

Sjukdomstillstånd associerade med
monocytos hos svenska hundar
- en retrospektiv journalstudie

av

Anna Ohlson

Uppsala 2004

**Sjukdomstillstånd associerade med
monocytos hos svenska hundar
- en retrospektiv journalstudie**

Anna Ohlson

Handledare Harold Tvedten
Institutionen för Klinisk Kemi, SLU

Bitr. handledare Lena Pelander
Institutionen för kirurgi och medicin smådjur, SLU

Examensarbete 2004:15
Veterinärprogrammet
Veterinärmedicinska fakulteten
SLU
ISSN 1650-7045
Uppsala 2004

Summary

The purpose of this retrospective study is to determine which diseases are associated with pronounced monocytosis in Swedish dogs. Records of 153 dogs with monocytosis were evaluated. The most common cause was infectious diseases (49%) of which pyometra was seen in 23% of the cases, cystitis and fever of unknown origin each in 13% and gastroenteritis in 12%. Cortison treatment was the second most common cause with 29%. A sixth of the dogs had non inflammatory diseases such as neoplasia, renal- and heartfailure. Ten per cent of the dogs had inflammatoric diseases without infection for example panostitis, arthritis and gastritis. Two per cent had immunemediated hemolytic anemi. The frequency of monocytosis in different diseases is not determated. Many of the dogs with pyometra showed a cortisolpattern with neutrophilia, monocytosis and lymphopenia which suggestes that the disease supresses the immune system due to stress and cortisol release.

Sammanfattning

Syftet med denna retrospektiva journalstudie är att undersöka vilka sjukdomar som förknippas med monocytos hos svenska hundar. I studien ingick 153 hundar med monocytos. Den vanligaste orsaken var infektiösa tillstånd (49%) av dessa hade 23% pyometra, cystit och feber utan fastställd orsak 13 % vardera och 12 % gastroenterit. Näst vanligast var kortisonbehandling med 29 %. En sjättedel av hundarna led av icke inflammatoriska förändringar såsom neoplasia, njur- och hjärtsvikt. Tio procent av fallen utgjordes av inflammatoriska tillstånd utan infektion till exempel panostit, artrit och gastrit. Andelen hundar med immunmedierad hemolytisk anemi var två procent. Frekvensen monocytos vid olika sjukdomar är inte undersökt. Många av tikarna med diagnosen pyometra visade ett kortisolmönster på differentialräkningen med förutom monocytos även neutrofili och lymfopeni vilket ger en indikation på att sjukdomen är immunosupprimerande på grund av stress och därmed kortisolfrisättning.

Innehållsförteckning

Inledning	3
Monocytopoes	3
Monocytenns funktion	4
Monocytos	4
Differentialräkning	5
Material och metoder	5
Material	5
Gruppindelningar	6
Resultat	6
Frekvens monocytos	6
Uttalad monocytos	7
Kraftig monocytos	9
Prognos	9
Diskussion	9
Referenser	11

Inledning

Monocyten är en ganska ouppmärksam vit blodkropp. Den finns med på alla differentialräkningar men ändå är det många som väljer att inte tolka den. Monocytos hos hund förknippas i litteraturen med kroniska sjukdomar och kortisonbehandling. Syftet med den här studien är att genom en retrospektiv journalstudie undersöka vilka sjukdomar som associeras med uttalad monocytos hos hundar under svenska förhållanden. Studien är gjord utifrån ett kliniskt perspektiv och syftar till att ge vägledning vid frågeställningar om aktuella diagnoser vid monocytos.

En liknande studie gjord vid veterinärhögskolan i Buenos Aires, Argentina visade att 40 % av hundar med monocytos led av någon form av infektiös sjukdom (4). I en engelsk studie baserad på tikar med pyometra hade över hälften av hundarna monocytos och många visade även ett leukocytmonster som tydde på en stressrelaterad kortisoleffekt (2).

Monocytopoes

Monocyterna differentieras från en stamcell i benmärgen. Från denna stamcell utgår två cellinjer, en lymfoid med lymfocyter som slutprodukt och en myeloid från vilken eosinofiler, basofiler, neutrofiler och monocyter bildas. Den myeloida cellinjen ingår i det ospecifika immunsvaret och är den utvecklingsmässigt äldsta. Även två icke-immunologiska celler, erythrocyter och trombocyter, differentieras från den myeloida cellinjen (10).

De stamceller som skall bli monocyter utvecklas i två steg i benmärgen. Innan de släpps ut som monocyter genomgår de monoblast- och promonocytstadiet. Det finns ingen benmärgsreserv av monocyter utan de släpps direkt ut i cirkulationen när de är klara. I en studie på människor tog det 50-60 timmar från stamcell till färdig monocyten i blodet. Identifikation av de olika förstadierna i ett benmärgsaspirat är svårt förutom vid patologiska förändringar såsom myelomonocytisk och monocytisk leukemi då de kraftigt ökar i antal (6).

Monocytopoesen regleras av flera substanser såsom IL-3, GM-CSF och M-CSF. Dessa ämnen produceras av monocyterna själva, makrofager, T-lymfocyter och endoteliala celler vid stimuli som endotoxiner, fagocytos och immunkomplex. Makrofager utövar negativ feedback på monocytopoesen genom utsöndring av prostaglandin-E2 (6).

Monocyten funktion

Monocyten tillbringar två till tre dagar i blodbanan innan den migrerar ut i vävnader och mognar till makrofag. Det finns ungefär 400 gånger fler vävnadsmakrofager än cirkulerande monocyter i kroppen (7). Enzyminnehåll och funktion bestämmer om cellen klassas som monocyten eller makrofag. Makrofagen är i regel mycket större och innehåller mer lysosomer (12). I praktiken kallas de monocyter i blod och makrofager i vävnad. Monocyten kan inte återgå till blodet när den väl har gått i en vävnad.

Vävnadsmakrofager kan vara organbundna eller fria. Organbundna makrofager är Kupfferceller i levern, retikulära celler i benmärg, osteoclaster i ben, langerhanska celler i epidermis, mikroglia celler i nervsystemet, alveolärmakrofager som exempel. De fria makrofagerna kan förflytta sig i kroppen via lymfsystemet (6).

Makrofager är en viktig del av det ospecifika immunförsvaret. De kräver ingen specifik identifiering av antigen och har inget immunologiskt minne (10). Neutrofiler och makrofager är de två viktigaste fagocyterna. Makrofagerna är effektiva bekämpare även av svårare infektioner med intracellulära bakterier såsom brucella och mykobakterier och andra intracellulära patogener såsom virus, svamp, protozoer (8, 4) samt större material som debris, främmande kroppar, onormala erythrocyter och neoplastiska celler (12). Neutrofiler kommer snabbt till infektionsplatsen, men dör efter en kort tid och bildar var. Makrofager tar några dagar på sig att tråda i funktion. Blodmonocyter vandrar ut till vävnaden och de makrofager som redan är på plats delar sig. De lockas till platsen av bakterieprodukter, komplementfaktorer, cytokiner och nedbruten vävnad. Till skillnad från neutrofilerna bryter makrofager inte ner antigen fullständigt och överlever därmed längre. Detta är en viktig skillnad mellan de två celltyperna eftersom makrofagerna därmed kan presentera antigenet för T-hjälparceller och är på så vis en länk till det specifika immunförsvaret. Vid kvarstående infektion kan de ansamlade makrofagerna sammansmälta och ge upphov till granulom (10).

Makrofager har även en viktig roll i att upprätthålla den inflammatoriska processen genom att utsöndra aktiva substanser såsom proteolytiska enzymer, interferoner, interleukin-1, komplementfaktorer, prostaglandiner och bärarproteiner. De är även ansvariga för filtreringen av bakterier och toxiner från portablodet (8). Dessutom spelar de en roll i erythropoesen då vävnadsmakrofagerna innehåller huvudparten av järndepåerna (3).

Monocytos

Monocytos förväntas uppträda vid sjukdomstillstånd som har stort behov av monocyter/makrofager. Makrofager krävs i det senare skedet av alla inflammatoriska processer. Monocytos ses vid nekros, malignitet, purulenta inflammationer, pyogranulom, hemolytiska, hemorragiska och immunmedierade sjukdomar samt vid främmande kropp (12).

Vid ett ökat behov av monocyter kan även omogna monocyter släppas ut i cirkulationen. Om det finns många omogna monocyter i blodet indikerar det akut eller kronisk monocytisk leukemi. Ibland sker omvandlingen av monocyt till makrofag i blodbanan. Dessa reaktiva monocyter har påvisats hos hundar med allvarlig bakteriell infektion, septikemi och akut bakteriell endokardit (6). Hos människa ses reaktiva monocyter i blodet vid Ebstein-Barr-virus och körtelfeber. De reaktiva monocytterna har en ökad proteinsyntes och en blå cytoplasma (11).

Kortikosteroider ger monocytos hos hund. Hos människa, ko och laboratoriedjur inducerar de en monocytopeni. Hos häst och katt ses ingen tydlig förändring. Sänkningen förklaras med att kortikosteroider har en hämmande effekt på produktionen och frisläppandet från benmärgen samt ger ökad marginalisering. Varför det blir en ökning hos hund är oklart (6).

I den engelska studien med 34 pyometratikar dras slutsatsen att tillståndet är förknippat med en inflammatorisk respons och en markerad immunosuppression. Av de hundarna hade 62% leukocytos (neutrofil och monocytos, hur stor andel med monocytos framgår ej) och 35 % lymfopeni. Serum samlades från dessa tikar och blandades med lymfocyter från friska hundar vilket satte ner lymfocyternas aktivitet (2).

Differentialräkning

Om totala antalet leukocyter är förhöjt eller sänkt bör en differentialräkning ske för att se i vilken cellinje rubbningen ligger. Det gäller även vid normalt antal leukocyter om misstanke finns om förändrad fördelning. Till exempel ger en eosinofili och monocytos ingen nämnvärd förhöjning av totalantalet leukocyter.

Differentialräkning av leukocyter kan göras med klassisk manuell mikroskopisk undersökning på färgat blodutstryk eller i analysapparater (3).

Material och metoder

Material

Från september 2002 till och med augusti 2003 gjordes 1584 differentialräkningar på Institutionen för Klinisk Kemi från hundar som provtagits vid Institutionen för Kirurgi och Medicin Smådjur, SLU. Från dessa valdes hundar med monocytos ut med hjälp av Laboratory Information System, LIS (KEBO Computer Application AB, Spånga). Referensvärdet för monocyter vid Klinisk Kemi är $0.15-1.40 \times 10^9/L$.

För att göra antalet hundar hanterbart selekterades fall med uttalad monocytos ($\geq 2.0 \times 10^9/L$). Följande parametrar registrerades genom journalstudier på samtliga 153 patienter med uttalad monocytos:

- diagnos
- kortisonbehandling
- om tillståndet var akut (symptom i mindre än två dagar)
- om hunden blev avlivad
- om hunden blev opererad
- graden av monocytos där över $5 \times 10^9/L$ bedömdes som kraftig

Gruppindelningar

Hundarna delades enligt följande diagnoser vid journalstudien:

- 1) Infektiösa och inflammatoriska tillstånd
 - a) Cystit
 - b) Feber utan fastställd orsak
 - c) Främmande kropp i mag-tarmkanalen
 - d) Gastroenterit
 - e) Orchit
 - f) Pneumoni
 - g) Pyometra
 - h) Övriga infektioner
 - i) Övriga inflammationer
- 2) Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA)
- 3) Icke inflammatoriska sjukdomar
- 4) Kortisonbehandlade hundarna
- 5) Oklar diagnos

I grupperna övriga infektioner och inflammationer ingår diagnoser som gingivit, pyodermi, panostit, artrit och andra sjukdomar som bara representerades med enstaka fall.

Resultat

Frekvens monocytos

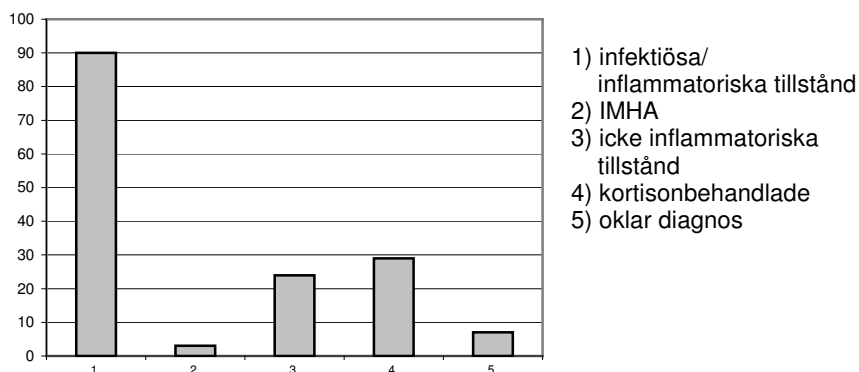
Under det aktuella året gjordes 1584 differentialräkningar. Monocytos, det vill säga över $1,4 \times 10^9/L$ för manuell räkning och över $1,5 \times 10^9/L$ för analysapparaten CellDyn 3500, fanns i 24% (400) av fallen och av dessa var 49% (196) uttalade ($>2,0 \times 10^9/L$). Av differentialräkningarna med uttalad monocytos, det vill säga de som ingick i studien, var 11% (22) kraftigt förhöjda ($>5,0 \times 10^9/L$). Upprepade prover var tagna på 33 av hundarna med uttalad och kraftig monocytos, vid sammanställningarna är varje hund bara representerad en gång. Tio journaler gick inte att hitta, så resultaten bygger på 153 hundar.

Uttalad monocytos

Tabell 1 Orsaker till uttalad monocytos

Diagnosgrupp	Antal hundar	Monocyter ($10^9/L$)			
		medel	median	min	max
1) infektiösa/ inflammatoriska tillstånd	90 (59%)	3,1	2,6	2,0	10,2
2) IMHA	3 (2%)	4,4	2,0	2,0	9,3
3) icke inflammatoriska tillstånd	24 (16%)	3,8	2,8	2,1	13,0
4) kortisonbehandlade	29 (19%)	3,3	2,9	2,0	7,1
5) oklar diagnos	7 (5%)	2,6	2,3	2,2	4,0

Figur 1 Orsaker till uttalad monocytos



Infektiösa och inflammatoriska tillstånd i någon form var vanligast förekommande orsaken till uttalad monocytos med 90 hundar (59 %). Infektioner utgjorde 49% och inflammationer 10%. En mer ingående uppdelning av dessa sjukdommar ses i tabell 2. Vanligaste infektiösa sjukdomen var pyometra med 21 hundar. Cystit, feber utan fastställd orsak och övriga infektioner var de näst vanligast med tolv hundar vardera. Alla hundar med feber utan fastställd orsak blev symptomfria efter antibiotikabehandling. I gruppen övriga infektioner ingår bland annat kennelhosta, abscess, pyodermi, gingivit, otit, rävs-kabb, infekterade sår och borrelia. Elva fall var gastroenterit varav sju hemorragiska. Tio hundar led av övriga inflammatoriska tillstånd såsom gastrit, hepatit, panostit och artrit. Sju hundar hade diagnosen pneumoni, tre främmande kropp och två orchit.

I gruppen kortisonbehandlade hundar ingick 29 (19 %). Tyvärr gick det inte att göra en sammanställning med preparat, administrationsätt och dosering då det sällan framgick tydligt i journalerna. De flesta hade ett så kallat kortikosteroidmönster på differentialräkningen: 93 % leukocytos, 79 % neutrofil, 58 % eosinopeni och 65 % lymfopeni.

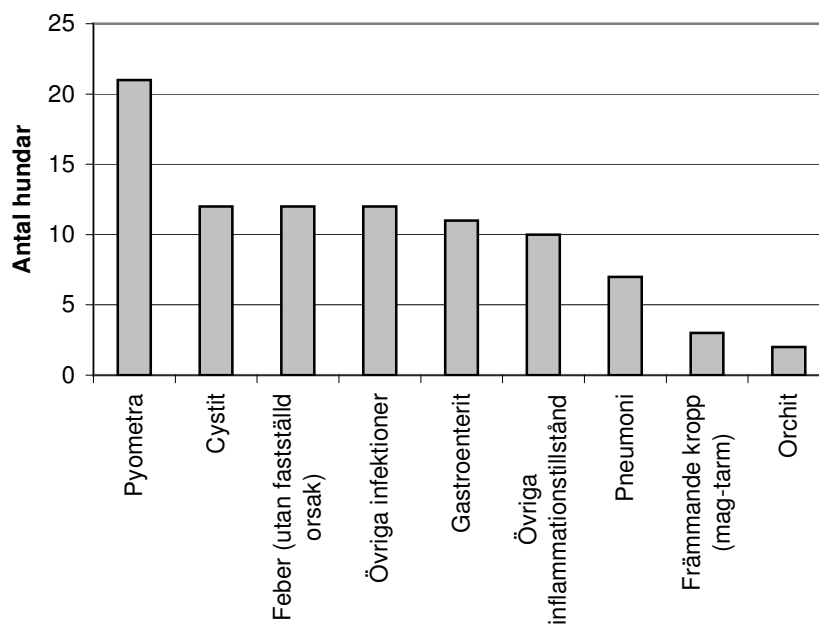
En sjättedel av hundarna (24 st) hade sjukdom av icke inflammatoriskt slag. Kategorin inbegriper neoplasier, njursvikt, hjärtsvikt, förgiftning och porta-cava shunt. I sju fall (5 %) var diagnosen oklar. Tre hundar (2%) hade immunmedierad hemolytisk anemi.

Endast två fall hade mindre än två dagars sjukdomshistoria. Det fanns ingen uppenbar skillnad mellan ålder, ras och kön.

Tabell 2 Undergrupper till inflammation och infektion

Diagnosgrupp	Antal hundar	Monocyter ($10^9/L$)			
		medel	median	min	max
a) pyometra	21 (23%)	3,7	3,0	2,0	10,2
b) cystit	12 (13%)	3,0	2,6	2,0	5,9
c) feber (utan fastställd orsak)	12 (13%)	3,1	2,5	2,0	6,7
d) övriga infektioner	12 (13%)	2,7	2,3	2,0	5,8
e) gastroenterit	11 (12%)	3,1	2,7	2,0	7,3
f) övriga inflammationstillstånd	10 (11%)	3,0	2,8	2,2	4,4
g) pneumoni	7 (8%)	2,8	2,7	2,1	3,9
h) främmande kropp (mag-tarm)	3 (3%)	2,5	2,4	2,0	3,0
i) orchit	2 (2%)	2,2	2,2	2,2	2,2

Figur 2 Undergrupper till inflammation och infektion



Kraftig monocytos

Sexton hundar hade kraftig monocytos ($>5,0 \cdot 10^9/L$). Av dem hade fyra hundar pyometra, tre stod på kortisonbehandling, övriga diagnoser var bland annat neoplasi, feber utan fastställd orsak, gastroenterit, cystit och autoimmun hemolytisk anemi.

Prognos

Av alla hundar med uttalad och kraftig monocytos opererades 37 stycken vilket motsvarar 24 %. Merparten av operationerna (20 st) var ovariehyستerektomi för behandling av pyometra. Avlivning blev utgången för 26 hundar, det vill säga 17 %. Sammantaget avlivades eller opererades 41% av hundarna.

Diskussion

Ungefär en fjärdedel av de blodprover som analyserats på Institutionen för Klinisk kemi från hundar undersökta vid institutionen för kirurgi och medicin SLU visade på monocytos. Att beakta är att de flesta blodprover som analyserats kommer från kliniskt sjuka hundar. Detta visar att monocytos är ett vanligt fynd vid sjukdom hos hund. Den här studien har koncentrerats sig på fall med uttalad monocytos. Viktigt att påpeka är att man ej kan utläsa ur dessa resultat hur vanligt det är att hundar med exempelvis kroniska sjukdomar har monocytos. Däremot kan en kliniker med ett provsvar som visar en uttalad monocytos misstänka någon av de diagnoser som visats i resultatet. Sjukdomarna som framkommit speglar den sjukdomsbild som allmänt ses i Sverige.

I denna studie fanns infektiösa och inflammatoriska tillstånd vara vanligaste orsaken (59 %) bakom monocytos. Infektioner utgjorde 49 % och inflammationer 10 %. Detta stämmer väl överens med studien från veterinärhögskolan i Buenos Aires där 40 % av hundarna med monocytos led av infektiösa sjukdomar (4).

Av de infektiösa sjukdomarna i denna studie var pyometra den vanligaste diagnosen. Av dessa tikan visade 91 % leukocytos och 50 % lymfopeni. Det förstärker teorin om immunosuppression hos pyometratikar som skulle bero på en kortisoleffekt på grund av stress vilket överensstämmer med den engelska studien som omtalats tidigare (2). I en studie på veterinärhögskolan i Ghent, Belgien undersöktes 112 hundar med pyometra, 64 % hade monocytos. Graden monocytos var relaterad till hur kraftig inflammationen var (1).

Andelen kortisonbehandlade hundar var som förväntat en ganska stor grupp (29 %). Det är en vanlig veterinärmedicinsk behandling i Sverige och sådan behandling bör därför tas med i klinikers bedömning av det enskilda provsvaret.

Den näst vanligaste av de infektiösa sjukdomarna var cystit. Av 153 hundar i studien diagnostiserades cystit hos tolv, vilket vanligtvis inte anses som en kronisk inflammatorisk sjukdom och därmed borde de inte ha uttalad monocytos (9). Att denna grupp ändå är välrepresenterad kan bero på att blodprov sällan tas på lindrigare fall och de fall som kommit med i denna studie är därmed inte representativa för okomplicerad cystit. Hos hundar med abscesser, pyodermier, och infekterade sår som var med i kategorin övriga infektiösa sjukdomar ses monocytos på grund av kronisk inflammation och nekros. Gingivit och otit är mer oväntat att ge monocytos, men dessa fall är nog liksom cystiterna av det allvarligare slaget.

Gruppen icke inflammatoriska förändringar dominerades av neoplasier, dessa har ofta ett nekrotiskt centrum med en kronisk inflammation och har därmed ett ökat behov av monocytter. Vid immunmedierad hemolytisk anemi är monocytos förväntat då de hemolyserade blodkropparna ska fagocyteras. IMHA utgjorde bara två procent men många av hundarna med denna diagnos stod redan på kortisonbehandling då blodprovet togs och hamnade därmed i gruppen kortisonbehandlade hundar.

Det var ingen skillnad på diagnosfördelningen mellan hundarna med måttlig och kraftig monocytos. Gruppen kraftig monocytos representerades dock bara av sexton hundar. Av de 153 fallen i studien hade endast två en anamnes kortare än två dagar. Det stämmer väl överens med kunskapen om att monocytter tar några dagar på sig att träda i kraft (10). Det hade varit intressant se hur många som hade en längre anamnes på exempelvis över två veckor.

Möjliga felkällor är bland annat att hundarna diagnostiserats av olika veterinärer, ofullständiga remisser samt möjligheten att det finns en annan underliggande sjukdom än den som diagnostiserats. Några av hundarna som avlivades gjordes ingen fullständig utredning utan en sannolikhetsdiagnos ställdes.

I denna studie har visats att en uttalad monocytos på hund indikerar på allvarligare sjukdomstillstånd. Det framhäver vikten av en korrekt differentialräkning i det moderna kliniska veterinära arbetet.

Referenser

1. Capiou E., de Schepper J., van der Stock J., Anemia and leukocytosis in houndred and twelve dogs with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 1987, 28, 137-145.
2. Faldyna M., Laznicka A., Toman M., Immunosuppression in bitches with pyometra. *Journal of Small Animal Practice*, 2001, 42:1, 5-8
3. Fernlund P., Fex G., Hanson a., Stenflo J., Lundh B., 1991, Laurells Klinisk Kemi i praktisk medicin.
4. Gonzales A., Pereira M., Mira G., Maubecin E., Marquez A., Prevalence of monocytosis in small animals. *Revista de Medicina Veterinaria Buenos Aires*, 2001, 82:4, 227-229
5. Gorman N., *Canine Medicine and Therapeutics*, 1998, Blackwell Science & BSAVA.
6. Jain N.C., *Essentials of Veterinary Hematology*, 1993, Lea &Febinger.
7. Kerr M.G., *Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Haematolgy*, 1998, Blackwell Scientific Publications
8. Meyer D.J., Coles E.H., Rich L.J., *Veterinary Laboratory Medicine Interpretation and Diagnosis*, 1992, W.B. Saunders Company
9. Personligt meddelande Harold Tvedten, 2003-11-28
10. Rollof J., *Immunförsvaret –funktion och terapimöjligheter*, 1995, Studentlitteratur
11. Tizard I.R., *Veterinary immunology an introduction*, 2000 W.B. Saunders Company ogy, 1989, Blackwell Scientific Publication
12. Willard, Tvedten, Turnwald., *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 1998, W.B. Saunders Company

