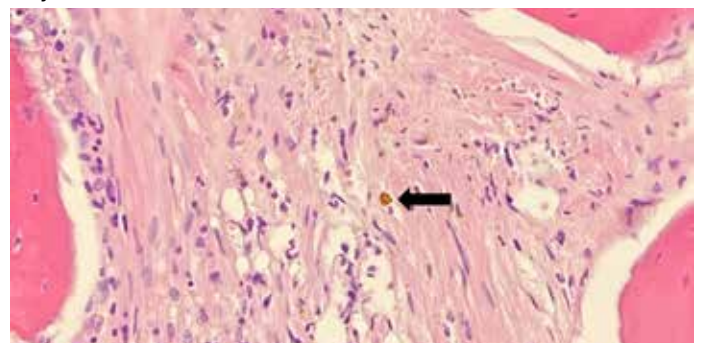
Ickeregenerativ anemi, med eller utan samtidig neutro- och trombocytopeni, var den i särklass vanligaste hematologiska avvikelserna. Hos en majoritet av djuren med anemi sågs ingen brist på erytroida prekursorer i benmärgen, det vill säga bilden tolkades som en ineffektiv erythropoes. I benmärgsprover från åtta hundar med ickeregenerativ anemi som enda hematologiska avvikelse sågs makrofager som fagocyterat erytroida prekursorceller, förenligt med PIMA. Fagocytos av erytroida prekursorer förekom även hos en del av patienterna med bi- eller pancytopeni, men bedömdes då kunna



Figur 4a. Akut myeloisk leukemi (AML) hos en hund. I benmärgen finns >20 procent myeloblaster (se svarta pilar för exempel). Det horisontella strecket motsvarar cirka 10 µm. Benmärgsaspirat, May-Grunwald Giemsa.



Figur 4b. Kronisk lymfatisk leukemi (CLL) hos en hund. Kraftigt ökat antal små lymfocyter med moget utseende (se vita pilar för exempel). Det horisontella strecket motsvarar cirka 10 µm. Benmärgsaspirat, May-Grunwald Giemsa.



Figur 5. Riklig förekomst av kollagen samt ökat antal fibroblaster i benmärgen från en hund med myelofibros. Det ses sparsam mängd hemosiderin (pil). Histologiskt snitt, hematoxylin-eosin (HE).

vara del av annan patologi exempelvis hemofagocytiskt syndrom. I ett fåtal fall berodde anemin på en erytroid hypoplasia i benmärgen, till exempel vid leukemi där de neoplastiska cellerna trängde undan de hematopoetiska cellerna (myelofitis).

Leukemier påvisades hos 15 djur (16 procent av de diagnostiska proverna), varav 11 akuta leukemier och fyra kroniska lymfatiska leukemier. Hos de patienter där även perifert blod undersöktes påvisades neoplastiska celler i blodet som samtliga utom hos en hund som hade aleukemisk akut leukemi. I ett fall med misstänkt kronisk lymfatisk leukemi, där lymfocytantalet endast var måttligt förhöjt, verifierades diagnosen med analys av PARR (PCR for antigen receptor rearrangement) i perifert blod. PARR analyserades vid Avdelningen för patobiologi, Veterinärmedicinska universitetet, Wien. Multipelt myelom diagnostiserades hos två patienter, där laboratoriet förutom benmärgsprov hade tillgång till anamnes, information om kliniska fynd och resultat från övriga diagnostiska undersökningar inklusive elektrofores.

Neutrofiliförekomst som indikation för benmärgsprovtagning i ett fåtal fall, eftersom kronisk granulocytär leukemi är en möjlig orsak till persisterande neutrofiliförekomst. Medan ett kraftigt ökat lymfocytantal nästan alltid beror på leukemi, är kraftigt neutrofiliförekomst i de allra flesta fall inte orsakat av leukemi utan av exempelvis kronisk inflammation. Det är svårt att genom enbart benmärgsundersökning diagnostisera kronisk granulocytär leukemi, eftersom bilden i benmärgen kan vara likadan vid detta tillstånd som vid exempelvis kronisk inflammation; i båda fallen förväntas hypercellularitet och hög ME-kvot. Det finns heller inget test för att bedöma klonalitet hos neutrofiler, motsvarande PARR hos lymfocyter. Prov från eventuella förstörade lymfknotor kan ge mer information, eftersom påvisande av neutrofila prekursorer där stöder diagnosen kronisk granulocytär leukemi.

För prover som bedömdes både cytologiskt och histologiskt förekom det att endast ett av provmaterialen var av tillräckligt bra kvalitet för att kunna ställa diagnos. Vidare fanns det prover där både cytologiska och histologiska preparat var av fullgod kvalitet,

men där patologiska fynd kunde påvisas i enbart det ena av dem. Därför uppmanas kliniskt verksamma veterinärer att vid benmärgsprovtagning ta prov för både cytologisk och histologisk bedömning.



Provmaterial för bedömning av benmärg vid Klinisk kemiska laboratoriet

- EDTA-rör med perifert blod taget i nära anslutning till benmärgsprovtagningen.
- Blodutstryk gjort på färskt EDTA-blod, helst ofärgat.
- Benmärgsutstryk för cytologisk bedömning, helst ofärgade. Utstryken görs direkt efter provtagning.
- Benmärgsbiopsi i formalin för histologisk undersökning.
- EDTA-rör med benmärg om det finns tillgängligt - detta undersöks inte rutinmässigt, men kan användas ifall ytterligare analyser såsom PARR önskas.

Benmärgspaket vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, SLU

Vid Klinisk kemiska laboratoriet finns möjlighet att beställa ett benmärgspaket som inkluderar analys av perifert EDTA-blod samt cytologisk och histologisk undersökning av benmärg. Benmärgsproverna hanteras och bedöms i samarbete med Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, avdelningen för patologi, SLU. För information om provtagning och hantering av benmärg hänvisas till andra källor (1, 49). En sammanfattning av det material som önskas vid inskickande av benmärgsprov till Klinisk kemiska laboratoriet finns ovan. En utförligt skriven remiss behövs för att laboratoriet ska kunna göra en korrekt bedömning av provet. Veterinärer och annan djursjukvårdspersonal välkomnas att kontakta laboratoriet vid önskan om att diskutera exempelvis indikationer för benmärgsprovtagning, provhantering eller tolkning av provsvar. •



REFERENSER

1. Raskin RE, Messick JB. Bone marrow cytologic and histologic biopsies: indications, technique, and evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42(1):23-42.
2. Dunn KJ, Dunn JK. Diagnostic investigations in 101 dogs with pyrexia of unknown origin. *J Small Anim Pract.* 1998;39(12):574-80.
3. Harvey J, Rackear D. Experimental onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Veterinary Pathology.* 1985;22(4):387-92.
4. Miller MD, Lunn KF. Diagnostic use of cytologic examination of bone marrow from dogs with thrombocytopenia: 58 cases (1994-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(10):1540-4.
5. Mischke R, Busse L. Reference values for the bone marrow aspirates in adult dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2002;49(10):499-502.
6. Harvey J. *Veterinary hematology - a diagnostic guide and color atlas.* St Louis, Missouri. Saunders; 2012.
7. Sanpera N, Masot N, Janer M, Romeo C, de Pedro R. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. *J Small Anim Pract.* 2002;43(8):365-9.
8. Sues RP, Jr., Barr SC, Sacre BJ, French TW. Bone marrow hypoplasia in a feminized dog with an interstitial cell tumor. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;200(9):1346-8.
9. Fox LE, Ford S, Alleman AR, Harvey JW, Homer BL. Aplastic anemia associated with prolonged high-dose trimethoprim-sulfadiazine administration in two dogs. *Veterinary clinical pathology.* 1993;22(3):89-92.
10. Seed TM, Kaspar LV. Changing patterns of radiosensitivity of hematopoietic progenitors from chronically irradiated dogs prone either to aplastic anemia or to myeloproliferative disease. *Leukemia research.* 1990;14(4):299-307.
11. Mylonakis ME, Koutinas AF, Leontides LS. Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. *Veterinary clinical pathology.* 2006;35(3):311-4.
12. Weiss DJ, Evanson OA. A retrospective study of canine pancytopenia. *Veterinary clinical pathology.* 1999;28(3):83-8.
13. Lilliehöök I, Tvedten T. Anemiutredning hos hund och katt. *Svensk veterinärridning.* 2020;72(9):24-28.
14. Stokol T, Blue JT, French TW. Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;216(9):1429-36.
15. Weiss DJ. Bone marrow pathology in dogs and cats with non-regenerative immune-mediated haemolytic anaemia and pure red cell aplasia. *J Comp Pathol.* 2008;138(1):46-53.
16. Assenmacher TD, Jutkowitz LA, Koenigshof AM, de ALC, Scott MA. Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004-2013). *J Am Vet Med Assoc.* 2019;255(3):366-76.
17. Lucidi CA, de Rezende CLE, Jutkowitz LA, Scott MA. Histologic and cytologic bone marrow findings in dogs with suspected precursor-targeted immune-mediated anemia and associated phagocytosis of erythroid precursors. *Vet Clin Pathol.* 2017;46(3):401-15.
18. Black V, Adamantas S, Barfield D, Tasker S. Feline non-regenerative immune-mediated anaemia: features and outcome in 15 cases. *Journal of feline medicine and surgery.* 2016;18(8):597-602.



REFERENSER FORTSÄTTNING

19. Weiss DJ. Hemophagocytic syndrome in dogs: 24 cases (1996–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;230(5):697-701.
20. Walton RM, Modiano JF, Thrall MA, Wheeler SL. Bone marrow cytological findings in 4 dogs and a cat with hemophagocytic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1996;10(1):7-14.
21. Dunbar MD, Lyles S. Hemophagocytic syndrome in a cat with multiple myeloma. *Veterinary clinical pathology*. 2013;42(1):55-60.
22. Moore PF, Affolter VK, Vernau W. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d+ macrophages. *Veterinary pathology*. 2006;43(5):632-45.
23. Weiss DJ. Recognition and classification of dysmyelopoiesis in the dog: a review. *J Vet Intern Med*. 2005;19(2):147-54.
24. Weiss DJ. Evaluation of dysmyelopoiesis in cats: 34 cases (1996-2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2006;228(6):893-7.
25. Hisasue M, Okayama H, Okayama T, Suzuki T, Mizuno T, Fujino Y, et al. Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes. *J Vet Intern Med*. 2001;15(5):471-7.
26. Weiss DJ, Smith SA. Primary myelodysplastic syndromes of dogs: a report of 12 cases. *Journal of veterinary internal medicine*. 2000;14(5):491-4.
27. Hisasue M, Nishigaki K, Katae H, Yuri K, Mizuno T, Fujino Y, et al. Clonality analysis of various hematopoietic disorders in cats naturally infected with feline leukemia virus. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2000;62(10):1059-65.
28. Weiss DJ, Aird B. Cytologic evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. *Vet Clin Pathol*. 2001;30(2):67-75.
29. Davis B, Torvö-Kinnucan M, Schuller S, Boudreaux MK. Mutation in beta1-tubulin correlates with macrothrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med*. 2008;22(3):540-5.
30. Canfield P, Watson A. Investigations of bone marrow dyscrasia in a poodle with macrocytosis. *Journal of comparative pathology*. 1989;101(3):269-78.
31. Falkenö U, Tvedten H. Ärftlig brist av vitamin B12 (Imerslund-Gräsbecks syndrom) hos en bordercollie. *Svensk veterinärlidning*. 2020;72(2):24-26.
32. Fyfe JC, Giger U, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, et al. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric research*. 1991;29(1):24-31.
33. Valli T, Vernau W. Classification of Leukemia and Lymphoma. In: Weiss DJ, Wardrop, K.J., editors. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6 ed. Ames, Iowa. Blackwell Publishing Ltd. 2010. p. 451-454.
34. Davis LL, Hume KR, Stokol T. A retrospective review of acute myeloid leukaemia in 35 dogs diagnosed by a combination of morphologic findings, flow cytometric immunophenotyping and cytochemical staining results (2007-2015). *Vet Comp Oncol*. 2018;16(2):268-75.
35. Novacco M, Comazzi S, Marconato L, Cossi M, Stefanello D, Aresu L, et al. Prognostic factors in canine acute leukaemias: a retrospective study. *Vet Comp Oncol*. 2016;14(4):409-16.
36. Vernau W, Moore PF. An immunophenotypic study of canine leukemias and preliminary assessment of clonality by polymerase chain reaction. *Vet Immunol Immunopathol*. 1999;69(2-4):145-64.
37. Workman HC, Vernau W. Chronic lymphocytic leukemia in dogs and cats: the veterinary perspective. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003;33(6):1379-99.
38. Comazzi S, Martini V, Riondato F, Poggi A, Stefanello D, Marconato L, et al. Chronic lymphocytic leukemia transformation into high-grade lymphoma: a description of Richter's syndrome in eight dogs. *Veterinary and comparative oncology*. 2017;15(2):366-73.
39. Caldin M, Campigli M, Zoia A, Zanella A, Bertolini G, Furlanello T, et al. Bleeding diathesis in canine multiple myeloma and prognostic implications: A cohort study in 156 dogs. *Research in veterinary science*. 2019;125:305-8.
40. Patel RT, Caceres A, French AF, McManus PM. Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Vet Clin Pathol*. 2005;34(4):341-52.
41. Giraudel JM, Pagès JP, Guelfi JF. Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986-1999) and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2002;38(2):135-47.
42. Mylonakis ME, Koutinas AF, Leontides LS. Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study. *Vet Clin Pathol*. 2006;35(3):311-4.
43. Reagan WJ. A review of myelofibrosis in dogs. *Toxicol Pathol*. 1993;21(2):164-9.
44. Weiss DJ, Smith SA. A retrospective study of 19 cases of canine myelofibrosis. *J Vet Intern Med*. 2002;16(2):174-8.
45. Villiers EJ, Dunn JK. Clinicopathological features of seven cases of canine myelofibrosis and the possible relationship between the histological findings and prognosis. *Vet Rec*. 1999;145(8):222-8.
46. Hoff B, Lumsden JH, Valli VE, Kruth SA. Myelofibrosis: Review of clinical and pathological features in fourteen dogs. *The Canadian Veterinary Journal*. 1991;32(6):357.
47. Weiss DJ. Feline myelonecrosis and myelofibrosis: 22 cases 1996–2006. *Comparative Clinical Pathology*. 2007;16(3):181-5.
48. Vergara-Lluri ME, Piatek CI, Pullarkat V, Siddiqi IN, O'Connell C, Feinstein DJ, et al. Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2014;45(11):2183-91.
49. Grindem CB, Neel JA, Juopperi TA. Cytology of bone marrow. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2002;32(6):1313-74, vi.

Snabba och tillförlitliga provsvar med hjälp av högklassig analysteknik



- Veterinärmedicinskt, kliniskt kemiskt laboratorium med diagnostik för smådjur och stora djur
- Mer än 30 års erfarenhet i branschen
- Omfattande testmeny, hög analyskapacitet
- Snabba svar, öppen telefonservice och rimliga priser
- Över 1000 kunder i hela Skandinavien

Box 7066, 200 07 Halmstad
0315-22 81 40 • info@canilab.se
www.canilab.se

Canilab-EquiLab

