

Ervervet Fanconis Syndrom hos hund

Den vanligste kliniske presentasjonen ved Fanconis Syndrom (FS) er polyuri og polydipsi, hovedsakelig forårsaket av glukosuri med påfølgende osmotisk diurese. Denne normoglykemiske glukosurien er forenlig med redusert funksjon i de proksimale tubuli i nyrene. Til forskjell fra primær renal glukosuri, innebærer FS endret reabsorpsjon også av bikarbonat, aminosyrer, elektrolytter (slik som kalium og fosfat), vitaminer, sporstoffer, laktat, ketoner og vann. Andre symptomer som kan sees inkluderer dehydrering, vekttap, oppkast, diaré og varierende grad av nedsatt allmentilstand. Infeksjoner og intoksikasjoner (metaller, legemidler og annet) er blant årsakene til ervervet FS. Assosiasjon mellom inntak av tørkede godbiter og FS har vært rapportert jevnlig i Nord-Amerika og Australia etter den første massive forekomsten i 2007. I senere år er det også rapportert tilfeller i Europa og Asia. Spesifikt kausalt toksin i disse produktene er ikke identifisert. Ved Universitetsdyresykehuset for Smådyr ved NMBU har vi observert en betydelig økning i forekomsten av ervervet FS, og vi ønsker derfor å øke bevisstheten omkring denne sykdommen.

Av Anita Haug Haaland, Kristin Paaske Anfinsen, Heidi Sjetne Lund, Josefin Hultman, Lars Moe ■ NMBU Veterinærhøgskolen, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Allerede i 1931 ble det senere benevnte "Fanconis Syndrom" (FS) beskrevet hos mennesker av den sveitsiske legen Guido Fanconi (1). Hos hund ble det tilsvarende syndromet først observert som en arvelig lidelse hos Basenji (2, 3), hvor sykdommen skyldes en homozygot mutasjon i FAN1 genen (4). Idiopatisk, men antatt genetisk disponert FS, er også beskrevet hos norsk elghund med renal glukosuri (som kan utvikle seg videre til FS hos enkelte), og hos blant annet labrador retriever assosiert med kobberlagringshepatopati (5-7). Sporadiske tilfeller av tilsvarende kliniske presentasjon er også beskrevet hos en rekke andre hunderaser hos hunder i alle aldre. Sykdommen har gått under ulike navn; inkludert sekundær FS, ervervet FS, forbigående FS, Fanconiliknende syndrom, og proksimal renal tubulær dysfunksjon. Enkelte tilfeller er også rapportert hos hest, katt, og andre pattedyr (8, 9). I disse sporadiske tilfellene mistenkes sekundær skade på de proksimale nyretubuli slik at reabsorpsjonen via flere transmembrane proteiner ikke fungerer. Dette fører til at glukose, bikarbonat, proteiner,

aminosyrer, laktat, ketonlegemer, elektrolytter, vitaminer, sporstoffer og vann tapes i urinen i varierende grad. Mulige assosiasjoner til slik nyreskade er infeksjoner (leptospirose, pyelonefritt), medikamenter (amoxicillin, gentamycin, chlorambucil, streptomycin, tetrasykliner (8-11), leversykdom (kopperlagringshepatopati (4, 7, 12)), primær hypoparathyreoidisme (13), og toksiner (bly, sink, organofosfater (9, 14)).

I 2007 ble en rekke tilfeller av ervervet FS i USA og Australia antatt å ha en sammenheng med inntak av først og fremst tørkede kyllingkjøtt-godbiter fra Kina; såkalte jerky treats (figur 1) (15, 16). Senere har man funnet en assosiasjon også til andre typer godbiter fra Kina, slik som andekjøtt og søtpotet (9). Små hunderaser har vært overrepresentert, trolig på grunn av deres ofte høye «treat-to-bodyweight ratio», men tilfeller er beskrevet hos en rekke hunderaser og i alle aldre. Siden 2007 har FDA (Food and Drug Administration) i USA kontrollert importerte tørkede kjøttgodbiter fra Kina og testet for toksiner, antibiotika og antivirale legemidler. I tillegg initierer de spesielle

undersøkelser på bakgrunn av kliniske data fra kasus som de får inn i sitt register. På tross av omfattende undersøkelser i over 10 år i både USA og Australia, har det ikke blitt påvist et kausalt toksin i disse produktene.

I 2016 utgikk det en advarsel til britiske veterinærer angående mistanke om opphopning av tilfeller av ervervet FS (17), og et register ble opprettet (18). Også her ble det funnet at de fleste hundene hadde spist tørkede godbiter av kylling eller and fra Kina. Senere år har det kommet rapporter om enkelttilfeller også fra andre land i Europa og Japan (19-23). De siste månedene har vi ved Universitetsdyresykehuset for Smådyr ved NMBU opplevd en betraktelig økning i antallet tilfeller av ervervet FS også blant våre pasienter, og mange av disse har spist såkalte jerky treats av kylling og and. Vi ønsker derfor å øke bevisstheten omkring denne sammenhengen, og har opprettet et nasjonalt register. Formålet med dette registeret er å få en oversikt over omfang, klinisk presentasjon, og utfall hos norske hunder, samt å samle inn data om inntak av denne typen godbiter.

Symptomer og diagnostikk

Mange av hundene med FS viser få symptomer, og normoglykemisk glukosuri kan i noen tilfeller være et tilfeldig funn. Ved godbitassosiert FS har symptomene oppstått etter dager til måneder med inntak av godbiter. Den vanligste presentasjonen initialt er en kraftig polyuri og polydipsi (PU/PD), hvorpå man finner glukosuri til tross for normal blodglukose. Denne typen PU/PD skyldes i hovedsak osmotisk diurese, eventuelt i kombinasjon med nyresvikt; en liten andel av hundene har hatt PU/PD og hypofosfatemi uten glukosuri. I mer alvorlige tilfeller kan det forekomme uspesifikke symptomer som slapphet, nedsatt appetitt, oppkast, diaré, og vekttap. Vekttapet skyldes ofte tap av aminosyrer, eventuelt forsterket av anoreksi. Mer alvorlige allmennsymptomer er gjerne assosiert med en større grad av nyreskade, ofte med azotemi (15).

Diagnosen stilles ved å dokumentere skaden på nyrene, ettersom noe spesifikt toksin ikke er identifisert. Rutinemessig analyse av urinen ved hjelp av urinstix vil som regel avsløre glukosurien, og blodprøver bekrefter normal blodglukose. Osmolaliteten i urinen er lav, men spesifikk vekt varierer fra konsentrert til kraftig fortynnet. Urinens pH varierer også; ofte ses en alkalisk urin initialt da tapet av bikarbonat bidrar til å heve pH i urinen, men ved vedvarende renal proksimal tubulær acidose er urinens pH ofte under 6 (24, 25). Tapet av proteiner kommer av manglende reabsorpsjon, og gir dermed som regel mild proteinuri, men i enkelte tilfeller kan proteinurien være mer markert.

Rutinemessige biokjemiske blodprøver er gjerne normale, men det er heller ikke uvanlig med forøkede leverenzymmer. Økte leverenzymmer i serum kan være assosiert med FS sekundært til kopperlagringshepatopati, men det har ikke alltid blitt dokumentert en slik sammenheng. Videre kan man se lave konsentrasjoner av fosfat, kalium, og albumin på grunn av tap over nyrene, og man kan se hyperkloremi som følge av metabolsk acidose. I mer alvorlige tilfeller av FS der det utvikles mer omfattende nyreskade med nedsatt glomerulær filtrasjon, kan azotemi utvikles. Hematologisk undersøkelse er som regel uten avvik.

FS bekrefte ved påvisning av et massivt generalisert tap av flere amino-

syurer, samt laktat og bikarbonat. Venøs blodgassanalyse kan dokumentere tap av bikarbonat og eventuell metabolsk acidose; et slikt funn hos et normoglykemisk dyr med glukosuri er en sterk indikasjon på FS. Det finnes flere tester for tap av aminosyrer til urinen på markedet, men ikke alle er like egnede for å påvise denne lidelsen. Den enkleste testen måler kun mengden av cystin, og kan dessuten gi falskt negative resultater også for cystinuri, ettersom cystin kan presipitere og danne krystaller og stener, slik at mengden fritt cystin kommer under grenseverdiene. Den såkalte COLA-testen undersøker mengden cystin, ornitin, lysin og arginin. Denne er mer sensitiv for å diagnostisere hunder med cystinuri, ettersom disse gjerne taper alle de nevnte aminosyrene, selv om det kun er cystin som presipiterer og danner urinstener som gir et klinisk problem. Ved FS er det gjerne et massivt generelt tap av aminosyrer til urinen, mens den eksakte fordelingen kan variere (26, 27). Selv om tapet av cystin ofte er høyere hos hunder med FS enn ved cystinuri, er ikke dannelse av cystinstener et vanlig problem ved FS (6). Dette kan blant annet skyldes at urinen hos hunder med FS gjerne er fortynnet og basisk. Laboratorier som tilbyr «fanconitester» inkluderer Laboklin og University of Pennsylvania (PennVet). Førstnevnte benevner testen en fanconi screening, hvor det rapporteres konsentrasjonene av de respektive aminosyrene

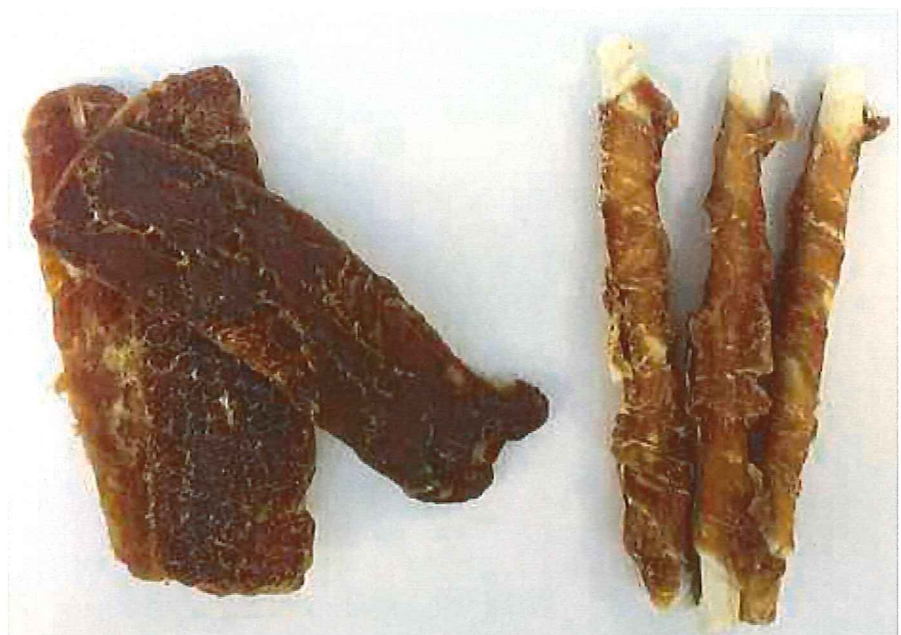
som er målt. PennVet kaller sin test for «urinary metabolic screening» (<https://www.vet.upenn.edu/research/academic-departments/clinical-sciences-advanced-medicine/research-labs-centers/penngen/instructions-resources/metabolic-fanconi-cystinuria-testing>). PennVet gjengir en gradering av det samlede aminosyrenivået i urinen, men i tillegg testes det for cystin, ketonlegemer, laktat og glukose. Prøvematerialet kan være spontanurin eller cystocenteseurin, og mengden bør være 3-5 ml. Urinen må sendes frosset på is, med over-natt service, for at ikke prøvekvaliteten skal forringes.

Det er anbefalt å dyrke urinen med tanke på pyelonefritt og teste for leptospirose for å undersøke mulige årsaker til FS. Videre kan det være aktuelt å teste urin protein:kreatinin ratioen, for å se om man bør følge opp og eventuelt behandle en proteinuri.

Behandling og monitorering

Uavhengig av årsaken til FS, er symptomene og behandlingen den samme. For ervervet FS der toksisk substans eller infeksjon kan identifiseres, er det viktigst å eliminere denne.

Med tanke på den sterke assosiasjonen til såkalte jerky godbiter fra Kina som er observert ved FS; spesielt i USA, Australia og UK, er det spesielt viktig å forhøre seg om inntak av eventuelle godbiter og diett. Svært mange med



Figur 1: Bilde av typiske tørkede kjøttgodbiter satt i forbindelse med ervervet Fanconi Syndrom.

ervertet FS som følge av inntak av godbiter har vist seg å ha forbigående FS som ofte kan gå i remisjon uten annen behandling enn å slutte med godbitene (15, 16, 19-23). Dersom man fortsetter å gi godbitene, kan mer alvorlig FS eller nyresvikt utvikles (15).

En behandlingsprotokoll for Basenji med primær FS har blitt utarbeidet og modifisert over tid av den humane anestesilegen og Basenjientusiastene Steve Gonto; derav navnet Gonto-protokollen (9). Ved behandling av hunder med ervertet FS, i tillegg til å korrigere underliggende årsak dersom det er mulig, anbefales det å følge den samme protokollen, som først og fremst tilstreber å korrigerer tapene som foreligger. Det er viktig å være klar over at det ikke finnes studier av effekten av denne behandlingen, og at ikke alle veterinære indremedisinere følger denne protokollen (25). Imidlertid er det stor enighet om at spesielt nivået av elektrolytter og syre-base balansen i blodet bør korrigeres; hvorvidt tilskudd bør gis så lenge verdiene ligger innen referanseområdet er mer omdiskutert; det samme gjelder tilskudd av aminosyrer (25).

For å erstatte tapet av aminosyrer, bør det trolig gis for høyt innhold av høyverdige proteiner; Gonto-protokollen anbefaler at aminosyretilskudd (proteinpulver for idrettsutøvere) tilsettes dietten ukentlig. Eventuell acidose korrigeres; enten ved hjelp av peroral bikarbonat (Gonto-protokollen anbefaler dette også ved fravær av metabolsk acidose), eller ved å gi tilskudd av kaliumsitrat; noen indremedisinere foretrekker sistnevnte, som også kan korrigere en eventuell hypokalemi (25). Korrigerende av andre elektrolytter (slik som fosfat) kan også være nødvendig. I tillegg anbefaler Gonto-protokollen daglig vitamintilskudd for hund, samt ukentlig humant vitamin- og mineraltilskudd. Monitorering og justering av bikarbonatbehandling (eventuelt kaliumsitrat) må gjøres ved hjelp av venøs blodgassanalyse, som er nødvendig for å få vite syre-basestatus. Initialt kan PU/PD og andre kliniske symptomer være så kraftige at hospitalisering er nødvendig for å korrigere væskebalansen og eventuelle elektrolyttforstyrrelser. Noen hunder utvikler langvarig redusert appetitt eller anoreksi, og kan trenge sondeføring (28). Videre vil hunder med påvist kopperassosiert hepatopati ha behov for kobberfattig diett og kopperchelaterende medisiner. Dersom det foreligger kraftig azotemi eller økende azotemi, bør nyrediett vurderes - som ellers ved kronisk nyresvikt.

Monitorering av hunder med FS består først og fremst i å følge med på bikarbonat ved hjelp av blodgassanalyse, samt elektrolytter og eventuell utvikling av azotemi. Blodgass bør tas cirka 6 timer etter inntak av bikarbonat dersom det gis tilskudd av dette. Ervertet FS i remisjon bekreftes når blod og urinanalyser er normale, inkludert urin Fanconitest, hos et klinisk friskt dyr.

Prognose

Mange av hundene som har fått diagnosen ervertet FS assosiert med inntak av tørkede jerky godbiter har vist seg å ha forbigående FS som restituerer fullstendig når inntaket av godbitene stoppes, spesielt dersom dette oppdages tidlig. En del har mer betydelige syrebase- og elektrolyttforstyrrelser som krever ulike grader av støttebehandling og monitorering. Likevel har de fleste hundene blitt friske cirka 1-8 måneder etter avsluttet inntak, og prognosen anses derfor å være avventende til god (15, 16, 19-23). En liten andel av tilfellene er rapporterte å ha dødelig utfall som følge av nyresvikt, eller etter å ha blitt avlivet som følge av sin tilstand (15, 16). Uten behandling er prognosen avventende til dårlig.

Referanser

- Fanconi G. Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. *Jahrb Kinderheilkd* 1931; 133: 258-300.
- Bovee KC, Joyce T, Reynolds R, Segal S. The Fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science* 1978; 201: 1129-31.
- Easley JR, Breitschwerdt EB. Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three Basenji dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 938-43.
- Farias F, Mhlanga-Mutangura T, Taylor JF, O'Brian DP, Schnabel RB, Johnson GS. Whole genome sequencing shows a deletion of the last exon of Fan1 in Basenji Fanconi syndrome. 6th International Conference on "Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases". Visby 2012. *Proceedings*: 51.
- Appleman EH, Cianciolo R, Mosenco AS, Bounds ME, Al-Ghazlat S. Transient acquired Fanconi syndrome associated with copper storage hepatopathy in 3 dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1038-42.
- Giger U, Slutsky JM, Oliver JB, Fitzgerald CA, Sewell AC. Urinary metabolic patterns of Fanconi syndrome in different dog breeds. *Vet Clin Pathol* 2014; 43: E15-5.
- Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, Kruger JM. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med* 2013; 27: 491-9.
- Reinert NC, Feldman DG. Acquired Fanconi syndrome in four cats with chlorambucil. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 1034-40.
- Gonto S. Fanconi renal disease management protocol for veterinarians. Revised February 2016. <http://www.basenjirescue.org/fanconi/fanconi-protocol-2015.pdf>
- Brown SA, Rakich PA, Barsanti JA, Finco DR, Kickbush C. Fanconi syndrome and acute renal failure associated with gentamicin therapy in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986; 22: 635-40.
- Bark H, Perk R. Fanconi syndrome associated with amoxicillin therapy in the dog. *Canine Pract* 1995; 20(3): 19-22.
- Hill TL, Breitschwerdt EB, Cecere T, Vaden S. Concurrent hepatic copper toxicosis and Fanconi's syndrome in a dog. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 219-22.
- Freeman LM, Breitschwerdt EB, Keene BW, Hansen B. Fanconi's syndrome in a dog with primary hypoparathyroidism. *J Vet Intern Med* 1984; 8: 349-54.
- King JB. Proximal tubular nephropathy in two dogs diagnosed with lead toxicity. *Aust Vet J* 2016; 94: 280-4.
- Thompson MF, Fleeman LM, Kessell AE, Steenhard LA, Foster S. Acquired proximal renal tubulopathy in dogs exposed to a common dried chicken treat: retrospective study of 108 cases (2007-2009). *Aust Vet J* 2013; 91: 368-73.

16. U.S. Food & Drug Administration. Jerky pet treats. Annual update. <https://www.fda.gov/animalveterinary/safetyhealth/productsafety-information/ucm360951.htm>.
17. Sharman M, Seth M, Lam A, Kent A, Smith V, Carmichael N. Acquired Fanconi-like syndrome cases associated with dried chicken and duck meat ingestion. *Vet Rec* 2016; 178: 196.
18. Bates N, Sharmann M, Lam A, Kent A, Walker D, Smith V et al. Reporting cases of Fanconi syndrome in dogs in the UK. *Vet Rec* 2016; 178: 510.
19. Carmichael N, Lee J, Giger U. Fanconi syndrome in dog in the UK. *Vet Rec* 2014; 174: 357-8.
20. Hooijberg EH, Furman E, Leidinger J, Brandstetter D, Hochleithner C, Sewell AC et al. Transient renal Fanconi syndrome in a Chihuahua exposed to Chinese chicken jerky treats. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2015; 43: 188-92.
21. Hooper AN, Roberts BK. Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: e178-87.
22. Igase M, Baba K, Shimokawa-Miyama T, Noguchi S, Mizuno T, Okuda M. Acquired Fanconi syndrome in a dog exposed to jerky treats in Japan. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 1507-10.
23. Yabuki A, Iwanaga T, Giger U, Sawa M, Kohyama M, Yamato O. Acquired Fanconi syndrome in two dogs following long-term consumption of pet jerky treats in Japan : case report. *J Vet Med Sci* 2017; 79: 818-21.
24. Giger U, Brons A, Mizukami K, Slutsky J, Raj K, Fitzgerald CA et al. Update on Fanconi syndrome and cystinuria. 40th World Small Animal Veterinary Association Congress. Bangkok 2015. Proceedings book: 154-6.
25. Kerl ME. Renal tubular diseases. I: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat*. 8th ed. St.Louis, Miss.: Elsevier, 2017: 1974-6.
26. Giger U, Brons AK, Fitzgerald CA, Slutsky J, Raj K, Stora V et al. Updates on cystinuria and Fanconi syndrome: amino acidurias in dogs. American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum. Nashville, Tennessee 2014: 579-81.
27. Settles EL, Schmidt D. Fanconi syndrome in a Labrador Retriever. *J Vet Int Med* 1994; 8: 390-3.
28. Lau E. Fanconi-like cases continue in Australia. *VIN News Serv* 2008; December 15. <http://news.vin.com/VINNews.aspx?articleId=11532>.

Registrering av ervervet Fanconi Syndrom hos norske hunder

Vi har registrert en økning i antallet tilfeller av ervervet Fanconi Syndrom (FS) blant våre pasienter, og har initiert en **registrering av alle normoglykemiske hunder med glukosuri**. Vi ønsker at alle tilfeller av FS hos norske hunder registreres i dette nasjonale registeret for ervervet FS. Rapporter fra andre land tyder på at ervervet FS ofte er assosiert med inntak av tørkede godbiter fra kylling, and eller søtpoteter importert fra Kina (jerky treats). Vi har varslet Mattilsynet om vår mistanke om at økningen av antall tilfeller FS kan skyldes en toksisk påvirkning gjennom godbiter. Vi ønsker derfor også å **registrere hvilke typer godbiter disse hundene har fått**.

Registrering av pasienter og pasient info gjøres via vår hjemmeside (<https://www.nmbu.no/tjenester/uds/smadyr/forskning/node/34309>) eller per e-post (anita.haug.haaland@nmbu.no). På vår hjemmeside vil det også finnes et spørreskjema for dyreeiere. Vi oppfordrer dere til å informere om og motivere eierne til å fylle ut dette. Anonymisering av veterinær og/eller dyreeier er mulig.

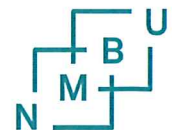
I tillegg til registreringen ber vi om at det sendes inn **kliniske data og prøver** fra disse hundene; registreringen er dog ikke avhengig av dette. Dersom det er ønskelig, kan pasienten henvises til NMBU for utredning med prøveinnsamling og oppfølgingsplan; ta kontakt med prosjektansvarlige for avtale. Vi har ingen finansiering for refundering av forsendelse eller reiseutgifter, men håper likevel på deres og hundeeieres støtte og bidrag.

Følgende data og prøver er ønsket:

- **Relevant sykehistorie med laboratorieresultater** - Vi ønsker videre å kunne ta kontakt med dyrets veterinær for å få utfyllende opplysninger om forløp og utfall hos norske FS hunder etter ett år.
- **Blodprøver** (2x serum/heparinplasma, 2x EDTA)
- **Urinprøve** (minst 5 ml, helst 50 ml urin (skålurin, kateterurin eller cystocenteseurin))
- **Prøve og navn på godbiter**; send gjerne med bilde av emballasje.

Prøvene sendes til:

NMBU Veterinærhøgskolen, Campus Adamstuen:
V/ Anita Haaland
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Postboks 369 sentrum
0102 Oslo



Dersom hunden må avlives eller dør som følge av sin nyresykdom, tilbyr vi gratis avliving og obduksjon. Ta kontakt med prosjektansvarlige for avtale. Vi er behjelpelige med diagnostikk og behandlingsoppfølging i den grad det er ønskelig.

Prosjektansvarlige veterinærer:

Anita Haug Haaland, Førsteamanuensis (anita.haug.haaland@nmbu.no)
Kristin Paaske Anfinsen, Førstelektor (kristin.paaske.anfinsen@nmbu.no)
Heidi Sjetne Lund, Førsteamanuensis (heidi.sjetne.lund@nmbu.no)