

Anemiutredning hos hund och katt

Ett anemiskt djur har mindre erythrocytmassa i cirkulationen än normalt. Anemi kan bero på många olika saker och vid anemiutredning börjar man ofta med att dela in anemierna i regenerativ respektive icke regenerativ anemi. Orsaker till regenerativ anemi är förlust av erythrocyter (blödning) eller nedbrytning av erythrocyter (hemolys). Vid regenerativ anemi svarar benmärgen på blodförlusten och ökar sin nybildning av erythrocyter. Ett djur som drabbas av blodförlust/hemolys får dålig syremättnad i blodet, vilket stimulerar till erythropoetinproduktion i njurarna. Erythropoetinet ger ökad nybildning av erythrocyter i benmärgen och efter 3–4 dagar ses ökad utsöndring av retikulocyter i cirkulationen. I blodprov ses tecken på ökad regeneration i form av ökat antal retikulocyter (omogna erythrocyter) och polykromasi. Anemin blir regenerativ, makrocytär och hypokrom. Vid icke regenerativ anemi finns en nedsatt produktion erythrocyter, till exempel orsakad av inflammation, kronisk njurinsufficiens, järnbrist eller sjukdom/skada i benmärgen. Detta leder till minskad eller upphörd nybildning av erythrocyter.

Författare:

Inger Lilliehöök, Professor i veterinärmedicinsk klinisk kemi, dipECVCP (europeisk specialistutbildning i klinisk patologi).

Harold Tvedten, DipACVP (amerikansk specialistkompetens i patologi), PhD.

Utredningsgång vid anemi

Anemins omfattning graderas genom att analysera EVF (hematokrit), EPK (antal röda blodkroppar) och Hb (hemoglobin). Anemin klassificeras som lindrig, måttlig eller kraftig utifrån hematokritvärdet, se tabell 1. Det är viktigt att veta allvarlighetsgraden av anemin innan man går vidare i sin utredning.

Om djuret har lindrigt minskat antal erythrocyter beror det ofta på annan sjukdom. Ta även hänsyn till att vissa djur normalt kan ligga lite utanför referensintervall.

Graden av regeneration bedöms bäst genom analys av retikulocyter. Detta kan ske med hematologiinstrument eller i mikroskop efter färgning av blodet med speciell retikulocytfärg. Erythrocytregenerationen graderas efter ingen, lindrig, måttlig eller kraftig enligt tabell 2 (1). Bedömning av polykromasi hos erythrocyterna i mikroskop av en van person kan också fungera bra för att gradera erythrocytregeneration. Bedömning av grafiska resultat eller kurvor från hematologiinstrument kan ge värdefull information om erythrocyternas storlek och hemoglobinnehåll, så cytogram/kurvor bör granskas för att se om det finns makrocytära hypokroma erythrocyter. Däremot är MCV och MCHC ofta dåliga markörer för regeneration, eftersom de endast rapporterar medelvärdet. Vid förvaring av blod i EDTA-rör sväller erythrocy-

ter, vilket ger ökat MCV och minskat MCHC. Detta är viktigt att känna till vid tolkning av provsvar, så det inte misstolkas som tecken på regeneration.

För att en anemi ska bedömas som tillräckligt regenerativ förväntas graden av regeneration vara i samma omfattning som anemins svårighetsgrad. Lindrig regeneration hos ett djur med kraftig anemi talar för otillräcklig regeneration, till exempel för att djuret har mer än en sjukdom.

Vid tolkning av regeneration behöver man ta hänsyn till att det kan dröja 2–3 dagar innan retikulocyter och polykromasi ses i blodet (pre-regenerativ period). Därför ska man alltid ta ett uppföljande prov om ingen regeneration ses vid första provtagningen. Retikulocytos and polykromasi är maximal dag 4–5, minskar sedan och normaliseras efter cirka två veckor efter en tillfällig blödning. Andra tecken på regeneration som ofta ses tillsammans med ökat antal retikulocyter/polykromasi är anisocytos, kärnförande erythrocyter, Howell-Jollykroppar, förhöjt MCV (makrocytära erythrocyter) och sänkt MCHC (hypokroma erythrocyter).

Erythrocytmorfologi ger ofta viktig diagnostisk information. Därför ska alltid blodutstryk från djur med måttlig–kraftig anemi bedömas i mikroskop av person med stor erfarenhet av

hematologi hos djur. Fynd av exempelvis sfärocyter, Heinz-kroppar, eccentrocyter och blodparasiter kan användas för att fastställa specifik diagnos, se vidare längre ner i denna text. Erythrocyt cytoqram/kurvor från hematologiinstrument kan ge mycket värdefull information, så att tolka grafer och kurvor är en viktig del i anemiutredning. Avancerade hematologiinstrument som till exempel Advia 2120 visar grafiskt egenskaper hos erythrocyterna som kan vara till stor hjälp vid bedömning av anemier.

Andra relevanta blodundersökningar är B-LPK (antal vita blodkroppar), differentialräkning och trombocytantal för att kontrollera om fler cellinjer än erythrocyterna är drabbade. Lever och njurvärden bör kontrolleras och analys av SAA/CRP kan användas för att identifiera eventuell systemisk inflammation. Vätskebalansen bör kontrolleras eftersom ett dehydrerat djur får lite falskt hög hematokrit och hemoglobinvärde. Det är dock sällan hematokriten stiger mer än 10 procent, det vill säga med 0,02–0,05 l/l.

Regenerativa anemier

Vid regenerativa anemier förväntar man sig finna ökat antal retikulocyter, polykromasi och anisocytos, samt ibland kärnförande erythrocyter, Howell-Jollykroppar, förhöjt MCV och sänkt MCHC. Dessutom ses ofta neutrofil med vänsterförskjutning i det akuta stadiet. Bedömning av blodutstryk är avgörande vid diagnos av hemolytisk anemi.

1. Anemi på grund av akut blodförlust ger inte alltid förändringar på Hb/EVF/EPK direkt, eftersom man får förlust av alla blodets beståndsdelar och erythrocyter i mjältrereservoaren går ut i blodet under de första timmarna. Sen flyttas successivt vätska till cirkulationen för att kompensera för vätskeförlusten, så det

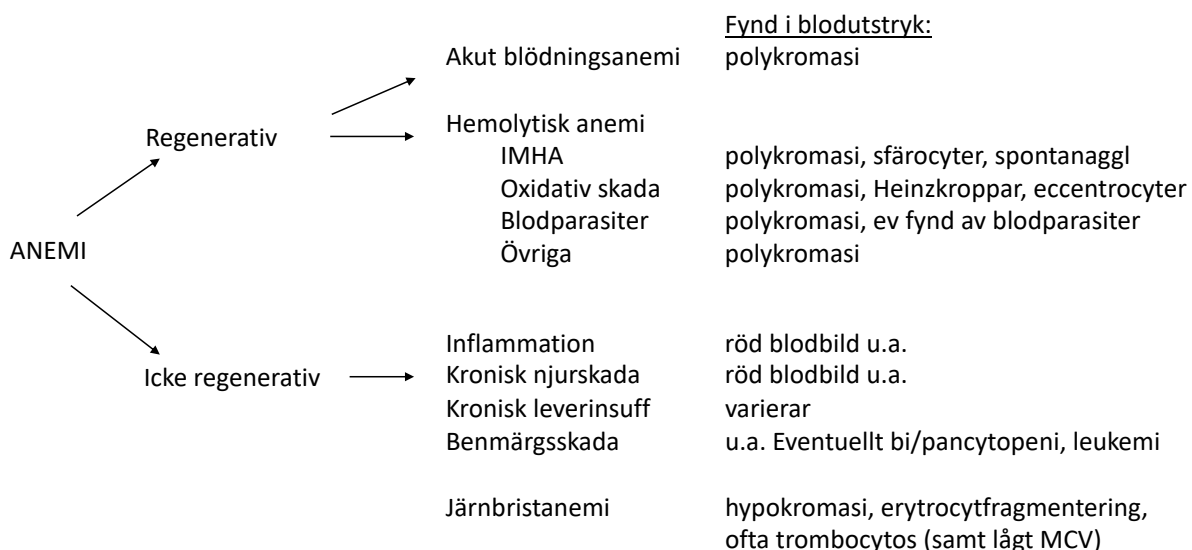
	Hund	Katt
Lindrig	0,30-0,37	0,22-0,28
Måttlig	0,20-0,29	0,16-0,21
Kraftig	0,13-0,19	0,12-0,16
Mycket kraftig	< 0,13	< 0,12

Tabell 1. Klassifikation av anemins svårighetsgrad, baserad på hematokrit i l/l

Grad av regeneration	Antal retikulocyter (10 ⁹ /L):	
	Hund	Katt (aggregerade retikulocyter)
Ingen	<60	<20
Liten	150	50
Måttlig	300	100
Kraftig	>500	>200

Tabell 2. Klassificering av regeneration görs enligt nedanstående tabell.

kan ta 1–2 dagar innan man vet hur allvarlig anemin är. Akut blodförlust leder till en regenerativ anemi efter en preregenerativ period av cirka 2–4 dagar. Eftersom man får förluster av blodets alla beståndsdelar, sjunker även serumprotein/albumin, men i mindre omfattning än anemin. Orsaken till blödning kan vara till exempel trauma, trombocytopeni eller ökad blödningstendens. Observera att långvarig blodförlust ger järnbrist och det leder så småningom till en icke regenerativ anemi, se nedan. Till exempel blödningar på grund av hud/tarmparasiter, magsår, tumörer i



Figur 1. Schematisk indelning av anemier utifrån regeneration eller inte.

magtarmkanalen, hemostasproblem med mera övergår successivt från en akut blödningsanemi till en kronisk blödningsanemi (järnbristanemi).

2. Hemolytisk anemi orsakas av att erythrocyterna av olika anledningar bryts ner (hemolyserar). Eftersom benmärgens funktion oftast inte är påverkad leder detta till en regenerativ anemi. Dessutom ses ibland, beroende på omfattningen av anemin och hemolysen, ikterus, förhöjda levervärden, hemoglobinuri och bilirubinuri.

a) Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är den vanligaste orsaken till en allvarlig hemolytisk anemi hos hundar i Sverige. IMHA ses mer sällan hos häst och katt. Kliniska tecken, såsom svaghet, vinglighet och mycket bleka slemhinnor, kommer ofta plötsligt. Vanligtvis ses en måttlig till kraftig anemi som är eller blir kraftigt regenerativ. Samtidig ses ofta, framförallt hos hund, kraftig neutrofil med vänsterförskjutning och monocytos och ibland ses även sekundär leverskada på grund av hypoxemi, hemolys, mikrotromber med mera. Det förekommer även immunmedierade anemier som inte är regenerativa, se PIMA under icke regenerativa anemier.

Immunmedierad hemolytisk anemi orsakas oftast av att antikroppar fäster på erythrocyterna, vilket gör att makrofager i mjälte, lever och benmärg sorterar undan de "märkta" erythrocyterna och bryter ner dem (extravasal hemolys). Ibland ses även intravasal hemolys då erythrocyterna bryts ner i blodet och/eller spontanagglutination då erythrocyterna fäster ihop i stora aggregat. Orsaken till att det finns antikroppar i blodet som fäster på erythrocyterna kan vara flera; autoantikroppar som släpps ut i blodet (normalt finns mekanismer som hindrar detta), förändringar på erythrocyternas cellyta på grund av intracellulära parasiter, infektioner, läkemedel med mera eller blodtransfusion med inkompatibelt blod (2).

Man bör misstänka IMHA vid allvarliga akuta hemolytiska regenerativa anemier. Fynd av många sfärocyter i blodutstryk (Bild 1) och/eller spontanagglutination talar för IMHA. Förekomst av sfärocyter kan vara svårt att bedöma speciellt för andra än erfarna mikroskopister. Sfärocyter kan endast bedömas i hundblod, eftersom kattererythrocyter inte har central uppkläring normalt. Spontan/autoagglutination kan ibland misstänkas när blodet är gryntigt i provröret, men behöver verifieras efter spädning med koksalt (se figur 2 och faktaruta). Coombs test (DAT) ska indikera om det finns antikroppar på erythrocyternas cellyta, men det är vanligt med både falskt positiva och falskt

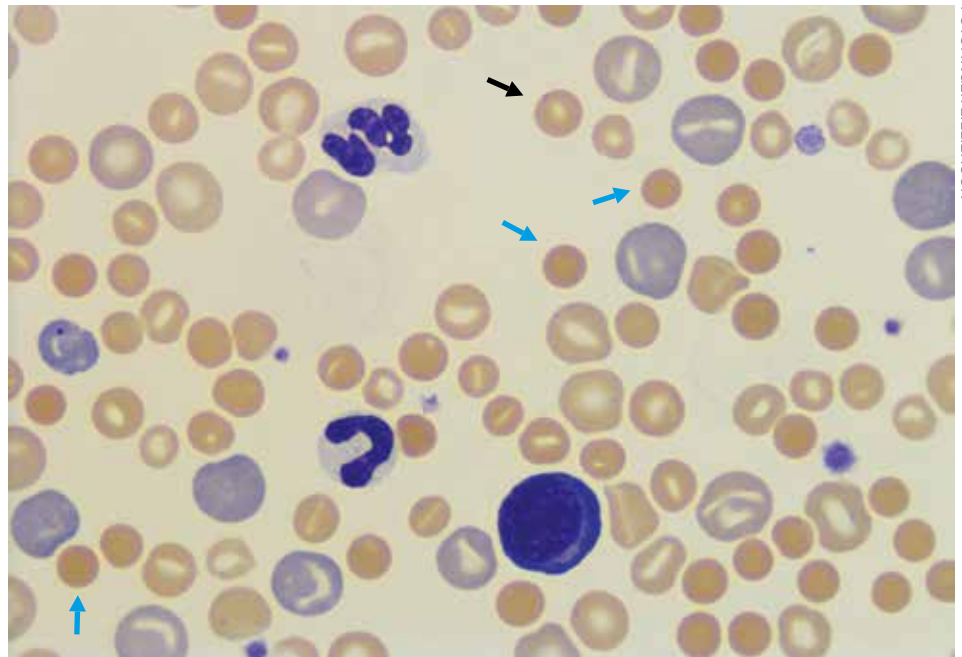


Bild 1. Blodbild i blodutstryk från hund med IMHA. En normal erythrocyt är markerad med en svart pil. De blå pilarna markerar tre sfärocyter. De stora och lite blåare erythrocyterna är omogna erythrocyter, det vill säga tecken på regeneration (polykromasi). Det finns även en segmentkärnig och en stavkärnig neutrofil, samt en stor omogen erytroid prekursorcell.

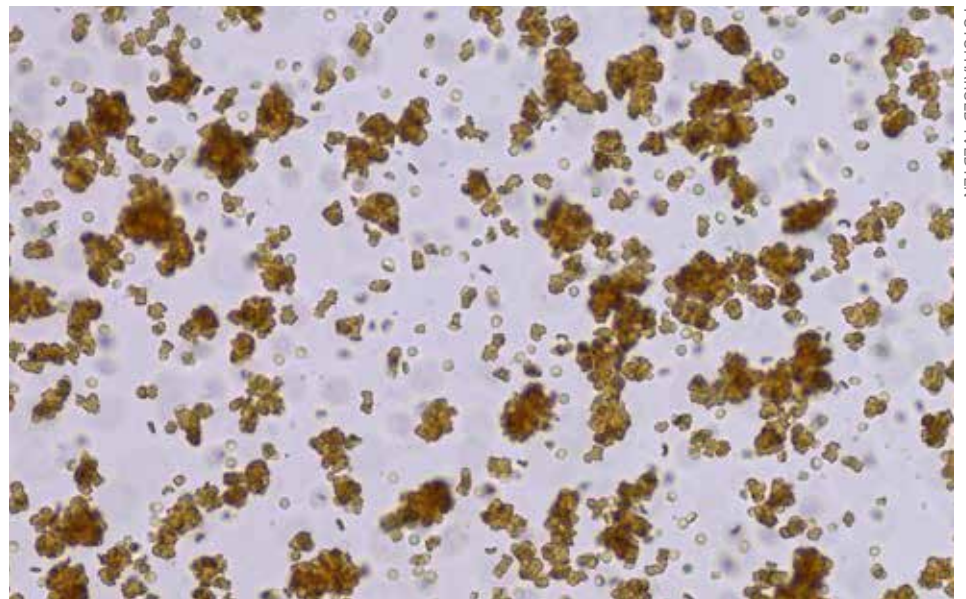


Bild 2. Spontanagglutination efter spädning med koksalt i prov från en hund med IMHA. Utförande se faktaruta.

negativa Coombs test. Fritt hemoglobin i blodet, agglutination och fritt hemoglobin i plasma kan störa vid analys av blodet, så felaktiga värden från hematologiinstrument är vanligt. Därför bör man i första hand förlita sig på de morfologiska bedömningarna av erythrocyterna. Det finns ett publicerat ACVIM konsensus dokument om diagnostik vid IMHA (3), men det är tyvärr väldigt teoretiskt skrivet.

b) Oxidativa förgiftningar som leder till anemi hos hund och katt orsakas oftast av intag av lök eller paracetamol, men även benzocain, ketamine och sulfonamider kan ge oxidativa skador på erythrocyterna. Hos katt kan ökad förekomst av Heinzkroppar även ses vid till exempel diabetes, hypertyroidism och lymfom, dock ofta utan samtidig anemi. Oxidativa skador leder till att hemoglobinet i erythrocyterna denatureras och omvandlas

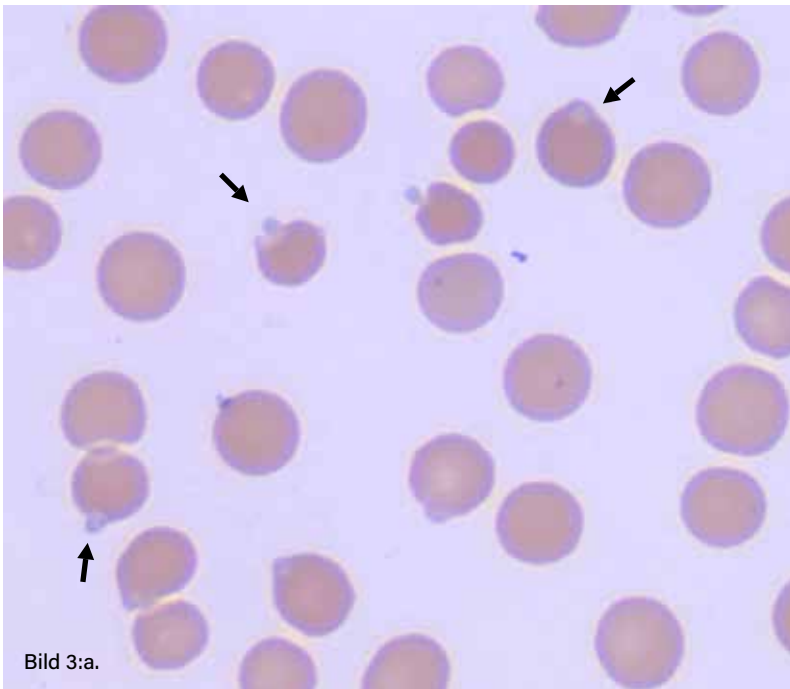


Bild 3:a.

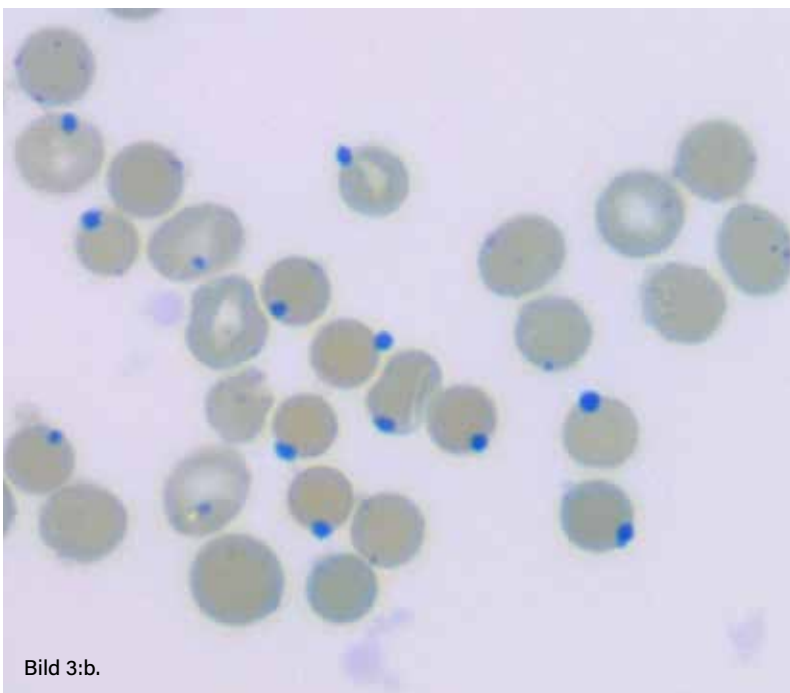


Bild 3:b.

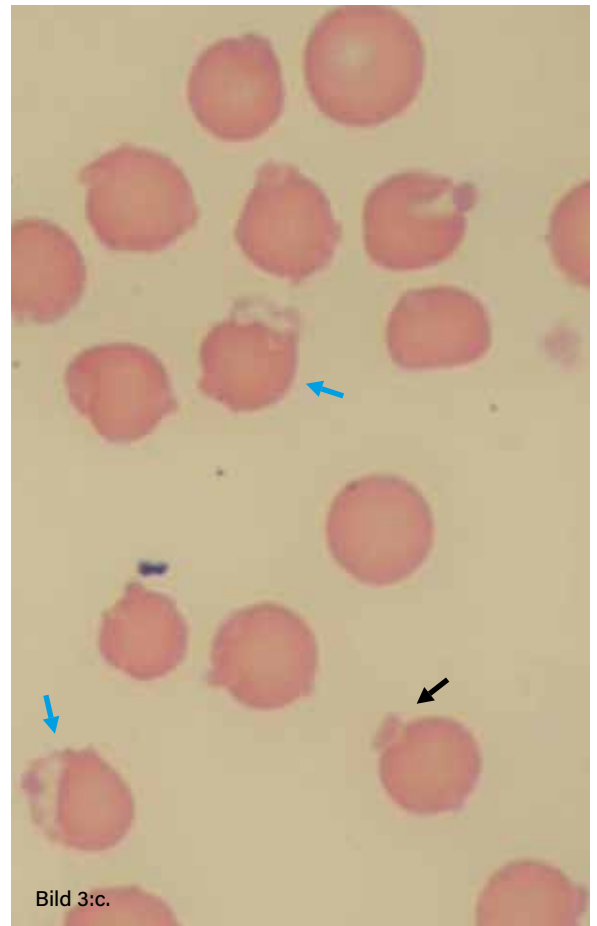


Bild 3:c.

FOTO: HAROLD TVEJEN

Bild 3. Heinzkroppsanemi. I första bilden (a) ses katteretrocyter med Heinzkroppar (svarta pilar). Utstryket är färgat med May-Grunwald Giemsa färg. I andra bilden (b) ses kattblod färgat med retikulocyt-färgning. Här framträder Heinzkropparna tydligt som mörkblå runda strukturer. I tredje bilden (c) ses både Heinzkroppar (svarta pilar) och eccentrocyter (blå pilar) i prov från en hund med lökförgiftning.

små runda parasiter som sitter på erythrocytens cellyta. En ringform är ett mer säkert tecken av *M. hemofelis* än bara små prickar som kan vara färgrester. Kapillärt blod har ofta mer parasiter än ett vanligt venöst blodprov. PCR är sensitivt och kan identifiera olika typer av Mycoplasma. Förekomsten i blodet går i skov. Hos främst hundar och katter som varit utomlands, kan ibland andra mikroorganismer infektera erythrocyter och framkalla hemolys; *Mycoplasma hemocanis*, *Cytauxzoon felis*, *Babesia felis*, *Babesia canis* med flera babesia-arter.

till methemoglobin eller sulfhemoglobin. I erythrocyterna ses sulfhemoglobinet som Heinzkroppar (Bild 3). För att tydligt se Heinzkroppar krävs metylenblå- eller retikulocyt-färgning. Heinzkroppar ger en irreversibel skada på erythrocyten, vilket leder till hemolys och anemi beroende på omfattningen. Oxidativ skada kan leda till cyanos om mer än 30 procent av hemoglobinet denatureras. Även eccentrocyter (Bild 3) där hemoglobinet ses excentriskt placerat i erythrocyterna ses ofta vid oxidativ skada. Methemoglobinbildning är reversibel och behöver inte resultera i hemolys och anemi. Met-Hb ger brunfärgning av blodet.

c) Blodparasiter är ovanliga hos hundar och katter i Sverige. *Mycoplasma hemofelis* och *M. hemominutum* förekommer sporadiskt hos katt. Kliniska tecken ses ofta när katten har nedsatt immunförsvar vid annan sjukdom. På vanliga blodutstryk kan man se

d) Andra ovanligare orsaker till hemolytisk anemi är zinkorsakad hemolys, hypofosfatemi (till exempel vid behandling av diabetes mellitus), kopparorsakad hemolys hos bedlingtonterrier, pyruvatkinasbrist hos basenji och vissa kattraser, samt fosfofruktokinas (PFK)-brist hos vaktelhund och springer spaniel (4, 5).

Icke regenerativa anemier

Icke regenerativa anemier beror på att benmärgen av olika skäl har otillräcklig produktion av erythrocyter. Utvecklingen av denna typ av anemi är i allmänhet långsam eftersom erythrocyterna beroende på djurslag normalt cirkulerar i 70–110 dagar. Förkortad livslängd på erythrocyterna ses dock vid en del icke regenerativa anemier. Den röda blodbildningen i mikroskop är oftast normal, men det gäller inte alltid, se nedan. Diagnos av icke regenerativ anemi

är komplex och varierar utifrån djurets övriga sjukdomsbild. Man bör börja med att undersöka om djuret har tecken på inflammation, njursjukdom, leversjukdom, samt om det finns hypoalbuminemi, sänkt antal leukocyter och trombocyter (bi- och pancytopeni). Därefter kan undersökningen breddas beroende på vilken anemi som misstänks.

a. Inflammation är den vanligaste orsaken till lindrig till måttlig, icke regenerativ anemi. Inflammation ger anemi via flera mekanismer, bland annat deponeras det kroppsegna järnet oåtkomligt för nyproduktion av hemoglobin, erythrocytproduktion minskar på grund av inverkan på benmärgen av olika inflammatoriska mediatorer (cytokiner) och erythrocyterna får kortare livslängd.

b. Kronisk njurskada minskar ibland njurens produktion av erythropoietin, vilket kan resultera i en måttlig-kraftig icke regenerativ anemi.

c. Kronisk leverinsufficiens kan leda till en icke regenerativ anemi, men det är ovanligt. Förändringar i erythrocyternas cellmembran kan påverka erythrocyternas morfologi och till exempel accantocyter, leptocyter och/eller targetceller kan förekomma.

d. Benmärgsdepression med anemi som följd ses ibland vid neoplasier i benmärgen såsom malignt lymfom och leukemi, men även vid toxiska skador till exempel östrogen (hos till exempel iller), kloramfenikol och cytostatika. Infektionssjukdomar som FeLV (feline leukemia virus), och Leishmania kan leda till benmärgsskador. Myelofibros eller idiopatiska skador ses emellanåt. Vid bi/pancytopeni ses vanligen neutropeni och trombocytopeni tidigare än anemi, eftersom deras livslängd är mycket kortare än erythrocyternas. Benmärgsdepression leder på sikt till en allvarlig icke regenerativ anemi. Vid FeLV-infektion ses emellanåt en makrocytär normokrom anemi tillsammans med störningar i leukocytlinjen. Om benmärgsprov tas, så är det bäst om man tar prov för både histologisk och cytologisk bedömning.

e. PIMA, precursor-targeted immune mediated anemia är en immunmedierad anemi där omogna erytroida celler i benmärgen bryts ner istället för mogna erythrocyter i blodet som vid IMHA (6). Detta leder oftast till en normocytär normokrom icke regenerativ anemi med normal erythrocytmorfologi. I dessa fall är det sällan man ser sfärocyter eller spontanagglutination. Diagnosen ställs med benmärgsprov.

f. Hypotyreoos och binjurebarksinsufficiens kan ge en lindrig anemi på grund av minskad stimulering av erythrocytnybildningen i benmärgen.

g. Järnbrist uppstår vanligtvis på grund av kroniska blodförluster, till exempel via en läckande tumör i magtarmkanalen eller blod-sugande parasiter. Hos unga djur på endast mjölkutfodring kan orsaken vara för litet intag av järn, men dessa anemier brukar vara lindriga och tillfälliga. Om blödningar fortgår, så tar så småningom järnförråden slut och då saknas järn till hemoglobinsyntesen (7). Detta resulterar i en anemi som successivt utvecklas till en icke regenerativ mikrocytär hypokrom anemi eller kan vara lindrigt regenerativ. Dessutom ses ofta fragmenterade erythrocyter, samt trombocytos om orsaken är kroniska blödningar. Vid järnbristanemi är järnkonscentrationen och järnmättnadsgraden i blodet låg, medan TIBC (total iron-binding capacity) är normalt, till

skillnad mot anemi orsakad av inflammation då TIBC är lågt. Vid alla anemier med lågt MCV bör man utreda om det finns järnbristanemi. Differentialdiagnoser till mikrocytär anemi är leverinsufficiens och vissa hundraser som akita.

h. Exempel på andra bristsjukdomar som kan leda till anemi är B12-brist och folatbrist. B12-brist är mycket ovanligt, men ses i enstaka fall som medfödd defekt hos framför allt riesenschnauzer och border collie. Brist på folat kan uppkomma vid behandling av folat-antagonister (sulfonamider, fenytoin).

Det är viktigt att ställa rätt diagnos så djurets anemiutredning och behandling blir optimal. Vid anemiutredning räcker det inte att analysera ett blodprov med ett hematologiinstrument. Det är viktigt att bedöma erythrocytmorfologi, erythrocytregeneration och klinisk kemiska variabler. Ta gärna hjälp av experter som diplomerade kliniska patologer eller BMA med stor vana vid djurhematologi. Skicka EDTA-blod, ofärgade utstryk gjort på färskt blod och kortfattad information om klinisk bild och tidigare provsvar till laboratorium med avancerade hematologiinstrument och personal med kunskap och stor erfarenhet av anemiutredningar. •

Instruktion för test av spontanagglutination:

Blanda 1 del välblandat EDTA-blod med minst 5 gånger större mängd rumstempererad koksaltlösning i ett provrör. Placera en liten droppe på ett objektsglas, lägg på täckglas. Eventuell agglutination bedöms i ett område där erythrocyterna ligger tunt. Om alla erythrocyter ligger enskilt finns det inga tecken på spontanagglutination. Om det finns flera agglutinat av erythrocyter talar det för spontanagglutination.



REFERENSER

1. Weiss DJ, Tvedten HW. Erythrocyte disorders. In: *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 5th Edition*. Editors: Willard MD, Tvedten HW, Elsevier, 2011, s 38-62.
2. Balch A, Mackin A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend Contin Educ Vet*. 2007, 29, 4, 217-225.
3. Garden OA, Kidd L, Mexas AM, Chang YM, Jeffery U et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Vet Intern Med*. 2019, 33, 2, 313-334.
4. Owen JL, Harvey JW. Hemolytic anemia in dogs and cats due to erythrocyte enzyme deficiencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2012, 42, 1, 73-84.
5. Hillström A, Tvedten H, Rowe A, Giger U. Hereditary phosphofruktokinase deficiency in wachthund. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2011, 47, 2, 145-150. 334.
6. Assenmacher TD, Jutkowitz LA, Koenigshof AM, de A Lucidi C, Scott MA. Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004-2013). *J Am Vet Med Assoc*. 2019, 255, 3, 366-376.
7. Naigamwala DZ, Webb JA, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J*. 2012, 53, 3, 250-256.

För mer omfattande texter om olika anemier och anemiutredning rekommenderas kapitlet om erythrocyter i: *Schalm's veterinary hematology*, 6 ed. Eds: Weiss DJ, Wardrop KJ. Blackwell Publishing Ltd, Ames Iowa, USA. 2010, s 144-262