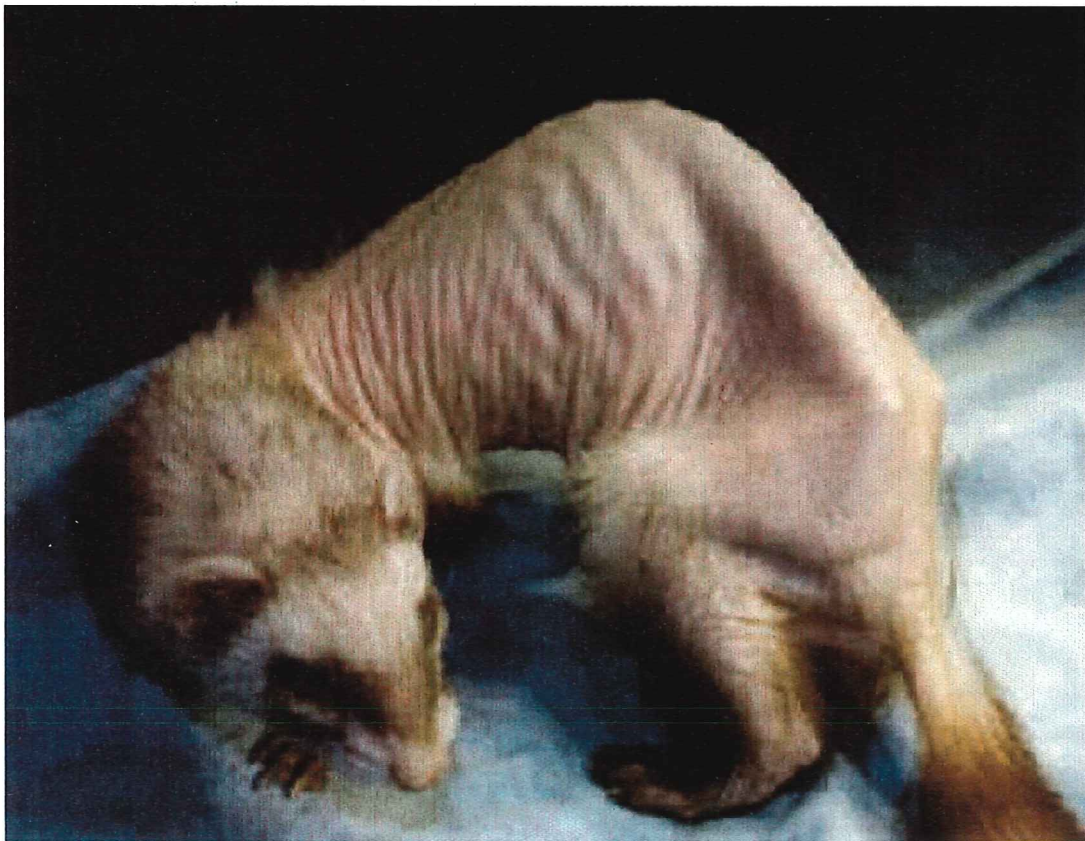


Insulinom og binyrebarksykdom hos ilder

Tone Kristin Bjordal
Therese Bjønness-Jacobsen
Kull 94



Veiledere
Lars Moe og Ingrid Mclean

Forord

Ilderen er et nytt kjæledyr i Norge, men blir stadig mer populær. Vi har lært svært lite om denne dyrearten i løpet av studietiden og var derfor interesserte i å tilegne oss kunnskaper om dette lille vesenet. Vi har ikke funnet noe publisert norsk veterinærlitteratur om emnet. Da vi fikk inntrykk av at nydannelser var et relativt vanlig problem hos ilder, i alle fall i USA, valgte vi å skrive en fordypningsoppgave om ilderens to vanligste endokrine nydannelser.

Vi vil gjerne takke Lars Moe, som stilte opp som veileder på kort varsel til tross for stort arbeidspress. Han har vært en svært inspirerende veileder og kommet med konstruktiv kritikk og gode forslag. Vi vil også takke Ingrid McLean, som har vært en velvillig medveileder. De ansatte på NVHs bibliotek fortjener også en takk. De har vært hjulpet oss til bunns i referansematerialet.

Bildet er hentet fra: <http://www.miamiferret.org/fhc/cryosurgery.htm>, 2000.

Det tilhører Dr. Charles Weiss.

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| 1. Sammen drag | 1 |
| 2. Innledning | 2 |
| 3. Definisjoner | 3 |
| 4. Nydannelser hos ilder | 5 |
| 4.1. Forekomst..... | 5 |
| 4.2. Etiologi..... | 5 |
| 5. Insulinom hos ilder | 8 |
| 5.1. Definisjon | 8 |
| 5.2. Forekomst..... | 8 |
| 5.3. Pankreas' anatomi | 8 |
| 5.4. Pankreas' fysiologi..... | 8 |
| 5.5. Patogenese..... | 9 |
| 5.6. Kliniske funn forårsaket av hypoglykemi | 10 |
| 5.7. Anamnese | 11 |
| 5.8. Kliniske funn | 11 |
| 5.9. Diagnostisering..... | 12 |
| 5.10. Differensialdiagnoser | 13 |
| 5.11. Flere lidelser samtidig | 15 |
| 5.12. Terapi..... | 15 |
| 5.13. Patologi og histopatologi..... | 18 |
| 5.14. Prognose | 19 |
| 6. Binyrebarksykdom hos ilder | 20 |
| 6.1. Definisjon | 20 |

| | | |
|-------|--------------------------------|----|
| 6.2. | Forekomst..... | 20 |
| 6.3. | Binyrens anatomi..... | 20 |
| 6.4. | Binyrens fysiologi | 21 |
| 6.5. | Patogenese..... | 22 |
| 6.6. | Anamnese | 23 |
| 6.7. | Kliniske funn..... | 23 |
| 6.8. | Diagnostisering..... | 24 |
| 6.9. | Differensialdiagnoser | 25 |
| 6.10. | Flere lidelser samtidig | 26 |
| 6.11. | Terapi..... | 27 |
| 6.12. | Patologi og histopatologi..... | 28 |
| 6.13. | Prognose | 30 |
| 7. | Profylakse | 31 |
| 8. | Summary..... | 32 |
| 9. | Referanseliste..... | 33 |
| 10. | Figurer..... | 40 |
| 11. | Tabeller | 41 |
| 12. | Vedlegg..... | 52 |

1. Sammendrag

Svulstsykdommene insulinom og binyrebarksykdom hos ilder (*Mustela putorius furo*) blir beskrevet. Disse endokrine nydannelsene er blant de vanligst rapporterte lidelsene hos middelaldrende til eldre ildere. Sykdommenes etiologi er ukjent, men flere mulige årsaksforhold blir diskutert.

Insulinom er en insulinproduserende tumor som oppstår i β -cellene i pankreas. Økt insulinnivå i blodet fører til kronisk, alvorlig hypoglykemi. De vanligste kliniske funn hos ildere med insulinom er kronisk svakhet, apati eller akutt kollaps.

Binyrebarksykdom er karakterisert av alopeci hos begge kjønn og forstørret vulva hos hunnildere. Lidelsen forårsakes av adrenokortikal hyperplasi, adenom eller karsinom. Nydannelsene fører til økte plasmakonsentrasjoner av en eller flere steroidhormoner; androgener, østrogener og gestagener. Binyrebarksykdom hos ilder er forskjellig fra klassisk Cushings syndrom hos hund fordi plasmakonsentrasjonen av kortisol sjelden er forøket hos ilder.

Begge lidelsene kan behandles medisinsk og kirurgisk. Kirurgisk fjerning av nydannet vev gir de beste resultatene og er derfor anbefalt.

Kunnskapen om disse svulstsykdommene hos ilder baserer seg i stor grad på enkle kasusbeskrivelser eller på kasserier. Det er derfor et stort behov for forskning med kontrollerte studier over årsaksforhold, profylakse og terapi.

2. Innledning

Den domestiserte ilderen, *Mustela putorius furo*, hører til familien Mustelidae i ordenen Carnivora. Den ble opprinnelig brukt til jakt på ville kaniner og gnagere. Enkelte steder i Europa, Australia og New Zealand benyttes den fortsatt til dette formålet. Den ble beskrevet som nyttedyr av de gamle grekerne så tidlig som år fire før Kristus. I deler av Nord-Europa brukes ilderen til pelsproduksjon. I de senere år har den også blitt brukt som forsøksdyr.¹

I USA har ilderens popularitet som kjæledyr steget betraktelig siden midten av syttitallet. I 1997 var det om lag syv millioner ildere i USA. Populariteten skyldes at de er små, lettstelte og morsomme. Ildere holdt som kjæledyr i USA lever i gjennomsnitt i fem til åtte år. De kan imidlertid bli opptil tolv år gamle. De blir kjønnsmodne ved fire til åtte måneders alder, vanligvis første vår etter fødsel.¹ I Sverige er det anslått å være over 5000 tamildere.²

I denne fordypningsoppgaven vil vi beskrive nydannelser hos ilder, med hovedvekt på insulinom og binyrebarksykdom. Innledningsvis vil nydannelser hos ilder bli summarisk omtalt med diskusjon om mulige årsaksforhold. Deretter går vi mer i dybden på de to nevnte lidelsene som blir behandlet hver for seg. Vi tar for oss forekomst, anatomiske og fysiologiske forhold, patogenese, klinikk, behandling og patologi, samt prognose. Avslutningsvis blir mulige forebyggende tiltak nevnt. Oppgaven er utformet som en slags metaanalyse av tilgjengelig litteratur.

3. Definisjoner

ACTH-stimuleringstest måler binyrebarkens sekretoriske kapasitet som respons på eksogent

ACTH. Testen brukes til å diagnostisere hyperadrenokortisisme hos hund.

ALT: Alaninaminotransferase.

Amfofil: Heterofil; kan ta farge av enten surt eller basisk fargestoff.

AP: Alkalisk fosfatase.

AST: Aspartataminotransferase.

Binyrebarksykdom hos ilder er en lidelse som skyldes hormonproduserende nydannelser i binyrene.

Datatomografi: Computertomografi (CT), basert på røntgenstråler.

Deksametason-suppresjonstest er en test som brukes i diagnostiseringen av

hyperadrenokortisisme hos hund, for å skille mellom primær og sekundær form.

GI-tractus: Gastrointestinalkanalen.

GLU: Glukose.

Insulin-glukose ratio: Forholdet mellom insulinkonsentrasjon og glukosekonsentrasjon i serum målt samtidig. Korrigert insulin-glukose ratio er en beregnet modifisering av denne verdien.

Insulin-glukose ratio: $(\text{insulin } (\mu\text{U/mL}) \times 100) / (\text{glukose (mg/dL)})$

Korrigert insulin-glukose ratio: $(\text{insulin } (\mu\text{U/mL}) \times 100) / (\text{glukose (mg/dL)} - 30)$

IU: Internasjonal enhet.

MRI: Magnetic resonance imaging, tomografi basert på kjernespinneffekter i sterke magnetfelt.

***Mustela putorius furo*:** Det latinske navn på den europeiske ilder.

Nevroglukopeni: Vedvarende lavt blodsukkernivå i hjernen.

Urin kortisol-kreatinin ratio: Forholdet mellom kortisolkonsentrasjonen og kreatininkonsentrasjonen i urinen målt samtidig. Ratioen reflekterer gjennomsnittsverdien av kortisolutskillelsen i urin over en definert periode som urinblæra fylles. Det forutsettes at kreatinin skilles ut i konstant mengde per tidsenhet. Dersom urinvolumet er stort vil kreatininkonsentrasjonen i urinen være lavere enn når urinen er konsentrert.

4. Nydannelser hos ilder

4.1. Forekomst

Nydannelser forekommer relativt hyppig hos ildere i USA. Det ser ut til å være høyere forekomst i USA enn i andre deler av verden.³ Symmers og Thompson publiserte den første artikkelen om en tumor i lysken hos en ilder i 1950.⁴ Fram til 1980 ble bare 20 tilfeller av nydannelser beskrevet hos ilder. Disse pasientene var hovedsakelig laboratoriedyr og ildere i zoologiske hager. I løpet av 1980-tallet ble hele 173 tilfeller av nydannelser hos ilder beskrevet. Over halvparten av pasientene var domestiserte ildere holdt som kjæledyr.⁵ Ilderens popularitet som kjæledyr har steget betraktelig de siste årene. Som en følge av dette har både pasientmaterialet og interessen for å studere ilderens lidelser blitt større.¹

Blant histopatologisk bekreftede nydannelser hos 301 ildere i en undersøkelse utført ved Midwest Bird and Exotic Animal Hospital fra 1990 til 1994 var det 114 insulinomer, 97 binyrebarktumor, 88 lymfosarkomer, en rekke hudsvulster og nydannelser i mange andre organer. Denne undersøkelsen tyder på at endokrine nydannelser dominerer hos ilder i USA. Det er ikke uvanlig å finne flere ulike nydannelser hos samme dyr. Kombinasjonen insulinom og binyrebarktumor forekom hyppigst i den ovennevnte undersøkelsen. Som hos andre arter oppstår nydannelsene oftest hos middelaldrende til eldre dyr, men alle aldersgrupper kan rammes. I undersøkelsen av 301 ildere, var alle aldersgrupper representert.³

4.2. Etiologi

Hvorfor har ildere så stor tilbøyelighet til å utvikle nydannelser? Hvorfor er forekomsten høyere i USA enn i andre deler av verden? Hva kan være årsaken til at endokrine lidelser dominerer? Flere forfattere har spekulert i mulige årsaksforhold, men ingen hypoteser er bekreftet.

En teori går ut på at ilderen kan ha en **genetisk disposisjon** for å utvikle nydannelser. Et holdepunkt i så måte er at ildere i USA er relativt innavlet. Dette er fordi avlen foregår i store, lukkede enheter av smittehygieniske årsaker. Det er stor etterspørsel etter ildere i USA, både etter kjæledyr og laboratoriedyr. Ved innavl øker homozygotien i populasjonen, og dette kan tenkes å øke risikoen for genetiske lidelser. Ilderavlen i Europa og Australia er ikke like intensiv.³ Det er imidlertid ukjent om forekomsten av nydannelser er annerledes enn i USA.

Ildere er svært følsomme for naturlige fotoperioder, spesielt når det gjelder reproduksjon. Det er omdiskutert om hold av ilder **innendørs med kunstig belysning** kan påvirke frekvensen av nydannelser.³ I USA blir ildere holdt som kjæledyr innendørs, mens de i England oftest holdes utendørs hele året.⁶ På grunn av klimaforholdene i Norge, vil ilderholdet antakelig bli som i USA.

Det har vært undersøkt om lymfosarkom hos ilder kan være **viralt induisert**. Man har imidlertid ikke klart å påvise et etiologisk agens.⁷

Det kan spekuleres i om **kastrering** i svært ung alder kan føre til nydannelser i binyrene. Ildere som holdes som kjæledyr i USA og som ikke skal brukes i avl, blir vanligvis kastret før de er seks uker gamle. Kastreringen utføres for å unngå hyperøstrogenisme, drektighet, innbilt svangerskap og sterk kroppslukt.^{8,9} I Europa og Australia skjer kastrasjonen vanligvis ikke før dyra er noen måneder gamle.³ Siden binyrebarksykdom ser ut til å forekomme hyppigst hos kastret dyr, er det nærliggende å vurdere dette som en mulig årsaksfaktor. Flere teoretiske betraktninger kan tale for en slik patogenese. Under embryogenesen utvikles ovariene og binyrene anatomisk tett sammen. Udifferensierte kjønnsceller kan tenkes å migrere over til binyrene. Når gonadene fjernes i ung alder, vil gonadotropinutskillelsen fra hypofysen ikke hemmes ved negativ feedback fra kjønnshormonene. Det høye gonadotropinnivået kan stimulere vevet i binyrebarken til å bli funksjonelt likt gonadevev. Det er derfor mulig at hyperplasi og nydannelser i binyrene kan

utvikles som et resultat av metaplasi av udifferensierte kjønnsceller i binyrebarken.⁹ Studier av mus har vist at tidlig kastrering kan føre til svulster i binyrene som produserer østrogen og androgener.¹⁰⁻¹² Det foreligger imidlertid ingen forskningsresultater om hvordan kastreringstidspunkt virker inn på frekvensen av binyrebarksykdom hos ilder. En måte å teste hypotesen om at kastrasjon eller tidspunktet for kastrasjon er av betydning, er å studere forekomsten av sykdommen på ukastrede eller sent kastrede dyr. Slike studier er ikke publisert.

En annen mulig hypotese er at **karbohydratrikt fôr** kan ha innvirkning på frekvensen av nydannelser, spesielt i pankreas. Ildere er rene kjøttetere. Tarmen er kort, og dyra må fôres ofte. Høyt innhold av protein og fett i fôret er optimalt, mens høyt fiberinnhold anses å være uheldig.⁸ Ildere i USA fôres primært med tørrfôr beregnet på enten katt eller ilder. I Europa og Australia brukes i større grad hele byttedyr.³ Fôr med høyere karbohydratinnhold vil kunne gi et unødvendig høyt blodsukkernivå. For å redusere hyperglykemien vil β -cellene i pankreas stimuleres til insulinproduksjon. Over tid vil en kronisk økt stimulering av β -cellene kunne resultere i β -cellehyperplasi og insulinom. Da det ikke har blitt publisert noen store undersøkelser på ilderens ernæringsbehov, må dette ses på som ren spekulasjon.¹³

5. Insulinom hos ilder

5.1. Definisjon

Insulinom er en insulinproduserende tumor som oppstår i β -cellene i pankreas.¹⁴

5.2. Forekomst

Insulinom er den endokrine nydannelsen i pankreas som er oftest beskrevet hos små dyr, som hund, katt og ilder.¹⁴ Insulinom hos ilder ble første gang beskrevet i 1984.¹⁵ Siden den gang har en rekke forfattere behandlet temaet, mest som kasuistikker fra USA.¹⁵⁻²⁴ Kun ett tilfelle er beskrevet fra Europa.²⁵

Insulinompatientene er vanligvis mellom tre og åtte år gamle, men aldersgruppen fra fire til fem år dominerer.⁶ Det ser ikke ut til å være noen klare kjønnsforskjeller, av 158 pasienter var det 93 hanner og 65 hunner.^{15-22, 24, 25}

5.3. Pankreas' anatomi

Pankreas hos ilder består av en høyre og en venstre del som er forenet i korpus. Korpus ligger nær pylorus, høyre del er lengst og går langs den nedadstigende delen av duodenum. Venstre del ligger i området mellom ventrikkelen og milten. Pankreas er blekrosa til lyserød av farge. Blodforsyningen til den høyre delen av pankreas går hovedsakelig gjennom den kraniale og kaudale *A. pancreaticoduodenalis*. Den venstre delen vaskulariseres av en gren av *A. lienalis*. Det venøse avløpet er tilsvarende. Lymfen fra pankreas dreneres i duodenallymfeknutene, dersom disse er til stede, og videre til lever-, milt- og de mesenteriske lymfeknutene.²⁶

5.4. Pankreas' fysiologi

Pankreas består av en eksokrin og en endokrin del. Den eksokrine delen produserer den enzymrike, basiske fordøyelsessvæskene som tømmes i duodenum. Denne delen vil ikke bli

ytterligere omtalt. Den endokrine delen, de såkalte Langerhanske celleøyer, produserer flere hormoner, med insulin og glukagon som de viktigste.²⁷ Normale Langerhanske celleøyer inneholder fire celletyper. α -cellene produserer glukagon, β -cellene insulin, D-cellene somatostatin og PP-,F- eller X-cellene pankreatisk polypeptid.²⁸ Glukagon og insulin inngår i den hormonelle reguleringen av karbohydrat-, protein- og fettomsetningen. Disse hormonene har motsatte virkninger. Insulin har anabole effekter, mens glukagon virker katabolsk.²⁹

Det er bare insulin som omtales separat i denne oppgaven, da det er nydannelser med overproduksjon av dette hormonet som er temaet. Insulin er det viktigste blodsukkerregulerende hormonet i kroppen. Glukose og aminosyrer fraktes gjennom cellemembraner ved hjelp av transportproteiner. Insulin øker transportkapasiteten i membranene og fremmer glukoseopptaket. Insulin påvirker aktiviteten til flere intracellulære enzymer i cellenes glukose- og aminosyreomsetning, særlig i leveren, skjelettmuskulaturen og fettvevet. Insulin hemmer effektivt lipolysen i fettvevet. Resultatet blir lavere glukose-, fetttsyre- og aminosyrekonsentrasjoner i blodet og økte glykogen- og fettlagre i cellene. Kroppen legger opp næring.²⁹

5.5. Patogenese

Insulinom utgår fra β -cellene, som er en type APUD-celler. APUD er en forkortelse for "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation"-cellene, som er spesialiserte nevroendokrine celler som finnes i pankreas, gastrointestinalkanalen, hypofysen, skjoldbruskkjertelen, lungene og binyrene. Ulike APUD-celler syntetiserer ulike peptidhormoner, som for eksempel insulin. En tumor utgått fra en APUD-celle kalles APUD-oma. Den navngis etter det hormonet den utsondrer.²⁸

Immunhistokjemiske undersøkelser viser at nydannelsene i de Langerhanske celleøyene kan inneholde både insulin-, glukagon-, somatostatin- og polypeptidpositive celler. De

insulinpositive cellene er klart i flertall og effektene av de andre hormonene blir derfor overskygget av insulineffekter.^{19, 23}

De nydannede β -cellene øker den basale insulinsekresjonen. Glukoseopptaket i perifert vev øker og leverens glukoneogenese og glykogenolyse hemmes. Resultatet blir en markert senkning av glukosekonsentrasjonen i blodet.¹⁴ Hypoglykemi fører hos friske dyr til en fyring i det sympatiske nervesystemet og en rask, kortvarig frigjøring av adrenalin og glukagon, i tillegg til en noe senere kortisol og veksthormonfrigjøring. Resultatet blir redusert perifer glukoseutnyttelse, økt glukoneogenese, hemmet insulinfrigjøring og stimulert glukagonsekresjon.³⁰ Normalt vil hypoglykemien hindre videre insulinfrigjøring, men ved insulinom synes de normale reguleringsmekanismene å være satt ut av spill. Insulinomet fortsetter å produsere insulin, som i sin tur hemmer de hyperglykemiske effektene av adrenalin, glukagon, kortisol og veksthormon og blodsukkernivået synker.³¹

5.6. Kliniske funn forårsaket av hypoglykemi

De kliniske symptomene på insulinom er forårsaket av hypoglykemien. De er et resultat av blodsukkerets nivå og hypoglykemiens utvikling og varighet. Hypoglykemi kan vise seg med nevrologiske og / eller adrenerge manifestasjoner.³⁰

5.6.1. Nevrologiske manifestasjoner

Sentralnervesystemets viktigste energikilde er glukose. Hjernecellene har begrensede glykogenlagre og begrenset kapasitet til å utnytte protein og aminosyrer som energikilder. Glukoseopptaket i hjernen er uavhengig av insulin. Glukosen tas opp ved diffusjon og opptaket er derfor korrelert med konsentrasjonen i blodet. Hjernen er som følge av dette det organet som er mest sensitivt overfor blodsukkerfall. Klinisk vil hypoglykemi vise seg med

hypotermi, synsforstyrrelser, apati, forvirring og koma. Langvarig hypoglykemi kan gi cerebral hypoksi og irreversibel hjerneskade.³⁰

5.6.2. Adrenerge manifestasjoner

Når blodsukkeret synker raskt vil glukoreseptorene i hypothalamus oppfatte dette. Dyret vil vise adrenerge symptomer med tachykardi, tremor, nervøsitet eller irritabilitet og sultadferd.³⁰

5.7. *Anamnese*

Mistanken om insulinom får en allerede av de anamnesticke opplysningene. Sykehistorien varierer fra akutt til en kronisk, snikende utvikling over uker og måneder. Ilderen kommer ofte til undersøkelse etter en episode med kollaps. Under kollapset, som varer i minutter til timer, er ilderen paralytisk og sløv. Den reagerer lite på omgivelsene. Umiddelbar bedring kan oppnås hvis eieren gir sukker peroralt. Antall episoder med kollaps før undersøkelse kan variere. Hypersalivasjon og "glassaktige øyne" sees ofte i sammenheng med kollapsene. Kronisk sykdomsutvikling er karakterisert av gradvis svakhet, desorientering og apati, men symptomene kan komme og gå. Appetitten kan være normal eller nedsatt. Noen ildere taper vekt. Ataksien og svakheten kan være progredierende. Hypersalivasjon kan sees og ilderen kan gni seg rundt munnen med labbene. Dette indikerer trolig kvalme hos ildere.⁶

5.8. *Kliniske funn*

Avhengig av hvordan sykdomshistorien er, kan de kliniske funn variere. Noen ildere med insulinom viser ikke kliniske tegn i det hele tatt. Slikt subklinisk insulinom kan diagnostiseres i forbindelse med kirurgi, ofte ved fjerning av nydannelser i binyrene. I forbindelse med undersøkelsen kan ilderen bli apatisk av hypoglykemi. Manifestasjonene kommer ofte i tilknytning til anstrengelse eller faste. Mange ildere med insulinom har splenomegali.⁶ Tabell 1 viser forekomsten av ulike kliniske funn hos 123 ildere med insulinom.

5.9. Diagnostisering

Den tentative diagnosen insulinom baseres på anamnese, kliniske funn og ulike diagnostiske tester. Endelig diagnose får man først ved laparotomi og histopatologisk undersøkelse av tumoren i pankreas.³²

5.9.1. Fremgangsmåte ved diagnostisering av insulinom (etter Leifer³⁰)

1) Sannsynliggjør at kliniske funn forårsakes av hypoglykemi:

- ♣ Kliniske funn som indikerer hypoglykemi.
- ♣ Lav blodglukose hos fastende dyr.
- ♣ Kliniske funn opphører etter glukoseadministrasjon.³³

2) Sannsynliggjør at hypoglykemien forårsakes av hyperinsulinisme:

- Høy insulinkonsentrasjon kombinert med lav glukosekonsentrasjon i serum gir grunnlaget for den tentative diagnosen insulinom. Konsentrasjonene av glukose og insulin bør måles samtidig. Insulinkonsentrasjonen kan være normal, til tross for at ilderen har insulinom. Dette skyldes at tumoren kan skille ut insulin periodevis. Ved normale konsentrasjoner bør derfor nye blodprøver tas etter to til seks timers faste. Lenger fastetid anbefales ikke, da ilderen kan utsettes for livstruende hypoglykemi.³⁴

3) Avkrefte andre årsaker til hyperinsulinisme:

- Kirurgi, patologisk og histopatologisk undersøkelse vil bekrefte diagnosen insulinom.³²
Samtidig vil andre patologiske tilstander i pankreas kunne utelukkes.

5.9.2. Diskusjon av diagnostiske metoder

Litt blod på en glukosestix kan gi en god pekepinn på blodkonsentrasjonen av glukose ved den første undersøkelsen.⁶ Man tar en dråpe blod fra en klo som er klippet for langt inn.³⁵ Hos ildere med insulinom er hematologiske parametere vanligvis normale.⁶ Tabell 2 gir en

- som eneste behandling hos pasienter som ikke gir respons på annen behandling (38)

Bivirkninger av glukokortikoidterapien kan være polyuri, polydipsi, polyfagi, vektøkning (10-25% av tilfellene), intermitterende gastrointestinale symptomer som oppkast og diaré (7-25%) og hudinfeksjoner (34%).

Symptomene opphører som oftest etter seponering av medikamentet (48).

Ved bruk av svært høye doser glukokortikoider kan det oppstå alvorlige bivirkninger som urinveisinfeksjoner, pankreatitt, gastrointestinale ulcerasjoner, muskel- og hudatrofier og hyperadrenokortisisme (21,49).

Plutselig opphør av langtidsbehandling med glukokortikoider kan gi Addisons sykdom (12).

Cyklosporin A

Cyklosporin er en fettløslig syklisk polypeptid metabolitt av soppen *Tolypocladium inflatum gams* (50). Dette stoffet anvendes ved alvorlig atopisk dermatitt hos mennesker og nå også hos hunder. Det har lav cytotoxisitet sammenlignet med sitt immunosuppressive potential. Om man anvender prednisolon samtidig i begynnelsen av behandling har det en synergistisk effekt, og reduserer den nødvendige dosen med cyklosporin. Samtidig oppnås klinisk respons på kortere tid (51).

Cyklosporin A (CsA) kan blokkere transkripsjonen av cytokin-genene i aktiverte T-celler. Dette gir immunosuppressiv effekt (52). CsA inhiberer aktiviteten av mange immunceller siden den virker som gen-repressor (53). For eksempel undertrykker CsA mastcelleoverlevelsen, histaminfrigjøringen fra mastcellene, prostaglandinproduksjonen og cytokinsekresjonen (53,54,55,56). I tillegg forkorter CsA overlevelsestiden av de eosinofile granulocytene, minsker frigjøring av de toksiske granula, og tiltrekningen av betennelsescellene i inflammasjonsområdet (57,58,59). CsA undertrykker også aktiveringen av de epidermale antigen-presenterende cellene (60). CsA hemmer både funksjoner til celler som initierer immunrespons (for eksempel Langerhanske celler og lymfocytter), og funksjonene til effektorcellene i en allergisk reaksjon (for eksempel mastceller og eosinofile granulocytter). Det har derfor god anti-allergisk effekt (61).

Studier gjort spesielt på hund har vist at CsA undertrykker lymfocytt-aktivering og histaminfrigjøring fra mastcellene (62,63).

I en studie hadde cyklosporin en signifikant bedre effekt enn methylprednisolone. Dette ble påvist ved følgende doseringer: CsA 5 mg/kg daglig og methylprednisolon (MP) 0,75 mg/kg daglig i 4 måneder. Etter disse 4 måneder ble det funnet god effekt av CsA i 76% av tilfellene (reduksjon av pruritus 36% og hudlesjoner 52%) og av MP i 63% av tilfellene (reduksjon av pruritus 33% og hudlesjoner 45%) (64). I en annen studie fant man at den samme doseringen ga god effekt i reduksjon av pruritus i 75% av tilfellene og en reduksjon i hudlesjonene i 50% av tilfellene (61). Hunder som ble behandlet med MP utviklet oftere og alvorligere hudinfeksjoner enn hunder som ble behandlet med CsA (64).

Ved en dosering av CsA på 5 mg/kg daglig reduseres lesjonsomfang og pruritus fort i løpet av de første 3 – 4 behandlingsukene. En mer moderat forbedring kan ses i de påfølgende ukene. Lesjonene reduseres noe senere enn pruritus (61,64). Årsak til det kan være kronisk inflammasjon (61). Etter 4-8 uker kan man gå ned i doseringen til 1–3 mg/kg daglig avhengig av respons (51).

Bivirkninger ved terapeutiske doseringer er sjelden. Hyppigst bivirkning er vomitus initialt (64). I en studie hvor CsA ble administrert peroralt, ble det observert diaré og løs avføring hos 20% av pasientene. Grunnen til det er fremdeles ukjent (61). I en annen studie ble det beskrevet bivirkninger i 14–81% av tilfellene. Disse ble kategorisert som mild til moderat i de fleste pasienter, og forekom oftest som intermitterende oppkast (14-42%) og diaré (16-18%) (61). Steffan observerte oppkast i 37% av de CsA behandlede hundene, men det ble oftest bare sett sporadisk (64).

Generaliserte papillomatøse erupsjoner i huden ble funnet i toksikologiske studier hvor det ble gitt større doser CsA over et lengre tidsrom (21,49). I en studie hvor det ble behandlet med 5 mg/kg daglig utviklet en hund også denne sykdommen. Man tror at hudlesjonen muligens har en sammenheng med infeksjon med papillomavirus.

En sjelden gang opptrer det også alvorlige bivirkninger som type 1 hypersensibilisering (61). Gingivitis og nedsatt appetitt ble observert i henholdsvis 4% og 3% av pasientene (64). Gingival hyperplasi ble observert hvis man ga høye doser CsA (64).

Demodikose

Årsak

Den voksne midten av *Demodex canis* er ca. 300 x 40 µm stor. Utviklingen går fra egg via et larvestadium og to lymfestadier til voksen midd og tar ca. tre uker. Hele livssyklusen skjer i huden i hårfollikelen (65).

D. canis forekommer normalt i hårfollikler og talgkjertler (14). De fleste hunder har *D. canis* i moderate mengder uten at det gir symptomer. Demodikose er en patologisk oppformering av *D. canis* (65). I tillegg til *D. canis* har man observert to andre typer av parasitten: en med kort kropp og en med lang kropp.

Overførselen skjer via direkte kontakt mellom tispene og de nyfødte valpene allerede i løpet av de to til tre første dagene etter fødselen (14).

Klinisk skiller man mellom en lokalisert form og en generalisert form, samt pododemodikose. Den generaliserte formen skiller man i en juvenil og en adult form (14,66).

Lokalisert form

Det er ofte unge hunder som får denne formen, som også kalles for lokal juvenil demodikose. Disse hundene har en til flere skarpt avgrensede erytematøse, hårløse hudområder med eller uten flassdannelse. Pruritus mangler ofte. Predileksjonsstedene er hyppigst hodet, men også halsen, ekstremitetene (oftest på frambein) og ventrale deler av kroppen (14,66,67).

Sykdommen har en god prognose. Forandringene avheler hos 90% av hundene uten behandling innen tre til åtte 8 uker (14,68). Etter denne tiden kontrolleres avhelingen ved å skrape huden. Dersom forandringene blir større og antall midd i hudskrapet øker, følges samme terapi som for den generaliserte formen (14).

Det er uvanlig at en ekte lokal demodikose hos ung hund utvikles til en generalisert demodikose (69).

Det kan også forekomme også en lokal demodikose hos voksne individer hos alle raser. Man kan se sykdommen hos tisper i forbindelse med løpetid, drektighet og laktasjon. Hos begge

kjønn kan lokal demodikose opptre under stress som f. eks. flytting. Denne formen har like god prognose som den juvenile formen (67).

Generaliserte form

Symptomer

Generalisert demodikose blir definert som følgende: fem eller flere områder med lokalisert demodikose, pododemodikose på minst to labber eller affeksjon av hele kroppen.

Denne sjukdommen kan være til stede som skvamøs form hvor man kan se alopeci og flassdannelse. Det er ikke kløe eller sekundærinfeksjon. Den andre formen er pyodemodikose som er karakterisert av sekundære bakterieinfeksjoner og hvor det dannes plaques, skorper og flass. Ved denne formen oppleves ofte lymfadenopati. Pyodemodikose kan være smertefullt og kan utvikle seg til sepsis (50).

Generell juvenil demodikose (hos opptil to år gamle hunder)

Siden de fleste hunder har *D. canis* som sin normale hudfauna, er spørsmålet hvorfor enkelte hunder utvikler demodikose og andre hunder ikke. Siden kulløsken vil bli eksponert for samme stamme av *D. canis* er det lite sannsynlig at det er ulik virulens mellom ulike stammer, da noen i kullet viser alvorlige symptomer på demodikose mens andre er symptomfri. Man tror heller ikke at det kan være generell immunosuppressjon, ettersom disse unge hundene ikke får andre infeksjoner oftere enn andre hunder. Det samme gjelder voksne hunder med neoplasier eller som går på immunosuppressiv behandling. De utvikler ikke alltid demodikose. Man tror derfor i stedet at det foreligger en arvelig *D. canis* spesifikk T-celledefekt. Når det er en alvorlig defekt har hunden generalisert demodikose, når det er en mindre uttalt defekt har hunden bare generalisert demodikose dersom det samtidig foreligger en annen immunosuppressiv sykdom / behandling. Hos valper kan denne immunosuppressive faktor være stress under oppveksten, men hos voksne hunder kreves det andre immunosuppressive faktorer (69).

Generell adult demodikose (hos hunder over to år gamle)

Generell voksen demodikose er ofte et resultat av andre bakenforliggende årsaker.

Sykdommen kan opptre etter administrasjon av immunosuppressivt virkende medikamenter som f. eks. glukokortikoider eller cytostatika (67).

Denne typen av demodikose opptrer spontant hos hunder som lider av ondartete tumorer som lymfosarkom, hemangiosarkom og adenokarsinom, ved endokrine forstyrrelser som diabetes mellitus eller hyperadrenokortisisme, hypothyroidisme, og ved noen leversykdommer. Dette synes også å skyldes immunosuppresjon (68,70).

Risikoen for å utvikle demodikose sekundært til disse sykdommer, eller sekundært til medikamentbruk, er veldig lav (71,72).

Predisponerte raser er blant andre WHWT og skotsk terrier. Man tror at predisponeringen er arvelig hos disse rasene (67).

Mueller et al. rapporterte at løpetiden kan være en utløsende faktor for utbrudd av demodikose (73). Holm fant ingen tilfeller som tyder på det (71).

I Holms undersøkelse av ulike raser med voksen generalisert demodikose, diagnostiserte man hos 25% av hundene forskjellige årsaker til immunosuppressjon, slik som behandling med glukokortikosteroider, maligne neoplasier, hypothyroidisme, hyperadrenokortisisme, kroniske hepatitt, kacheksi og kroniske infeksjoner (71).

I kontrast til Lemarie et al. fant Holm en minimal sammenheng mellom generalisert demodikose og hormonelle forstyrrelser (72). Blant 210 hunder med diagnosen hypothyroidisme på Blå Stjärnans Djursjukhus utviklet bare en hund generalisert demodikose. Blant 114 hunder med hyperadrenokortisisme utviklet også bare en hund demodikose, og ingen av de 240 registrerte diabetes mellitus pasientene utviklet demodikose (71).

I mer enn 50% av tilfellene med demodikose hos ulike raser finner man ingen disponerende sykdommer, men av og til kan demodikosen opptre opptil tolv måneder før man finner tegn til noen av de andre sykdommer. Derfor burde pasienter med bekreftet diagnose „demodikose“ undersøkes meget grundig (69). Om man finner grunnårsaken og behandler den, kan man, om man samtidig behandler demodikosen, unngå residiv (67).

Pododemodikose

Pododemodikose er en pododermatitt der midten finnes konsentrert på potene. En del av disse hundene har mer midt enn normalt også på resten av kroppen, men her kan huden være makroskopisk normal. Dette kalles også for generalisert demodikose. Pododemodikosen kan være et resultat av en generalisert demodikose der lesjonene er avhelet overalt utenom på potene (69).

En eller flere poter kan være involverte og symptomene kan være kraftig pruritus, hovne ødematøse hyperkeratotiske poter med follikulitt, furunkulose, erythem, seborré, sekundære bakterieinfeksjoner og alopesi (67).

WHWT er en av rasene som er predisponert for pododemodikose (67). Man tror at det finnes en genetisk komponent.

Diagnose

For å finne demodeksmidd er det viktig å foreta flere hudskrap på forskjellige steder på kroppen. Her er det viktig å skrape dypt nok, til man ser kapillære blødninger, og man må ta huden i et fold og „skvise“ den hardt for å få middene ut av hårsekkene (14,50). Ved områder som er vanskeligere å komme til (f. eks. mellom tærne) lønner det seg å nappe hår .

Behandling

Generell juvenil og voksen demodikose samt pododemodikose, og i noen sjeldne tilfeller den lokale demodikosen, skal behandles. I senere år har man brukt følgende medikamenter: amitraz, ivermektin, milbemycin oxim og moxidectin.

Amitraz er en alfa-adrenerg-agonist som ble registrert i de fleste land i de tidlige -80 årene. Amitraz er fremdeles førstevalget til de fleste veterinærer (71), blant annet i Norge, England, Tyskland og USA (74, personlig meddelelse av Bente Sævik).

Før av påbegynt behandling skal langhårete hunder klippes og sjamponeres (f. eks. en benzoylperoxidsjampo). Man må la virketiden være lang nok til at det trenger ned i og åpner hårsekkene. Etterpå tørkes hunden godt (67,74). Behandlingen blir gjennomført ved at dyret blir badet i oppløsningen eller ved å bruke den lokalt (71). Så skal det virke i ti minutter og

ikke skylles bort (67,75). Behandlingen regnes som avsluttet når man ikke lenger påviser demodeksmidd i to hudskrap med fire ukers mellomrom (67,69,74).

Behandlingseffekten av amitraz varierer veldig, fra 0 til 92% avhengig av pasientseleksjon, konsentrasjonen av løsningen, applikasjonsfrekvens, og forskjellige kriterier benyttet som definisjon av helbredelse og oppfølging. Bivirkninger som sedasjon, lethargi og ataksi ble observert spesielt hos mindre raser. Disse symptomene varer ofte bare i kort tid, ca. 24 timer (71,76). For å motvirke bivirkningene kan man bade hunden i varmt vann, tørke den og gi den atipamezole (Antisedan®) (76). Amitraz er toksisk for Chihuahua (67,74). Løsningen lukter vondt, og behandlingen tar lang tid. Det ble også registrert uheldige reaksjoner hos eier som svimmelhet og uvelhet, spesielt hvis behandlingen ble gjennomført i et dårlig luftet område (71). Preparatet kan ikke anvendes dersom eieren er diabetiker, siden det gir hyperglykemi. Det er også mistenkt å være kreftfremkallende (67,74).

Ivermektin er en fermentasjonsprodukt av *S. avermitilis*. Det fungerer som en GABA-agonist og er bare registrert til behandling mot dirofilariosis med en dosering med 6µg/kg peroralt en gang i måneden. Daglig oral dosering med 0,35 mg/kg ble brukt med en helbredelsesprosent på 30%, og en dosering på 0,6 mg/kg hadde en helbredelsesprosent på 50-83%. Ukentlig subkutan injeksjon av 0,4 mg/kg hadde en positiv behandlingseffekt på 25%. Det synes som at en høy oral dosering eller en hyppig parental behandling er nødvendig for positiv behandlingseffekt (71,75). For å motvirke bivirkninger må doseringen trappes opp gradvis. Behandlingen kontrolleres med skrap som ved amitrazbehandlingen, og det kan ta tre til ni måneder før avheling. Ivermektin må aldri gis til collieraser og collieblandinger (74).

Milbemycin oxim likner ivermektin med tanke på struktur. Det er en fermentasjonsprodukt av *Streptomyces hygroscopicus aureolacrimosus* med potent anthelmintisk, insektisid, og akarisid virkning. I de fleste land blir milbemycin oxim brukt til profylakse mot hjerteorm i doseringen 0,5 mg/kg en gang i måneden (75). Nye studier har vist at daglig administrasjon av milbemycin oxim hadde effekt ved behandlingen av generalisert demodikose (14,68,71,75,76). Dette byr på en mulighet til å bruke et registrert medikament, som man vet har veldig få bivirkninger og som er lett å bruke av eieren. Det kan brukes til alle raser, også collieraser, fra to ukers alder og også til oppdrettsdyr. Ingen bivirkninger ble observert ved en dosering som var fem ganger høyere enn produsentens anbefalte dosering (71).

Holm undersøkte virkningen av milbemycin oxim ved å behandle 99 hunder som ikke var behandlet for demodikose tidligere (71). 34 raser var representerte, med en overrepresentasjon av blant annet WHWT. 54 % hadde den juvenile formen og 46% den voksne formen. Behandlingen begynte i alderen 3 måneder til 14 år og den varte i 1 til 6 måneder (gjennomsnittlig 2,3 måneder) for hundene i begge grupper. Doseringen av milbemycin oxim var 0,5 – 1,6 mg/kg en gang daglig. 84% av hundene ble helbredet. 94% av disse var fri for midd etter tre måneder og behandling ble avsluttet (71).

Miller et al. sitt studie viste en helbredelsesprosent på 53% ved en dosering på 0,52 – 3,8 mg/kg (76).

Garfield & Reedy's undersøkelse viste en helbredelsesprosent på 19% ved bruk av 0,52 – 1,37 mg/kg og 42 % ved en dosering på 1,01-4,6 mg/kg. De fleste pasientene som ble inkludert i disse to studiene ble forsøkt behandlet med amitraz først uten effekt (14).

Behandlingen kontrolleres med skrap som ved amitrazbehandlingen og det kan ta tre til ni måneder før avheling (74).

Moxidectin er en fermentasjonsprodukt av *S. cyaneogriseus* og anvendes som hjerteormsprofylakse i mange land med en dosering på 3µg/kg peroralt. Dessuten finnes det en 1% vandig injeksjonsløsning for storfe som blir brukt med god effekt ved behandling av generalisert demodikose. Man har funnet en helbredelseeffekt på 89% ved en daglig oral administrasjon på 400µg/kg. Bivirkninger som lethargi, anorexi og skjelvinger kan opptre. Gjennomsnittlig behandlingstid har vært fem måneder. Kostnaden ved moxidectinbehandlingen er lik ivermectinbehandlingen, som er mye lavere enn ved milbemycin oxim behandlingen (75).

Ved alle typer av behandling av den primære demodikosen må det også sørges for et godt miljø og trivsel. Ved alvorlige sekundære hudinfeksjoner skal disse behandles i tillegg med antibiotika og / eller antimykotika (77).

Prognose

Den lokale juvenile demodikosen avheler spontant hos 90% av hundene.

Opp til 50% av tilfeller med juvenil generalisert demodikose kan avhele spontant etter noen måneder (78).

Eldre hunder med generalisert demodikose har en mer avventende prognose enn hunder med juvenil demodikose (71,76).

Jo lengre sykdomsforløpet er før man starter behandlingen, jo dårligere blir prognosen (71).

Sjansen for et positivt behandlingsresultat blir signifikant lavere når hunden har en alvorlig pododemodikose. Det er da dessuten vanlig med residiv, så for å unngå dette må man ofte behandle resten av hundens liv (67). Disse tilfellene viser ofte sekundær dyp pyodermi med uttalt fibrose (71).

Malassezia dermatitt

Årsaker

Malassezia pachydermatis (*Pityrosporum pachydermatis*, *Pityrosporum canis*, *M. canis*) er en lipofil, ikke-myceldannende saprofytisk gjærsopp som blir funnet på normal og forandret hud, i normale og forandrete øreganger, og i analsekker, rektum, og vagina hos normale tisper (80).

Forandringer i mikromiljøet på den overfladiske huden kan føre til en *Malassezia* proliferasjon i stratum corneum, slik som stor sebum- og cerumenproduksjon, akkumulasjon av fuktighet og senere forstyrrelser i den epidermale barrieren. Dette kan føre til at *Malassezia* blir en signifikant patogen. Andre predisponerende faktorer er allergiske og bakterielle hudsykdommer, seborré, hypothyroidisme, langvarige antibiotika behandlinger og behandlinger med glukokortikoider (77,79,80,81,82).

WHWT er muligens predisponert pga. en mangel på T-celle respons mot gjærsoppen (79,80). Mauldin antyder at hannhunder og steriliserte tisper kan være predisponerte (80).

Det er mulig at individer med atopi etter hvert kan utvikle IgE mot *Malassezia* antigener (30).

Kliniske symptomer

Det oppstår uspesifikke hudforandringer (erytem, papler, plaques, skorper, hudskade pga. sterk pruritus, alopesi, hyperpigmentering, harsk lukt), otitis externa som er vanskelig å behandle, residiverende analsekkbetennelse, pododermatitter, forandringer i hudfolder, ventralt på halsen, på innsiden av lårene, i axillene og perianalregionen (14,80).

Det er typisk med kløe som ikke blir bedre ved glukortikoidbehandling (14).

Dermatitten kommer ofte til syne om sommeren eller på årstider med høy luftfuktighet, som da samtidig gjerne er årstider med mye allergener (pollen, midd). Dermatitten avheles ofte i vintermånedene (14).

Omtrent 50% av hundene har allerede andre disponerende sykdommer som seborré, allergier eller bakterielle dermatitter (79). Årsaken til samtidig opptreden med atopi og fôrallergi kan være produksjon av IgE mot *Malassezia* allergen. Det er sannsynlig at gjærsoppen trenger inn i den på forhånd skadete huden og på denne måten forsterker symptomene av atopien (30).

Diagnose

Det finnes mange differensialdiagnoser til *Malassezia* dermatitt: atopi, fôrallergi, loppebitt-hypersensitivitet (ikke veldig aktuell i Norge), hudreaksjoner på medikamenter, stafylokokk follikulitt, demodikose, sarcoptosis, akantosis nigricans, seborré og epitheliotroft lymfom. Disse kan komplisere symptombildet ettersom de kan være den primære hudsykdommen, mens *Malassezia* er sekundær patogen (79).

Man påviser *Malassezia* oppformering cytologisk gjennom hudskrap, tapeavtrykk (flere ganger etter hverandre) eller direkte hudavtrykk på objektglass. Gjærsoppene sitter gjerne i nøster eller på overflaten til keratinocytter. I hudbiopsien finner man gjerne hyperplastiske, superfisielle, perivaskulære til interstitielle dermatitter med infiltrasjon av lymfocytter. I epidermis påvises det ofte spongiose, infiltrasjon av lymfocytter og parakeratotisk hyperkeratose. Mange gjærsoppceller sitter i keratinet på epidermisoverflaten og i infundibulum av hårfollikler. Nøytrofile granulocytter, mikroabscesser, pustler, og superfisiell follikulitt kan man ofte se når det samtidig er en sekundær bakteriell infeksjon til stede. Eosinofile epidermale mikroabscesser kan observeres hos dyr med allergi (80). Man kan se gjærsoppceller i biopsier ved mange dermatoser, hvor de ikke spiller noen rolle for patogenesen. Hvis det påvises gjærsopp i hårfollikler må man imidlertid alltid tenke på en oppformering av klinisk betydning (79,80,81,83,84).

Behandling

Man begynner ofte å behandle lokalt, og supplerer med systemisk behandling hvis den lokale behandlingen ikke har den ønsket effekt (personlig meddelelse av B. Sævik).

Den systemiske behandlingen som gir best resultat ved *Malassezia* dermatitt er oral ketokonazol (5 til 10 mg/kg hver 12. time). I løpet av den første behandlingsuken blir pruritus

redusert, og etter to til fire uker forsvinner hudlesjonene. Behandlingen skal fortsette i syv til ti dager etter at symptomene har forsvunnet (14,79).

Oral ketokonazol er ikke registrert for bruk til hund i noe land. I tillegg er det registrert bivirkninger som anoreksi, økte leverenzymmer og teratogen effekt (85). Guillot & Bensignor undersøkte om terbafin kunne være et mulig alternativ til ketokonazol. Terbafin er et nytt antifungalt medikament som inhiberer biosyntesen av ergosterol ved å interferere med enzymet squalene epoksidase (86). Den har ingen inhibitoreffekt på cytochrom P 450 system og er mer selektiv enn azole-derivater. Hos gnagere og hunder er det ikke funnet noen embryogen eller føtal toksitet eller teratogenitet. Ellers har terbafin vist lite interaksjoner i forhold til andre medikamenter (86).

Guillot & Bensignor sammenlignet virkningen av oral ketokonazol og terbafin på å redusere *Malassezia* organismer på huden til klinisk friske basset hound. Også basset hound har vist seg å være disponert for *Malassezia* infeksjon (79,87). De respektive gruppene fikk 10 mg/kg oral ketokonazole en gang per døgn sammen med fôr og 30 mg/kg terbafin oral sammen med fôr en gang per døgn. Man kunne ikke påvise noen signifikant forskjell i behandlingseffekt mellom disse medikamentene. Begge reduserte basisnivå av *Malassezia*-organismer. Videre studier bør undersøke virkningen av terbafin hos hunder med *Malassezia* dermatitt (88).

Behandling med oral itrakonazol (5 mg/kg hver døgn) ga også gode resultater (79).

Ketokonazole, sink pyrithion, klorheksidin, klorheksidin / mikonazol sjampoer er også effektiv. Konsentrasjonen av klorheksidin må være minst 1 %.

Bad og sjamponering må gjennomføres to til tre ganger i uken inntil symptomene forsvinner (79).

Lokal lesjoner med *Malassezia* kan behandles lokalt med nystatin, mikonazol, clotrimazol, enilikonazol, ketokonazol eller klorheksidin(14,79). Man kan også behandle lokale lesjoner med selenium sulfid daglig. I mer alvorlige eller generaliserte tilfeller kan man bruke disse sjampo to ganger ukentlig, og etter sjamponeringen behandle hunden med lime sulfur dip (79).

Siden underliggende sykdommer ofte kompliserer Malassezia dermatitt må disse behandles i tillegg. Hvis den predisponerende faktor ikke blir funnet eller ikke kan fjernes, er en langvarig behandling nødvendig. Dette kan være topikale behandlinger (f. eks. Malaseb® sjampo som inneholder klorheksidin og mikonazole) eller behandling en til to ganger ukentlig med oral ketokonazol (79).

På grunn av symbiosen mellom bakterier og Malassezia vil hudinfeksjonen ofte være en blandingsinfeksjon. Derfor må man ofte gi antibiotika parallelt med antimykotika (personlig meddelelse av B. Sævik).

Epidermal dysplasi og Malassezia infeksjon (Armadillo Westie Syndrom)

Epidermal dysplasi er en sjelden, arvelig (autosomal-resessiv) keratiniseringsforstyrrelse i epidermis, som først ble beskrevet av Scott & Miller i 1989 (14,83). Både tisper og hannhunder kan få sykdommen før ett års alder (14). I begynnelsen finner man erytem og pruritus på venrale kroppsdeler og ekstremiteter. Senere ser man alvorlige betennelsesaktige forandringer i huden, med hyperpigmentering, lichenifisering, seborré, og feit, smørelsesaktig, stinkende hud (14,89). I tillegg finner man en lymfadenopati (14). Ofte opptrer sekundærinfeksjoner med Malassezia og bakterier, og dels en ceruminøs otitt (14,89).

Histologisk finner man fokale proliferasjoner av epidermale og follikulære basalceller. Dette resulterer i tap av epidermal polaritet (83).

Disse forandringer ser man også ved infeksjoner med Malassezia (90). Mason & Stewart beskrev Malassezia dermatitt hos 21 hunder hvor man fant akkurat de samme karakteristiske histologiske forandringer som Scott & Miller fant i biopsier fra WHWT med epidermal dysplasi(67,83). Det forekommer at Malassezia-organismer ikke blir funnet histologisk i hudbiopsier, ettersom disse ligger i det superfisielle laget, og kan gå tapt under preparering (79).

Nett et al. diagnostiserte og behandlet to WHWT kullsøsken med pruritus, alopeci og lichenifisering (90). Malassezia-organismer og kokker ble påvist ved cytologi. Hudbiopsier viste epidermal dysplasi. Behandling med 2% mikonazol / klorheksidinsjampo og oral ketokonazol (5 mg/kg hver 12. time) og cloxacillin (25 mg/kg hver 8. time) ble satt i gang.

Etter seks ukers behandling forsvant hudinfeksjonen og håret vokste ut igjen, men hundene viste fremdeles moderat pruritus. Intradermal allergitestning viste positive reaksjoner på husstøvmidd, fôrmidd og Malassezia. Immunterapi ble startet opp og behandling med ketokonazol og cloxacillin ble avsluttet. Fire måneder senere ble det i hudbiopsier påvist en mild, superfisiell, perivaskulær dermatitt. Disse to sykdomstilfellene tyder til at epidermal dysplasi kan være en betennelses- eller overømfintlighetsreaksjon på Malassezia-infeksjon, eller et resultat av uttalt selvtraumatisering heller enn en medfødt keratiniseringsdefekt (90).

Terapi ved epidermal dysplasi er meget vanskelig, og prognosen er dermed dårlig. Sykdommen ender oftest med avlivning av pasienten. I et veldig tidlig stadium kan man forøke å behandle med glukokortikoider (Prednisolon 1-2 mg/kg daglig) (14).

Summary

Skin disease is common in the West Highland White Terrier (WHWT). The purpose of this study is to describe the most common skin diseases in this breed. Knowledge about what kind of diseases are most common in this breed can make it easier to make a correct diagnosis, but there is a possibility for variations in occurrence of the diseases in different countries. The clinical signs of different skin diseases might be very similar when they have reached the chronic phase, and several diseases can occur concurrently in the same dog. This can complicate diagnostic procedures.

In our review we describe the most common skin diseases in the WHWT.

Atopic dermatitis is one of those. To be able to make the correct diagnosis the history, clinical signs, elimination diets, blood tests, exclusion of differential diagnosis and the intradermal test are components of the diagnostic procedure. The treatment consists of several components, and hyposensibilisation may be of primary benefit.

Demodicosis is also very common. For diagnosis it is essential to perform deep enough skin scrapings and on several places at the body of the dog.

Treatment should be continued for a longer period and it is important to control for relapses.

The *Malassezia-pachydermatis*-dermatitis is a common diagnosis as well, where allergic reactions, long antibiotic- and glucocorticoid therapy may be concurrent disease factors.

The WHWT has several other skin diseases such as food hypersensitivity, staphylococcus infections and disorders of keratinisation, but they are not reviewed here. Most of the skin diseases are thought to have a genetic predisposition, but the exact mode of inheritance has not been established.

Referanser

- 1) Bigler B. Atopische Dermatitis (Inhalationsallergie) In: Niemand HG, Suter PF, Hg. Praktikum der Hundeklinik, 9. Auflage, Berlin: Parey 2001: 424.
- 2) Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol* 2002;13: 89-102.
- 3) Holm, B., *Dermatologi Hud* 1,2. Bayer AB, mars 2003: 123.
- 4) DeBoer DJ. Advances in allergic skin diseases. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscherner C, eds. *Advances in veterinary dermatology*, Vol.III Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998:147-67.
- 5) Wang LF, Lin JY, Hsieh KH, Lin RH. Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant Th2-like response with high IgE production in mice. *J Immunol* 1996; 156:4079-4082.
- 6) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Banasco M et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early- and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 612-21.
- 7) Willemse T. Atopic skin disease: a review and consideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract* 1986;27:771-8.
- 8) Scott DW Observations on canine atopy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1981;17:91-100.
- 9) Scott DW, Miller WH, Griffin CE. *Muller and Kirk's small animal dermatology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1995.
- 10) Reedy LM, Miller WH, Willemse T. *Allergic skin disease of dogs and cats*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1997:32-212.
- 11) Schwartzman RM. The Elisa as an aid to the diagnosis of canine atopic disease. *Vet Allergy Clin Immunol* 1995;3:81-90.
- 12) Scott DW, Miller WH, Griffin CE. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001: 574-601.
- 13) Racine BP, Marti E, Busato A, Weilenmann R, Lazary S, Griot-Wenk ME. Influence of sex and age on serum total immunoglobulin E concentration in beagles. *Am J Vet Res* 1999;60:93-7.
- 14) Garfield RA, Reedy LM. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor®) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Vet Dermatol* 1992; 3: 231-5.

- 15) Frank LA, McEntee MF. Demonstration and aeroallergen contact sensitivity in dogs. *Vet Allergy Clin Immunol* 1995;3:75-80.
- 16) Olivry T, Moore PE, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996;288:578-85.
- 17) Tapp T, Griffin C, Rosenkrantz W, Muse R, Boord M. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Therap* 2002;3:244-51.
- 18) Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L, Hammerberg B. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol* 2003;14: 181-7.
- 19) DeBoer DJ. Scientific Proceedings Veterinary Programme. BSAVA Congress 2003: 52-4.
- 20) Sævik BK, Thoresen SI. Hyposensibilisering som et behandlingsalternativ ved atopi hos hund. *Nor Vet Tidsskr* 1999:710-715.
- 21) Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glukokortikoid pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:317-22.
- 22) Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy and canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003;14:121-46.
- 23) Chalmers SA, Medleau L. An update on atopic dermatitis in dogs. *Vet Med* 1994;89:326-41.
- 24) Halliwell REW, Schwartzman RM. Atopic disease in the dog. *Vet Rec* 1971;89:209-14.
- 25) Kowalski ML, Jutel M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998;53:485-92.
- 26) Hites MJ, Kleinbeck ML, Loker JL, Lee KW. Effekt of immunotherapy on the serum concentration og allergen-specific IgG antibodies in dog sera. *Vet Immunol Immunopathol* 1989;22:39-51.
- 27) Müller RS, Bettenay SV. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis – a retrospective study. *Aust Vet Pract* 1996;26:128-32.
- 28) Sture GH, Halliwell REW, Thoday KL et al. Canine atopic disease: the prevalence of positive intradermal skin test at two sites in the north and south of Great Britain. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;44: 293-308.
- 29) Pucheu-Haston CM, Grier TJ, Esch RE, Bevier DE. Allergenic cross-reactivity in flea-reactive canine serum samples. *Am J Vet Res* 1996;57:1000-5.
- 30) Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic dogs. *Am J Vet Res*, 1998;59:836-41.

- 31) Willemse T. Hyposensitization in dogs with atopic dermatitis based on the results in vivo and in vitro (IgGd ELISA) diagnostic tests. *Vet Dermatol* 1994; 5:142.
- 32) Nuttall TJ. A retrospective survey of hyposensitization therapy. In: Kwochka KW, Willemse T, Von Tscharner C, eds. *Advances in veterinary dermatology, Vol. III.* Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996:507-8.
- 33) Scott KV, White SD, Rosychuk RAW. A retrospective study of hyposensitization in a flea-scarce environment. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD, eds. *Advances in veterinary dermatology, Vol.II.* Oxford:Pergamon Press, 1993:79-87.
- 34) Angarano DW, McDonald JM. Immunotherapy in canine atopy. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds. *Current veterinary therapy XI.* Philadelphia: Saunders, 1991:505-8.
- 35) Zur G, White SD, Ihrke PJ, Kass PH, Toebes N. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 169 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part II. Response to hyposensitization. *Vet Derm* 2002;13: 103-11.
- 36) Nesbitt GH. Canine allergic inhalant dermatitis. A review of 230 cases. *J AmVet Med Assoc* 1978;172:55-60.
- 37) Nuttall TJ, Thoday KL, van den Broek AHM, Jackson HA, Sture GH, Halliwell RE. Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy. *Vet Rec* 1998; 143:139-42.
- 38) Hill PB. *Small animal dermatology. A practical guide to the diagnosis and management of skin diseases in dogs and cats.* Butterworth-Heinemann 2002; 251-262.
- 39) Müller RS. Immunotherapy in 146 dogs with atopic dermatitis: A retrospective study. In: 11th Proceedings of the Annual Members' Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, Santa Fe, 1995
- 40) Willemse T, van den Brom WE, Rjinberk A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:1277-80.
- 41) Nesbitt GH, Kedan GS, Caciolo P. Canine atopy. Part II Management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1984;6:264-78.
- 42) Halliwell REW. Hyposensitization in the treatment of atopic dermatitis: A retrospective study. In: Kirk RW, ed. *Current Vet therapy VI.* Philadelphia: Saunders, 1977.
- 43) Rosser EJ. Aqueous hyposensitization in the treatment of canine atopic dermatitis: a retrospective study of 100 cases. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C., eds. *Advances in veterinary dermatology, Vol.III.* Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998:169-76.
- 44) Schoenherr WD, Roudebush P, Swecker WS. Use of fatty acids in inflammatory disease. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, eds. *Small animal clinical nutrition.* 4th ed. Topeka, Kan,: Mark Morris Institute, 2000: 910-914.

- 45) Nesbitt GH, Freeman LM, Hannah, SS. Effect of n-3 fatty acid ratio and dose on clinical manifestations, plasma fatty acids and inflammatory mediators in dogs with pruritus. *Vet Dermatol* 2003;14:67-74.
- 46) Paradis M, Scott DW, Giroux D. Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991;27:44-8.
- 47) Henfrey JI. Scientific Proceedings Veterinary Programme. BSAVA Congress 2003: 58-60.
- 48) Guaguere, E., Lasvergeres, F., Arfi, L. Efficacy of oral methylprednisolone in the symptomatic treatment of allergic dermatitis. 1996; 31: 171-5.
- 49) Ihrke PJ, Norton AL, Ling GV, Stannard AA. Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186:43-6.
- 50) Shipstone M. Generalised demodicosis in dogs, clinical perspective. *Aust Vet J* 2000; 78:240-2.
- 51) Rosenbaum M. Cyclosporine. *Derm Dialogue* (Newsletter of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology) 1999; Summer:5-7.
- 52) Matsuda S, Koyasu S. Mechanism of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47:119-25.
- 53) Ito F, Toyota N, Sakai H, Takahashi H, Tizuka H. FK 506 and cyclosporin A inhibit stem cell factor-dependent cell proliferation/survival, while inducing upregulation of c-kit expression in cells of mast-cell line MC/9. *Arch Dermatol Res* 1999;291:275-83.
- 54) Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR et al. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:389-99.
- 55) Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
- 56) Warbrick EV, Thomas AL, Williams CM. The effects of cyclosporin A, dexamethasone and journal immunomodulatory drugs on induced expression of IL-3,4 og 8 mRNA in a human mast cell line. *Toxicology* 1997;116:211-8.
- 57) Hossain M, Okubo Y, Sekiguchi M. Effects of various drugs (ketotifen, theophylline, FK506, cyclosporine-A, staurosporine and herbimycin-A on eosinophil viability. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:258.

- 58) Caproni M, D'Agata A, Cappelli G, Fabbri P. Modulation of serum eosinophil cationic protein levels by cyclosporin in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:336-7.
- 59) Lagente V, Carre C, Kyriacopoulos F, Boichot E, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Inhibitory effect of cyclosporin A on eosinophil infiltration in the guinea-pig lung induced by antigen, platelet-activating factor and leukotrien B4. *Europ Respir J* 1994;7:921-6.
- 60) Petzelbauer P, Wolff K. Effects of cyclosporin A on resident and passenger immune cells of normal human skin and UV-induced erythema reactions. *Br J Dermatol* 1992;127:560-5.
- 61) Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Sousa CA. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 2002;13:77-87.
- 62) Lennon TP, Yee GC, Kennedy MS. Monitoring of cyclosporine therapy with in vitro biological assays. *Transplantation* 1987;44:799-804.
- 63) Garcia G, Ferrer L, De Mora F. Inhibition of histamine release from dispersed canine skin mast cells by cyclosporin-A, rolipram and salbutamol, but not by dexamethson or sodium cromoglycate. *Vet Dermatol* 1998;9:81-6.
- 64) Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2003;14:11-22.
- 65) Eckert J, Kutzer E, Rommel M, Bürger H-J, Körting W. *Veterinärmedizinische Parasitologie*. 4. Auflage Berlin: Paul Parey, 1992:633.
- 66) Bigler B. Demodikose. Niemand HG, Suter P F, Hg. *Praktikum der Hundeklinik*, 9. Aufl., Berlin Parey 2001: 420.
- 67) Holm, B., *Dermatologi Hud* 1,2. Bayer AB, mars 2003:26-32.
- 68) Miller VH. Treatment of generalized demodicosis in dogs. In: Bonagura JD. *Kirk's current veterinary therapy XII. Small animal practice*, Philadelphia: Saunders. 1995: 625-28.
- 69) Scott DW, Miller WH, Griffin CE, eds. *Muller & Kirk's small animal dermatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders: 2001; 457-74.
- 70) Barriga OO, Al-Khalidi NW, Martin S. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 32: 37-46.
- 71) Holm, BR. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995 – 2000). *Vet Dermatol* 2003;14: 189-95.

- 72) Lemarie SL, Hosgood G, Foil CS. A retrospective study of juvenile- and adult-onset-generalized demodicosis in dogs (1986-91). *Vet Dermatol* 1996;7:3-10.
- 73) Mueller RS, Bettenay SV. Milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. *Aust Vet Pract* 1995;25:122-5.
- 74) Hill PB. *Small animal dermatology. A practical guide to the diagnosis and management of skin diseases in dogs and cats.* Butterworth-Heinemann 2002; 270-3.
- 75) Paradis, M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1999; 29:1425-36.
- 76) Miller WH, Scott DW, Wellington JR. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993;203: 1426-9.
- 77) Janthur M. Rassespezifische Hauterkrankungen beim West-Highland-White-Terrier. *Tierärztl Prax K* 1999; 27:325-30.
- 78) Scott DW, Farrow BRH, Schultz RD. Studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Vet Med Assoc* 1974; 10: 233-44.
- 79) Scott DW, Miller WH, Griffin CE, eds. *Muller & Kirk's small animal dermatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders: 2001; 351-7.
- 80) Mauldin EA, Scott DW, Miller WH, Smith CA. *Malassezia dermatitis in the dog: a retrospective histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990-95).* *Vet Dermatol* 1997;8:191-202.
- 81) Mason KV. Seborrheic dermatitis – the aetiology rediscovered. *Vet Dermatol News* 1992;14:6-12.
- 82) Mason KV. Cutaneous *Malassezia*. In: Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM, eds. *Current veterinary dermatology.* St.Louis: Mosby-Year Book, 1993: 44-8
- 83) Scott D, Miller W. Epidermal dysplasia and *Malassezia pachydermatis* infection in West Highland Terriers. *Vet Dermatol* 1989; 1: 25 – 36
- 84) Mobley D, Meyer DJ. A dermatitis associated with *Malassezia* in kennel dogs. *Vet Med* 1994; 89:520-3.
- 85) Hill PB, Moriello KA, Shaw SE. A review of systemic antifungal agents. *Vet Dermatol* 1995; 6: 59-66.
- 86) Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview: part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-33.
- 87) Mason K, Stewart L. Workshop report, I. *Malassezia* and Canine dermatitis. *Adv Vet Dermatol* 1993; 2: 399 – 402.

- 88) Guillot J, Bensignor E, Jankowski F, Seewald W, Chermette R, Steffan J. Comparative efficacies of oral ketoconazole and terbinafine for reducing *Malassezia* population sizes on the skin of Basset Hounds. *Vet Dermatol* 2003; 14: 153–7.
- 89) Bigler B. Epidermisdysplasi der West Highland Terrier. In: Niemand HG, Suter PF. *Praktikum der Hundeklinik*, 9. Aufl., Parey Berlin 2001: 440.
- 90) Nett CS, Reichler I, Grest P, Hauser B, Reusch CE. Epidermal dysplasia and *Malassezia* infection in two West Highland White Terrier siblings: an inherited skin disorder or reaction to severe *Malassezia* infection? *Vet Dermatol* 2001; 12, 285–90.

oversikt over de vanligste avvikende klinisk kjemiske funn i blod hos ildere med insulinom. Ulike forfattere opererer med ulike referanseverdier for glukosekonsentrasjonen i serum, fra 3,5 til 11,5 mmol/L.³⁶⁻³⁹ Variasjonen er stor, men en bør kunne mistenke insulinom ved verdier under 3,9 mmol/L etter faste.⁶ I de kasuistikkene der glukosekonsentrasjonen i serum er angitt, hadde alle insulinompasientene glukose under 3,3 mmol/L.^{15-20, 22, 25}

Hyperinsulinisme kan bekreftes ved insulinkonsentrasjoner over 273 pmol/L.³²

Insulinkonsentrasjonen hos insulinompasienter kan variere fra 57 til 12470 pmol/L, men de fleste har verdier mellom 280 og 1334 pmol/L.^{15-20, 22} Nyttien av å måle en insulin-glukose ratio og en korrigert insulin-glukose ratio synes å være begrenset hos ilder i motsetning til hos hund.^{40, 41} Dette kan skyldes at insulinverdiene kan være normale hos klinisk syke ildere.⁴²

Man kan få like mye informasjon ved å måle insulin og glukose samtidig etter faste.¹⁴

Resultatene av den klinisk kjemiske undersøkelsen er ellers stort sett normale. Ildere med insulinom kan ha høye serumkonsentrasjoner av leverenzymer, på grunn av leverpåkjenning eller levermetastaser.⁶

Siden insulinomer ikke kan visualiseres med ultralyd eller røntgen har vi liten nytte av disse teknikkene i diagnostikken.¹³

5.10. Differensialdiagnoser

Differensialdiagnosene blir klassifisert etter årsaker. Vi bruker samme fremgangsmåte som under diagnostiseringen.

1) Bekreft hypoglykemi:

- De kliniske funnene kan være tilsvarende dem en finner ved insulinom, men det foreligger ingen hypoglykemi. Tabell 3 viser differensialdiagnostiske funn ved andre lidelser med tilsvarende kliniske funn som ved insulinom, men som ikke gir hypoglykemi.

2) Ved hypoglykemi, bekreft at hypoglykemien skyldes hyperinsulinisme:

- Enkelte andre lidelser kan gi hypoglykemi uten at hypoglykemien skyldes hyperinsulinisme.

Man må imidlertid være klar over at feilkilder ved prøvetaking, håndtering og analysering av blod forekommer.³⁵ Aktuelle lidelser vil bli listet opp nedenfor:

- ◆ Alvorlige neoplasitilfeller.^{21, 35}
- ◆ Primære eller sekundære leverlidelser.^{21, 34, 35, 43}
- ◆ Fremmedlegemer.³⁴
- ◆ Infeksjoner.³⁴
- ◆ Sepsis.^{21, 35, 43}
- ◆ Drekthetsintoksikasjon.²¹
- ◆ Anoreksi.^{21, 34, 35}
- ◆ Malabsorpsjon.²¹
- ◆ Hjertelidelser.⁴³
- ◆ Hypoadrenokortisisme.^{21, 35}
- ◆ Nyresvikt.⁴³

3) Ved hyperinsulinisme, bekreft at hyperinsulinismen skyldes insulinom:

- Andre årsaker til hyperinsulinisme kan være:

- ◆ Overdosering av insulin ved diabetes mellitus.⁴³
- ◆ Ekstrapankreatiske nydannelser kan produsere insulinanaloger og senke blodsukkeret.⁴³
- ◆ Forgiftninger med stoffer som stimulerer β -cellene til insulinsekresjon, for eksempel sulfonylurea.⁴³

4) Utelukk andre patologiske tilstander i pankreas:

- Adenokarsinom i den eksokrine delen av pankreas er langt mer sjelden og ble første gang

dokumentert i 1965.⁴ Blant histopatologisk verifiserte nydannelser hos 301 ildere, var 114 insulinomer. Til sammenlikning var det bare to adenokarsinomer utgått fra eksokrine pankreas. Slike nydannelser angis til gjengjeld å være mye mer aggressive enn insulinomer, da de ofte vokser invasivt og metastaserer.³

5.11. Flere lidelser samtidig

Det er ikke uvanlig å diagnostisere to eller flere lidelser samtidig hos en ilder. I studiet av multiple nydannelser (N = 301) ble insulinom beskrevet sammen med både binyrebarksykdom (46 tilfeller), lymfosarkom (8 tilfeller), mastcelletumor (4 tilfeller), prostatakarsinom (1 tilfelle) og hemangiom (1 tilfelle).³ I de foreliggende kasuistikkene er insulinom beskrevet sammen med binyrebarksykdom, lymfosarkom, kardiomyopati og splenomegali gjentatte ganger. Andre lidelser forekommer også samtidig med insulinom.^{15, 20-22, 24} For enkelte av svulstene kan det være tilfeldige funn, men for dem som opptrer hyppig sammen, er det grunn til å anta at det kan være felles utløsende årsaksfaktorer. Slik årsaksforskning er ikke publisert.

5.12. Terapi

Målet med behandlingen av insulinompasienter er å normalisere blodsukkeret. Dette kan oppnås ved kirurgi, medisinsk behandling eller en kombinasjon av disse. Valg av behandlingsmetode er avhengig av ilderens alder, kliniske historie og av eierens ønsker og økonomiske forutsetninger. Behandlingen av en hypoglykemisk krise blir beskrevet senere (s. 16).

Medisinsk behandling kan kontrollere de kliniske symptomene på hypoglykemi, uten å stoppe insulinomets progresjon. Medisinsk behandling anbefales til eldre ildere med tentativ diagnose insulinom og til ildere med andre samtidige lidelser som vanskeliggjør gjennomføringen av et kirurgisk inngrep. Aktuelle preparater er glukokortikoider (Prednison[®])

/ Prednisolon[®]) og Diazoxide (Proglykem[®]), enten hver for seg eller i kombinasjon. Fôringen må også korrigeres. Er ilderen yngre enn seks år eller lider av insulinom og binyrebarksykdom samtidig, bør imidlertid kirurgi anbefales.⁶

Eieren av en ilder med insulinom bør få en forklaring på sammenhengen mellom insulin og glukose og hvilke kliniske funn en kan forvente ved hypoglykemi. Ilderen bør fôres ofte og regelmessig med et fôr rikt på animalsk protein og fett. Eieren bør prøve å få ilderen til å spise etter aktivitet og påkjenning. Enkle sukkerforbindelser bør unngås i den daglige kosten og forbeholdes hypoglykemiske kriser.³²

Hypoglykemiske episoder kan behandles av eier med sirup, honning eller druesukker. Munnslimhinnen kan smøres med honning eller sirup ved hjelp av en Q-tip. Ilderen bør deretter fôres med et proteinholdig fôr så snart den er i stand til å spise selv.³² Ildere som ikke responderer må behandles med langsom intravenøs glukoseløsning.⁶

Komatøse dyr eller dyr med kramper bør få væskebehandling, kortikosteroider og kontinuerlig glukoseinfusjon. De bør overvåkes i ett til to døgn. Noen ganger kan diazepam være nødvendig for å stilne krampene. Når ilderen kvikner til får den igjen sin diett og medisinske behandling.⁶

Glukokortikoider stabiliserer blodsukkeret ved å stimulere leverens glukoneogenese og hemme glukoseopptaket i perifere vev.⁴⁴ Behandlingen kan startes med 0,5-1 mg/kg prednison / prednisolon daglig, fordelt på to like store doser gitt peroralt med tolv timers mellomrom. Dosen kan gradvis økes til 4 mg/kg daglig ved behov. Noen pasienter kan klare seg med glukokortikoider og hyppig fôring i måneder. Det ser ut til at ildere tåler behandlingen bra.³²

Dersom glukokortikoider ikke lenger hindrer utviklingen av kliniske tegn på hypoglykemi, kan diazoxide forsøkes.³² Diazoxide er et ikke-diuretisk benzotiadiazin-derivat med antihypertensiv og hyperglykemisk effekt. Diazoxide inhiberer insulinsekresjonen fra

pankreas og øker leverens glukoseutbytte. Det ser ikke ut til å hemme insulinsyntesen eller nydannelsens progresjon. En annen hyperglykemisk effekt oppnås ved at diazoxide stimulerer det β -adrenerge systemet, frigjør adrenalin og hemmer cellenes glukoseopptak.⁴⁵ Anbefalt dosering er 10 mg/kg daglig, fordelt på to til tre doser gitt med åtte til tolv timers mellomrom. Dosen kan gradvis økes til 60 mg/kg daglig. Når diazoxide kombineres med prednison, kan den daglige dosen av prednison senkes til 2 mg/kg. Ilderen må fortsatt føres hyppig.³²

En lang rekke stoffer har vært forsøkt i insulinombehandling av mennesker med vekslende suksess. Enkelte er også forsøkt brukt til hund. De er foreløpig ikke dokumentert for bruk til ilder, men nevnes, da de kan utgjøre mulige behandlingsalternativer for fremtiden (Se Vedlegg 1).

Ved **kirurgisk behandling** er målet å redusere omfanget av det nydannede vevet. Diagnosen insulinom stilles sikkert først etter eksplorativ laparotomi, eventuelt obduksjon, og histopatologisk undersøkelse av unormalt vev fra pankreas. Adkomsten til bukhulen skjer via et midtlinjesnitt. Insulinomene foreligger som enkle eller multiple knuter i pankreas. Da de kan være vanskelige å oppdage, er det nødvendig å palpere pankreas forsiktig. Enten fjernes enkelttumorer eller det utføres partiell pankreasektomi, avhengig av antall knuter og nydannelsens utbredelse. Bukorganene må undersøkes nøye, med tanke på samtidig forekommende lidelser og metastaser. Biopsi av eller fjerning av mistenkte områder kan være aktuelt. Insulinkonsentrasjonen er vanligvis forhøyet et til to døgn etter operasjonen. Operasjonen reduserer omfanget av nydannelsen, men er sjelden kurativ. Vanligvis har tumorvevet allerede spredt seg, slik at ikke alt neoplastisk vev kan fjernes ved kirurgi. Kirurgien bidrar imidlertid til at medisinsk behandling kan utsettes.⁴⁶ Postoperative komplikasjoner som pankreatitt, hyperglykemi uten glukosuri, diabetes mellitus og

hypoglykemi kan oppstå.¹⁴ Både postoperativ pankreatitt og diabetes mellitus er sjelden hos ildere.¹³

5.13. Patologi og histopatologi

Insulinomene kan forekomme i alle deler av pankreas. I litteraturen er det oftest rapportert insulinomer i venstre del. Multiple tumorer ser ut til å være regelen. Tabell 4 og Tabell 5 viser henholdsvis lokalisasjon av insulinomer i pankreas og forekomst av enkle og multiple insulinomer.

Insulinomene kan histologisk karakteriseres som hyperplasi, adenom, karsinom eller kombinasjoner av disse. Karsinom ser ut til å forekomme hyppigst. Av 57 undersøkte tilfeller av insulinom hos ilder fra 1986 til 1994, ble 34 (60 %) av disse klassifisert som karsinomer, 22 som en kombinasjon av karsinom og adenom eller hyperplasi. En ilder hadde kun adenom. I undersøkelsen ble hyperplasi definert som en forstørrelse av celleøyene uten kompresjon av eller invasjon i omgivende parenkym. De hyperplastiske cellene var veldifferensierte med få mitoser. Adenomet ble klassifisert som symmetrisk forstørrelse med kompresjon av, men uten invasjon i lokalt parenkym. Cellene var velordnede, veldifferensierte, og med få mitoser. Karsinomet ble karakterisert av en asymmetrisk forstørrelse av celleøyene med kompresjon av lokalt parenkym, lokal invasjon eller innvekst i lokale lymfeknuter eller fettvev. Det var vanligvis færre enn to mitoser per synsfelt ved 400 x forstørrelse.²²

Til tross for at de fleste insulinomene klassifiseres som karsinomer, foreligger det sparsomt med informasjon om tradisjonell malign optreden i form av metastaser i kasuistikkene. Det er riktignok rapportert om enkelte metastaser til lever, lymfeknuter og milt.^{19-22, 24} Av 114 histopatologisk verifiserte insulinomer ble det funnet åtte (7 %) levermetastaser. To insulinomer hadde metastasert til lokale lymfeknuter og mesenteriet.³

5.14. Prognose

Prognosen for ildere med insulinom er avhengig av ilderens alder, hvorvidt sykdommen har metastasert og hvilken behandlingsmetode som er valgt. Eierne må gjøre oppmerksom på at ilderen har en kronisk, fatal lidelse, som ikke kan helbredes, men som midlertidig kan holdes i sjakk.⁴² I en undersøkelse ble sykdomsfrie perioder og overlevelsestid vurdert hos 66 ildere med ulike behandlingsstrategier.²⁴ Resultatene er sammenfattet i Tabell 6. Selv om det er stor forskjell i klinisk respons etter medisinsk og kirurgisk behandling og tilsynelatende bedre overlevelse etter kirurgi, kan vi ikke konkludere med at kirurgisk behandling er best. Behandlingsmetodene ble ikke applisert på en randomisert måte til de syke dyrene. I andre undersøkelser har man ikke funnet signifikante forskjeller mellom ulike behandlingsformer, men resultatene peker likevel i samme retning.²⁰⁻²²

Symptomene kommer tilbake uansett hvilket behandlingsopplegg som gjennomføres. Kirurgisk reduksjon av insulinomet vil sannsynligvis kunne øke både de sykdomsfrie periodene og ilderens livslengde. Derfor vurderes nodulektomi og partiell pankreasektomi (fjerning av 25-50 % av pankreas) som det beste alternativet for unge, ellers friske dyr og dyr med andre nydannelser som bør fjernes kirurgisk. Ildere med insulinom bør undersøkes jevnlig og glukosekonsentrasjonen i blodet kontrolleres.²⁴

6. Binyrebarksykdom hos ilder

6.1. Definisjon

Binyrebarksykdom hos ilder er en form for hyperadrenokortisisme som skyldes hormonproduserende nydannelser i binyrene. Vi har valgt å benytte binyrebarksykdom som en samlebetegnelse på hyperplasi, adenom og karsinom i binyrebarken.

6.2. Forekomst

Binyrebarksykdom ble rapportert for første gang hos ilder i 1965.⁴ Fram til 1989 var sykdommen kun beskrevet hos to ildere holdt som kjæledyr.^{47, 48} Nå virker lidelsen relativt vanlig forekommende hos ildere i USA, noe følgende eksempler kan illustrere: Neuwirth og medarbeidere undersøkte 51 binyrer fra 26 voksne ildere uten kliniske tegn på sykdom. De fant hyperplasi i 23 og adenokarsinom i en av kjertlene. Tjuesju binyrer var normale.⁴⁹ I en undersøkelse av 301 ildere med histopatologisk bekreftede nydannelser, forekom binyrebarktumor hos 97.³

Sykdommen opptrer vanligvis hos middelaldrende til eldre dyr, men kan sees fra to til sju år.⁵⁰ De fleste pasientene er hunnildere.⁶ Majoriteten av disse er ovariohysterektomerte.^{9, 51} Figur 1 viser kjønnsfordelingen av ildere med binyrebarksykdom.

6.3. Binyrens anatomi

6.3.1. Makroskopisk

Binyrene hos ilder ligger innkapslet i fett like ved kраниomediale grense av henholdsvis høyre og venstre nyre. Venstre binyre ligger vanligvis nær venstre side av aorta, kaudalt for *A. mesenterica cranialis* og kranialt for *A. renalis sinister*. Den er oval og omtrent seks til åtte millimeter lang. Høyre binyre ligger noe lenger kranialt, nær høyre side av aorta, omtrent der

A. mesenterica cranialis går ut. Binyren ligger lateralt for og i tett kontakt med *V. cava caudalis*. Høyre binyre er noe lenger enn den venstre, mellom åtte og elleve millimeter.

Binyrene har en rik, men svært variert blodforsyning. Venstre har fra to til fire hovedarterier som går ut fra *A. renalis sinister* og aorta. Høyre har fra tre til fem blodkar som går ut fra *A. renalis dexter* og aorta.⁵²

6.3.2. Mikroskopisk

Binyrene er omgitt av tykke bindevevskapsler. Bindevevstrabekler med blodkar strekker seg fra kapselen og ned i kjertelparenkymet. Binyrene er delt inn i *cortex* og *medulla*. *Cortex* deles inn i tre hovedsoner, *zona glomerulosa*, *Z. fasciculata* og *Z. reticularis*. Mellom disse sonene finnes *Z. intermedia* og *Z. juxtamedullaris*. *Z. glomerulosa* ligger ytterst mot kapselen, er alltid velutviklet, og består av noe avflatede celler med runde kjerner. Cellene går sammen i rekker som danner bueganger. *Z. fasciculata* bygges opp av en ytre og en indre del. Den ytre delen består av store celler med vakuolisert cytoplasma. Disse er arrangert i søyler som strekker seg ned i marginen. Mellom søylene går blodkar og bindevevstrabekler. Cellene i den indre del av denne sonen er mindre og mørkere og har et mer ujevnt arrangement. *Z. reticularis* dannes av relativt små celler som er arrangert i irregulære mønstre. Mellom disse ligger prominente store, tynnveggede blodkar. I *medulla* finnes store lyse celler med kornet cytoplasma som omgir en stor rund kjerne. Cellene er avlange og ligger i doble rekker eller øyer mellom kapillærer og tynnveggede sinusoider. Grupper av store ganglieceller ligger enten i *medulla* eller på grensen mellom *cortex* og *medulla*.⁵²

6.4. Binyrens fysiologi

Cellene i binyrebarken produserer kortikosteroider. I ytterste lag, *Z. glomerulosa*, produseres mineralokortikoider, hovedsaklig aldosteron. Glukokortikoider produseres i *Z. fasciculata*. Det viktigste glukokortikoidet er kortisol. Kortisol har mange effekter i organismen: Det fører til

økt glukosekonsentrasjon i blodet, det er et stresshormon, det har veksthemmende effekt, antiinflammatorisk virkning og er immunsuppressivt. Fra cellene i *Z. reticularis* blir det dannet kjønnshormoner. Cellene i binyremargen produserer katekolaminer, hovedsaklig adrenalin og noradrenalin, men også små mengder dopamin. Dette er stresshormoner som gjør organismen i stand til å møte fysiske og psykiske påkjenninger.⁵³

6.5. Patogenese

Størsteparten av kjønnshormonene som skilles ut av binyrebarken er androgener. Progesteroner produseres også i binyrebarken, men disse er forgjengere for androgener, og kun små mengder skilles ut i sirkulasjonen. Androgenene er substrater for testosteron og østrogen som hovedsaklig produseres i perifere vev, kun små mengder skilles ut fra binyrebarken.⁵¹

Nydannelser eller hyperplasier i binyrene kan føre til økte nivåer av alle typer steroidhormoner; glukokortikoider, mineralokortikoider eller kjønnshormoner. Hos hund, katt og menneske med hyperadrenokortisisme skyldes de kliniske manifestasjonene primært økte kortisolverdier. Binyrebarksykdom hos ilder ytrer seg annerledes enn dette. Ildere har ikke økte kortisolverdier og heller ikke de kliniske tegn man forbinder med dette.⁵¹ Av 39 ildere som ble operert for binyrebarksvulst, hadde ingen atrofi av den kontralaterale kjertel. Det var heller ingen som hadde forhøyede kortisolverdier i plasma før operasjon eller lave kortisolverdier etter operasjon.⁹

I et studium av ildere med binyrebarksykdom ble plasmakonsentrasjonen av ulike steroider målt. Androstendion, 17-hydroksyprogesteron og østradiol var de hormonene som hyppigst ble funnet i økte konsentrasjoner. Tjueto av tjuetre ildere hadde økte blodkonsentrasjoner av minst et av disse hormonene. Fem av ilderne hadde økte verdier av alle tre hormoner. Etter operasjon sank kjønnshormonnivåene og kliniske manifestasjoner

gikk tilbake. Det er derfor trolig at binyrebarksykdom hos ilder skyldes økte nivåer av kjønnshormoner, og at det er dette som forårsaker de kliniske symptomene. Både androgener og østrogener kan bidra til kliniske tegn som blir assosiert med binyrebarksykdom hos ilder. Androgenoverskudd kan føre til bilateralt symmetrisk håravfall. Androgener forsinker igangsettingen av hårfolliklenes anagene fase (vekstfasen). Høye østrogennivåer kan også bidra til alopeci og forstørret vulva hos hunner.⁵¹

6.6. Anamnese

Den vanligste årsaken til at eieren oppsøker veterinær, er at ilderen har fått progressivt bilateralt symmetrisk håravfall.⁵⁴ En del ildere klør seg.⁹ Kastrerte hunner har ofte forstørret vulva og kan ha mukøs utflod.^{6, 54} Hannildere kan ha urineringsvansker.⁵⁴

6.7. Kliniske funn

I Tabell 7 gis en oversikt over de vanligste kliniske funn ved binyrebarksykdom hos ilder. Alopeci er det vanligste symptomet og kan sees hos opptil 90 %. Håravfallet begynner vanligvis om våren og kan progrediere til ilderen er helt eller delvis hårløs. Det hender at hårveksten kommer tilbake om høsten, men neste vår vil som regel alopesien residivere. Dette kan gjenta seg over to til tre år, men til slutt vil ikke pelsen komme tilbake. Typisk er symmetrisk håravfall som begynner på halen og sprer seg framover langs sidene, på ryggen og under buken. Inntil en tredjedel av ilderne klør seg, oftest har disse samtidig alopeci, men i sjeldnere tilfeller kan kløen være eneste kliniske tegn. Kløen manifesterer seg oftest på ryggen, mellom skulderbladene.⁶

Vulva kan være markert forstørret hos over 70 % av hunnilderne, i tillegg kan mukøs utflod fra vulva, eventuelt også vaginitt forekomme.⁶

Hyperplastiske og / eller cystiske forandringer i prostata kan føre til forsnævret urinrør. Dette kan gi urineringsproblemer hos hannildere.^{6, 13, 55} Prostataforandringene kan skyldes

vekst av hormonfølsomme celler som reagerer på høye steroidhormonnivåer.⁵⁵ Hannildere kan også vise seksuell atferd selv om de er kasterte. De kan virke aggressive.⁵⁶

Enkelte ildere med binyrebarksykdom er nedstemte.⁵⁶ Man kan registrere polyuri og polydipsi hos noen.⁹

Ved bukpalpasjon kan man kjenne forstørrede binyrer. Det er lettest å kjenne den venstre, fordi den ligger lengst kaudalt i bukhulen. Den høyre ligger bak en leverlapp og kan være vanskelig å palpere.^{6, 54}

6.8. Diagnostisering

Diagnosen binyrebarksykdom baseres på anamnese, kliniske funn og ulike diagnostiske undersøkelser og bekreftes ved laparotomi og histopatologisk undersøkelse av svulstvevet.^{6, 57}

Ultralyd av bukhulen er nyttig for å diagnostisere forstørrede binyrer, og også for å diagnostisere eventuelle andre lidelser som foreligger samtidig.⁶ Det er relativt enkelt å lokalisere binyrene hos ilder, ved nyrens kraniale pol og *V. cava caudalis*.^{58, 59} Kjertlene er hypoekogene i forhold til det omgivende fettvevet.⁶⁰ Det er viktig å undersøke *V. cava caudalis* nøye for å kunne si noe om prognosen ved operasjon. Binyrevev kan vokse inn i karlumen eller i vevet rundt venen.⁵⁸ Røntgenfotografering er uegnet som diagnostikum.⁶ Både datatomografi og magnetresonans avbildning (MRI) kan vise forandring i binyrene, men er lite brukt i praksis.⁵⁴

Plasmaundersøkelser vil ofte vise økte verdier av ulike kjønnshormoner, mens kortisolkonsentrasjon, klinisk kjemi og hematologi som regel er normalt (Tabell 8). Det er spesielt østradiol, 17-hydroksyprogesteron og androstendion, som er forhøyet.⁵¹

ACTH-stimuleringstest har vist seg å ha liten verdi ved diagnostisering av binyrebarksykdom hos ilder i motsetning til hos hund.⁹ Også deksametason-suppresjonstest og urin kortisol-kreatinin ratio er av begrenset verdi.⁶

6.9. Differensialdiagnoser

Forstørret vulva sees hos hunnildere med hyperøstrogenisme. Lidelsen kan forekomme hos hunnildere med intakte ovarier og hos ufullstendig kastrerte hunner.⁶ Hvis disse ikke blir paret i løpet av paringssesongen, vil de kunne forbli i permanent brunst. De kan da utvikle anemi og panleukopeni på grunn av østrogenets toksiske virkning på benmargen hos ilder. Kliniske funn vil være bilateralt symmetrisk håravfall, forstørret vulva, bleke slimhinner, blødninger, nedsatt matlyst, depresjon og vekttap.⁶¹ I en undersøkelse av 28 brunstige hunnildere som ikke ble paret i løpet av paringssesongen, utviklet om lag 50 % aplastisk anemi. Alle ilderne i undersøkelsen hadde imidlertid en viss grad av benmargshypoplasi.⁶² Tidligere var dette den vanligste endokrine lidelsen hos ildere i USA, men dette har endret seg, i og med at de fleste ilderne nå blir kastrerte.³² For å skille denne lidelsen fra binyrebarksykdom, kan man administrere 50 til 200 IU av humant choriongonadotropin eller 20 µg GnRH intramuskulært eller subkutant to ganger med ti til fjorten dagers mellomrom. Hormonbehandlingen induserer ovulasjon og fører til at hunnen går ut av brunst i løpet av 20 til 25 dager. Hvis symptomene skyldes forlenget brunst med hyperøstrogenisme, vil hunnen utvikle falsk drektighet og hevelsen i vulva vil gå ned.^{2,6} En annen måte å skille disse to lidelsene er å måle plasmakonsentrasjonen av steroidhormoner, men hvis kun østrogennivået er forhøyet kan begge tilstander være tilstede. Ved ultralydundersøkelse vil ikke binyrene være forstørret ved hyperøstrogenisme, men endelig diagnose får man fortrinnsvis ved laparotomi.⁶ Forstørret vulva ser man også ved normal brunst hos hunnildere.⁶³

Det er mange årsaker til alopeci hos ilder. Bilateralt symmetrisk håravfall i avlssesongen er relativt vanlig hos hunnildere, men kan også observeres hos hannildere. Avlssesongen er fra mars til slutten av august. Hårveksten kommer spontant tilbake om høsten. Sesongmessig alopeci på halen er observert hos noen ildere på våren og forsommeren. Hårveksten kommer

som oftest tilbake innen noen få uker. Biotinmangel kan forårsake symmetrisk håravfall hos ildere fôret på diett med mer enn ti prosent rå egg. Dette skyldes enzymet avidin som finnes i eggehviten.⁶¹ Avidin hemmer absorpsjonen av biotin.⁶⁴ Telogen defluksjon er registrert hos ilder. Store påkjenninger kan føre til at veksten i anagene hårfollikler stopper opp, og mange hårfollikler synkroniseres i telogen fase. Etter to til tre måneder felles disse hårene, i det en ny hårfollikkelsyklus begynner.⁶¹ Mastcelletumor er angitt å kunne gi bilateralt symmetrisk håravfall, men det kan også gi lokalisert, asymmetrisk håravfall. Ektoparasittangrep og dermatofytose kan føre til lokalt håravfall. Ved disse lidelsene kan man i tillegg observere kløe. Det samme gjelder for bakterielle og allergiske dermatitter. For å stille en korrekt diagnose er det viktig å foreta en grundig klinisk undersøkelse og undersøke hud og hårlag nøye hos ilder med alopeci og / eller kløe.⁶³

Polyuri / polydipsi kan i enkelte tilfeller sees ved binyrebarksykdom hos ilder. Dette kan også være tilstede ved kronisk nyreinsuffisiens eller hyperglykemi.⁶³

Urinobstruksjon som kan observeres hos hannildere med denne lidelsen, sees også ved prostataneoplasi, ved urinstein og ved neoplasi i blæra.⁶³

6.10. Flere lidelser samtidig

Både binyrebarksykdom og insulinom er relativt vanlig forekommende sykdommer hos eldre ildere, og det er ikke uvanlig at lidelsene opptrer samtidig. I en undersøkelse av 94 ildere med binyrebarksykdom, hadde 87 % splenomegali, 27 % insulinom, 10 % kardiomyopati, 2 % hårball i magesekken, mens 1 % hadde henholdsvis lymfosarkom, aplastisk anemi, gallecyster og nyresvikt i tillegg til primærlidelsen.⁵⁶ Stumppyometra og cystisk endometriehyperplasi kan også forekomme. Dette kan ha sammenheng med høye østrogenkonsentrasjoner.⁶⁵

6.11. Terapi

Ut fra patogenesen ved binyrebarksykdom hos ilder, kan man tenke seg to prinsipielt ulike måter å angripe sykdommen på. Man kan enten fjerne kilden for kjønnshormonproduksjonen eller blokkere effekten av steroidhormonene på målorganene.

6.11.1. Fjerne kilden

Man kan angripe kilden kirurgisk eller medikamentelt. **Kirurgisk fjerning** av binyren(e) anbefales.⁶⁶ Man kan foreta eksplorativ laparotomi ved å gå inn ventralt i midtlinjen i buken eller parakostalt i flanken. Ved midtlinjelaparotomi får man bedre oversikt over bukhulen, slik at man kan undersøke begge binyrene og se etter metastaser.⁶⁵ Begge binyrene må undersøkes nøye for tegn til patologisk forandring. Dessuten bør man undersøke lymfeknuter, lever, pankreas, nyrer og milt for tegn til spredning eller annen sykdom.^{6, 54} Hvis bare den ene binyren er affisert, fjernes denne fullstendig. Hvis begge er affisert, bør den ene fjernes fullstendig, mens man foretar delvis fjerning av den andre.⁶ Det er lettest å ta ut den venstre binyren. Den høyre kan være svært vanskelig å fjerne fullstendig, fordi den ligger i så tett kontakt med *vena cava caudalis*.⁶⁶ Det er vanligvis ikke nødvendig å gi kortikosteroider postoperativt, dersom ikke ilderen virker nedstemt eller man har foretatt en bilateral adrenalectomi. I disse tilfellene kan man gi en injeksjon med natriumdeksametason-fosfat, 4 mg per kg intravenøst.⁶

Medisinsk behandling er ikke førstevalg ved binyrebarksykdom. Det kan imidlertid være aktuelt for eldre, påkjente ildere, og for ildere med bilateral binyrebarksykdom der det ikke er mulig å fjerne alt sykt vev. Dessuten er det et alternativ hvis eierne har økonomiske eller etiske motforestillinger.⁶ Det mest aktuelle virkestoffet er mitotane / o,p'-DDD (Lysodren[®]).³² Medikamentet virker cytotoxisk på binyrene og fører til progressiv nekrose av *Z. fasciculata* og *Z. reticularis*.⁶⁷ Behandlingen er usikker, men har vært effektiv i noen

tilfeller. Doseringen er 50 mg av o,p'-DDD peroralt daglig i en uke, deretter 50 mg hver tredje dag inntil kliniske tegn har opphørt.³² Imidlertid vil de kliniske manifestasjonene ofte komme igjen når man avslutter medisineren. Eldere med samtidig insulinom kan utvikle alvorlig hypoglykemi etter flere dagers behandling på grunn av reduserte kortisolnivåer. Dette kan også skje hos ildere som ikke har vist tegn på hypoglykemi tidligere, og det er viktig å informere eierne om hvordan de skal takle en hypoglykemisk episode (s. 16).⁶

Mitotanebehandling er mest effektiv ved hypofyseavhengig hyperadrenokortisisme hos hund. Denne formen for binyrebarksykdom er ikke funnet hos ilder.⁵⁴

Behandling med ketokonazole (Nizoral[®]) er effektivt hos noen hunder med binyrebarktumor.³² Preparatet reduserer både kortisol- og testosteronsyntesen i binyrene, mens effekten på mineralokortikoider er neglisjerbar.⁶⁷ En ilder med binyrebarksykdom fikk hårveksten tilbake ved ketokonazolebehandling, men muskelatrofi og nedstemthet persisterte.⁵⁶ Andre forfattere har funnet liten effekt av preparatet.^{6, 9, 32}

6.11.2. Blokkere effekt på målorganer

Enkelte preparater virker ved å blokkere kjønnshormonene før de når målorganene. Virkningsmekanismen og effekten av disse preparatene er kun beskrevet fra human litteratur, men de kunne tenkes å ha gunstig effekt ved binyrebarksykdom hos ilder. De vil imidlertid ikke redusere størrelsen på binyrebarksvulsten (Vedlegg 2).^{68, 69}

6.12. Patologi og histopatologi

Binyrebarksykdom kan opptre unilateralt eller bilateralt med ulike histologiske diagnoser i binyrene, som adrenokortikal hyperplasi, adenom og karsinom. Tabell 9 og Tabell 10 gir en indikasjon på forekomsten av svulsttype og lokalisasjon. Binyrebarkhyperplasi i venstre binyre er vanligst. Det er imidlertid svært få av ilderne som er beskrevet i litteraturen som

faktisk er blitt obdusert. Man kan derfor fundere på om disse resultatene virkelig er reelle, og om forekomsten i høyre binyre er høyere enn antatt.

Makroskopisk vil binyrene være forstørret.⁷⁰ Irregulære masser med multiple knuter av forskjellig størrelse kan sees, eller binyrene kan ha glatt overflate.^{47, 55, 71} Det er ikke vanlig med atrofi av den ikke affiserte binyren, slik man ofte ser ved Cushings syndrom hos hund og menneske.⁹

Mikroskopisk differensierer man karsinom fra adenom på grunn av høy mitosefrekvens og invasjon av binyrekapselen.⁴⁹ Adrenokortikale adenomer karakteriseres som enkle eller multiple, velavgrensede, men dårlig innkapslede masser. De består av ensartede polygonale basofile celler med relativt konstant kjernestørrelse. Mitoser sees sjelden.⁷² Det er også angitt at man kan se flere typer celler, der den dominerende typen er polyhedrale celler med eosinofilt cytoplasma, men også en del mindre celler med mer basofilt cytoplasma. Spredt mellom disse kan man finne enkelte større celler med skumaktig cytoplasma. Tumorcellene kan inndeles i søyler eller øyer av bindevevstrabekler.⁷⁰ Adrenokortikale karsinomer består av pleomorfe celler. Kjernestørrelsen varierer, det samme gjelder celleform og farge på cytoplasma. Cellene kan være polygonale med relativt mye eosinofilt cytoplasma, eller de kan ha uklar avgrensing og amfofilt cytoplasma. Tumorene mangler tydelig kapsel og kan invadere omgivende vev. Man finner multifokale områder med høy mitosefrekvens.⁷²

Det er få rapporter om metastaser til andre organer i litteraturen. Av 75 ildere med histologisk bekreftet adrenokortikalt karsinom, fant man metastase til milt hos en av ilderne.³ Det kan se ut til at lokal invasjon av omgivende vev (lever og *V. cava caudalis*) er mer vanlig enn fjern spredning.^{47, 48, 50, 56, 61, 65, 71-74}

6.13. Prognose

Prognosen etter kirurgisk behandling er god i ukompliserte tilfeller (Tabell 11). Ved medisinsk behandling er den avventende til dårlig.⁶ Sykdommen er langsomt progredierende, og en ilder med binyrebarksykdom kan leve flere måneder uten behandling.³² Prognosen blir dårligere hvis ilderen utvikler komplikasjoner som benmargssuppresjon, obstruksjon av urinveiene eller ved invasiv tumorvekst i *V. cava caudalis* eller annet omgivende vev.⁶ Prognosen er også avhengig av hvilken diagnose som forekommer. Den er god ved adenomer. Ved binyrebarkkarsinom er prognosen mer avventende.⁵⁰ En sjelden gang utvikler ildere hypoadrenokortisisme etter operasjon. Det kan behandles med mineralkortikoider, men prognosen over lengre tid er dårlig.¹³

Der er ingen undersøkelser som omfatter levetiden for ildere med binyrebarksykdom, verken med eller uten behandling. Antakelig vil kirurgisk behandling øke både livslengde og livskvalitet for affiserte ildere.

7. Profylakse

Det ikke angitt noe om hvordan man kan forebygge insulinom og binyrebarksykdom hos ilder i den amerikanske litteraturen. I og med at sykdommenes etiologi er relativt usikker, blir det vanskelig å fastsette konkrete forebyggende tiltak. Det er et stort behov for økt forskning innenfor dette feltet. Man kan imidlertid tenke seg at både endret avlsopplegg og forbedret miljø vil være av betydning.

Hvis lidelsene er avhengig av genetiske faktorer, kan man unngå å bruke syke eller på annen måte genetisk disponerte individer i avl. Dette kan for eksempel gjelde nære slektninger til syke dyr. Det er antakelig gunstig å unngå innavl også av ildere.

Man kan tenke seg at hold av ilder i mer naturlig miljø kan redusere tumorforekomsten. Dette kan gjøres ved å optimalisere fôringen og holde ilderen mest mulig utendørs under naturlige lysforhold dersom dette er mulig. Dette kan trolig også øke ilderens trivsel.

Det er mulig at det kan være gunstig å utsette kastreringstidspunktet til etter kjønnsmodning for å redusere forekomsten av binyrebarksykdom. Dette er vanlig praksis i Norge.

8. Summary

Insulinoma and neoplastic adrenal disease in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) are reviewed. These neoplastic conditions are among the most common reported diseases of middle-aged to older ferrets. Possible causes are discussed.

Insulinomas are β -cell tumours that release an excessive amount of insulin, resulting in chronic, often severe hypoglycemia. The clinical findings associated with insulinoma are chronic weakness, lethargy or acute collapse.

Neoplastic adrenal disease is characterized by hair loss in both sexes and vulvar enlargement in female ferrets. It is associated with elevated levels of one or more of the plasma hormones, such as androgens, estrogens and gestagens, which is a result of adrenocortical hyperplasia, adenoma or carcinoma. The disease differs from classic Cushing's disease recognized in dogs, since plasma cortisol concentrations are rarely elevated in ferrets.

Both diseases can be treated either medically or surgically or both. Surgical resection gives the best result and is the treatment of choice.

There are no published controlled studies dealing with these neoplastic conditions. Therefore, it is a great need for more research to increase knowledge on aetiology, prophylaxis and treatment.

9. Referanseliste

1. Brown SA. Basic anatomy, physiology and husbandry. I Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1997; 3-13.
2. Heidrich M. Är en iller verkligen ett husdjur? Sven Vet Tidn 2000; 52: 199-206.
3. Brown SA. Neoplasia. I Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1997; 99-114.
4. Chesterman FC, Pomerance A. Spontaneous neoplasms in ferrets and polecats. J Pathol Bacteriol 1965; 89: 529-33.
5. Beach JE, Greenwood B. Spontaneous neoplasia in the ferret (*Mustela putorius furo*). J Comp Pathol 1993; 108: 133-47.
6. Rosenthal KL, Quesenberry KE. Endocrine diseases. I Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1997; 85-98.
7. Erdman SE, Kanki PJ, Moore FM, Brown SA, Kawasaki TA, Mikule KW, Travers KU, Badylak SF, Fox JG. Clusters of lymphoma in ferrets. Cancer Investigation 1996; 14: 225-30.
8. Randolph RW. Medical and surgical care of the pet ferret. I Kirk RW, ed. Current veterinary therapy X. Philadelphia: Saunders, 1989; 765-75.
9. Rosenthal KL, Peterson ME, Quesenberry KE, Hillyer EV, Beeber NL, Moroff SD, Lothrop CD. Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). J Am Vet Med Assoc 1993; 203: 271-5.

-
10. Fekete E, Woolley G, Little CC. Histological changes following ovariectomy in mice. *J Exp Med* 1941; 74: 1-8.
 11. Krishna Murthy AS, Brezak MA, Baez AG. Postcastrational adrenal tumors in two strains of mice: morphologic, histochemical, and chromatographic studies. *J Natl Cancer Inst* 1970; 45: 1211-22.
 12. Sharawy MM, Liebelt AG, Dirksen TR, Penney DP. Fine structural study of postcastrational adrenocortical carcinomas in female CE-mice. *Anat Rec* 1980; 198: 125-33.
 13. Quesenberry K, Bryden D. The lethargic, bald ferret syndrome: common endocrine diseases. *Internal medicine: small companion animals. The T G Hungerford course for veterinarians. Proceedings 306, Stephen Roberts Lecture Theatre, University of Sidney, Australia, 15-19 June 1998.* 1998; 91-7.
 14. Elie MS, Zerbe CA. Insulinoma in dogs, cats and ferrets. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1995; 17:51-9.
 15. Kaufmann J, Schwarz P, Mero K. Pancreatic beta cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 998-1000.
 16. Luttgen PJ, Storts RW, Rogers KS, Morton LD. Insulinoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 920-1.
 17. Kemmerer DW. Pancreatic beta-cell tumors in two domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Comp Anim Pract* 1988; 2: 29-30.
 18. Jergens AE, Shaw DP. Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 269-71.
 19. Fix AS, Harms CA. Immunocytochemistry of pancreatic endocrine tumors in three domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1990; 27: 199-201.

-
20. Marini RP, Ryden EB, Rosenblad WD, Murphy JC, Fox JG. Functional islet cell tumor in six ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 430-3.
 21. Ehrhart N, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Wimsatt JH. Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1737-40.
 22. Caplan ER, Peterson ME, Mullen HS, Quesenberry KE, Rosenthal KL, Hoefler HL, Moroff SD. Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1741-5.
 23. Andrews GA, Myers NC III, Chard-Bergstrom C. Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1997; 34: 387-93.
 24. Weiss CA, Williams BH, Scott MV. Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 471-5.
 25. Lumeij JT, Hage MH van der, Dorrestein GM, Sluijs FJ van. Hypoglycaemia due to a functional pancreatic islet cell tumour (insulinoma) in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec* 1987; 120: 129-30.
 26. An NQ, Evans HE. Anatomy of the ferret. I Fox JG, ed. *Biology and diseases of the ferret*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 14-65.
 27. Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Fordøyelsessystemet. I Haug E, Sand O, Sjaastad ØV, red. *Menneskets fysiologi*. Oslo: Universitetsforlaget, 1992; 371-410.
 28. Johnson SE. Pancreatic APUDomas. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1989; 4: 202-11.
 29. Rogers KS, Luttgen PJ. Hyperinsulinism. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1985; 7: 829-39.
 30. Leifer CE, Peterson ME. Hypoglycemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 873-89.
 31. Meleo K. Management of insulinoma patients with refractory hypoglycemia. *Probl Vet Med* 1990; 2: 602-9.

-
32. Hillyer EV. Ferret endocrinology. I Kirk RW, Bonagura JD, eds. Current veterinary therapy XI; small animal practice. Philadelphia: Saunders, 1992; 1185-9.
 33. Allen TA. Canine hypoglycemia. I Kirk RW, ed. Current veterinary therapy VIII; small animal practice. Philadelphia: Saunders, 1983; 845-50.
 34. Kawasaki TA. Normal parameters and laboratory interpretation of disease states in the domestic ferret. Semin Avian Exotic Pet Med 1994; 3: 40-7.
 35. Carpenter JW, Harms CA, Harrenstien L. Biology and medicine of the domestic ferret: an overview. J Small Exotic Anim Med 1994; 2: 151-62.
 36. Thornton PC, Wright PA, Sacra PJ, Goodier TEW. The ferret, *Mustela putorius furo*, as a new species in toxicology. Lab Anim 1979; 13: 119-24.
 37. Lee EJ, Moore WE, Fryer HC, Minocha HC. Haematological and serum chemistry profiles of ferrets (*Mustela putorius furo*). Lab Anim 1982; 16: 133-7.
 38. Bernard SL, Gorham JR, Ryland LM. Biology and diseases of ferrets. I Fox JG, Cohen BJ, Loew FM, eds. Laboratory animal medicine. Orlando: Academic Press, 1984; 385-97.
 39. Mann FA, Stockham SL, Freeman MB, Wagner-Mann C, Besch-Williford CL, Nachreiner RF. Reference intervals for insulin concentrations and insulin:glukose ratios in the serum of ferrets. J Small Exotic Anim Med 1993; 2: 79-83.
 40. Knowlen GG, Schall WD. The amended insulin-glucose ratio. Is it really better? J Am Vet Med Assoc 1984; 185: 397-9.
 41. Edwards DF. It's time to unamend the insulin-glucose ratio. J Am Vet Med Assoc 1986; 188: 951-3.
 42. Rosenthal KL. Ferrets. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1994; 24: 1-24.
 43. Fox JG. Systemic diseases. I Fox JG, ed. Biology and diseases of the ferret. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 255-75.

-
44. Baxter JD, Forsham PH. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 1972; 53: 573-89.
 45. Altszuler N, Hampshire J, Moraru E. On the mechanism of diazoxide-induced hyperglycemia. *Diabetes* 1977; 26: 931-5.
 46. Mullen H. Soft tissue surgery. I Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders, 1997; 131-44.
 47. Fox JG, Goad MEP, Garibaldi BA, Wiest LM. Hyperadrenocorticism in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 343-4.
 48. Paradis M, Bonneau NH, Morin M, Scott DW. Hyperadrenocorticism in association with an adrenocortical adenoma in a pet ferret. *Can Vet J* 1989; 30: 60-2.
 49. Neuwirth L, Collins B, Calderwood-Mays M, Tran T. Adrenal ultrasonography correlated with histopathology in ferrets. *Vet Radiol Ultrasound* 1997; 38: 69-74.
 50. Neuwirth L, Isaza R, Bellah J, Ackerman N, Collins B. Adrenal neoplasia in seven ferrets. *Vet Radiol Ultrasound* 1993; 34: 340-6.
 51. Rosenthal KL, Peterson ME. Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1097-1102.
 52. Holmes RL. The adrenal glands of the ferret, *Mustela putorius*. *J Anat* 1961; 95: 325-36.
 53. Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. Det endokrine systemet. I Haug E, Sand O, Sjaastad ØV, red. *Menneskets fysiologi*. Oslo: Universitetsforlaget, 1992; 185-228.
 54. Jacobson GU, Graham JC. Hyperadrenocorticism in the domestic ferret. *Iowa State University Veterinarian* 1998; 60: 40-4.
 55. Coleman GD, Chavez MA, Williams BH. Cystic prostatic disease associated with adrenocortical lesions in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol* 1998; 35: 547-9.
 56. Weiss CA, Scott MV. Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 cases (1994-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 487-93.

-
57. Wheler CL, Kamieniecki CL. Ferret adrenal-associated endocrinopathy. *Can Vet J* 1998; 39: 175-6.
58. Ackermann J, Carpenter JW, Godshalk CP, Harms CA. Ultrasonographic detection of adrenal gland tumors in two ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1001-3.
59. Barthez PY, Nyland TG, Feldman EC. Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. *Vet Clin North Anim Pract* 1998; 28: 869-85.
60. O'Brien RT, Paul-Murphy J, Dubielzig RR. Ultrasonography of adrenal glands in normal ferrets. *Vet Radiol Ultrasound* 1996; 37: 445-8.
61. Scott DW, Harvey HJ, Yeager AE. Bilaterally symmetric alopecia associated with an adrenocortical adenoma in a pet ferret. *Vet Dermatol* 1991; 2: 165-70.
62. Sherrill A, Gorham J. Bone marrow hypoplasia associated with estrus in ferrets. *Lab Anim Sci* 1985; 35: 280-6.
63. Morrisey JK. Appendix 1. I Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. *Ferrets, rabbits and rodents: clinical medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders, 1997; 405-10.
64. Blood DC, Studdert VP. *Baillière's comprehensive veterinary dictionary*. London: Baillière Tindall, 1996.
65. Lawrence HJ, Gould WJ, Flanders JA, Rowland PH, Yeager AE. Unilateral adrenalectomy as a treatment for adrenocortical tumors in ferrets: Five cases (1990-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 267-70.
66. Kolmstetter CM, Carpenter JW, Morrisey JK. Diagnosing and treating endocrine diseases in ferrets. *Vet Med* 1996; 91:1104-10.
67. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. Ames: Iowa State University Press, 1994.
68. Weiss CV. *Weiss medical treatment protocol*. (2000)
<http://www.miamiferret.org/fhc/weiss.htm>

69. Kemmerer DW. Adrenal disease in ferrets. (2000)

http://www.miamiferret.org/fhc/tumor_types.htm

70. Lipman NS, Marini RP, Murphy JC, Zhibo Z, Fox JG. Østradiol-17 β -secreting adrenocortical tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 1552-5.

71. Mor N, Qualls CW, Hoover JP. Concurrent mammary gland hyperplasia and adrenocortical carcinoma in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 1911-2.

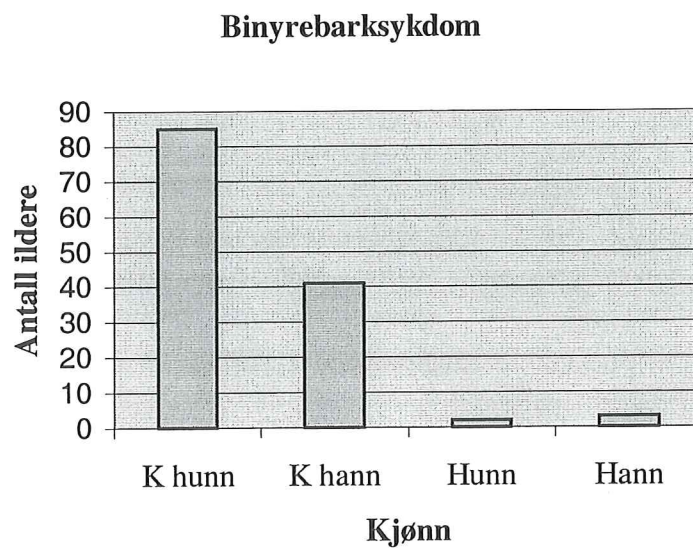
72. Gould WJ, Reimers TJ, Bell JA, Lawrence HJ, Randolph JF, Rowland PH, Scarlett JM. Evaluation of urinary cortisol:creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 42-6.

73. Scott DW, Gould WJ, Cayette SM, Lawrence HJ, Miller WH JR. Figurate erythema resembling erythema annulare centrifugum in a ferret with adrenocortical adenocarcinoma-associated alopecia. *Vet Dermatol* 1994; 5: 111-5.

74. Wagner RA, Dorn DP. Evaluation of serum østradiol concentrations in alopecic ferrets with adrenal gland tumors. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 703-7.

75. Felleskatalog over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge. Oslo: Elanders, 1998.

10. Figurer



Figur 1:

Kjønnfordeling av 131 ildere med binyrebarksykdom samlet fra ulike publikasjoner.^{9, 47, 48, 50, 51, 57, 58, 61, 65, 70, 72-74}

K hunn: Kastrert hunn. Antall: 85

K hann: Kastrert hann. Antall: 41

Hann: Ukastrert hann. Antall: 3

Hunn: Ukastrert hunn. Antall: 2

11. Tabeller

Tabell 1:

Forekomst av ulike kliniske funn hos 123 ildere med insulinom. Data er samlet fra to publikasjoner, som omfatter henholdsvis 57 og 66 pasienter.^{22, 24}

| Klinisk funn | Forekomst | |
|------------------------|-----------|----|
| | n | % |
| Apati | 115 | 93 |
| Svakhet | 104 | 85 |
| Hypersalivasjon | 50 | 41 |
| Kollaps | 41 | 33 |
| Anoreksi / vekttap | 39 | 32 |
| Bakbenssvakhet, ataksi | 37 | 30 |
| Oppkast | 16 | 13 |
| Kramper | 12 | 10 |

Tabell 2:

En oversikt over de vanligste avvikende klinisk kjemiske funn i blod og gjennomsnittelig blodverdi (median) hos ildere med insulinom.²²

| Klinisk kjemi | N | Unormale konsentrasjoner | | Median | Referanse intervall |
|-------------------|----|--------------------------|------|--------|---------------------|
| | | n | % | | |
| ↓Glukose (mmol/L) | 57 | 57 | 100 | 1,8 | 3,3-8,3 |
| ↑Insulin (pmol/L) | 48 | 40 | 83,3 | 550 | 35-250 |
| ↑ALT (IU/L) | 57 | 14 | 24,6 | 120 | 30-250 |
| ↑AP (IU/L) | 52 | 8 | 15,4 | 34 | 15-75 |

Tabell 3:

Andre lidelser av differensialdiagnostisk betydning med enkelte kliniske funn som ved insulinom, men som ikke gir hypoglykemi. Alle sykdommene er vanlige kliniske lidelser hos ilder.⁶³

Med salivasjon menes økt spyttsekresjon. Ilderen vil ofte samtidig gni seg rundt munnen med potene. Nevropati innebærer desorientering, ataksi og adferdsforstyrrelser. Svakheter gjelder først og fremst parese i bakparten.⁶³

| Differensialdiagnose | Klinisk funn ved insulinom | | | |
|--|----------------------------|-----------|-----------|---------|
| | Salivasjon | Nevropati | Svakheter | Kramper |
| Aleutian disease | | | X | |
| Anemi | | | X | |
| Forandring i intervertebralskive | | | X | |
| Forgiftning | | X | X | X |
| GI-lidelse | X | | | |
| Hjertelidelse | | | X | |
| Liversvikt | | | | X |
| Lymfosarkom | | | X | |
| Nyresvikt | | | | X |
| Rabies | | | X | |
| Tannlidelse, annen oral lidelse | X | | | |
| Traume | | X | X | |
| Traume, nydannelser, infeksjoner i CNS | | X | X | X |
| Valpesyke | | X | X | |

Tabell 4:

Lokalisasjon av 163 insulinomer i ulike deler av pankreas hos ilder.^{15, 18, 22, 24, 25}

| Pankreaslokalisasjon | Insulinom | |
|-----------------------------|------------------|----------|
| | n | % |
| Venstre | 93 | 30 |
| Korpus | 21 | 13 |
| Høyre | 49 | 57 |
| Sum | 163 | 100 |

Tabell 5:

Forekomst av enkle og multiple insulinomer hos 125 ildere med histopatologisk verifisert insulinom.^{21, 22, 24}

| Insulinom | | |
|-----------------------|----------|----------|
| Antall tumorer | n | % |
| En | 42 | 34 |
| Flere | 83 | 66 |
| Sum | 125 | 100 |

Tabell 6:

Sammenheng mellom behandlingsmetode og sykdomsfrie intervaller (tid fra behandlingsstart til residiv av symptomer) og overlevelsestid (tid fra behandlingstart til død) hos 66 ildere med insulinom.²⁴

| Behandling | Sykdomsfrie intervaller (dager) | | Overlevelsestid (dager) | |
|--|---------------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| | Gj.sn. | Intervall | Gj.sn. | Intervall |
| Medisinsk | 22 | 0-62 | 186 | 36-273 |
| Nodulektomi | 234 | 0-546 | 456 | 93-846 |
| Nodulektomi og partiell pankreasektomi | 365 | 0-690 | 668 | 219-1002 |

Tabell 7:

De vanligste kliniske funn hos ildere med binyrebarksykdom. Data er sammenfattet fra tre kasuistikker.^{9, 56, 74}

| Klinisk funn ^(Ref. nr.) | Antall med binyrebarksykdom | Forekomst | |
|--|-----------------------------|-----------|----|
| | | n | % |
| Alopesi ^(9, 56, 74) | 161 | 137 | 85 |
| Forstørret vulva ^{■ (9, 56, 74)} | 94 | 67 | 71 |
| Vaginal utflod ^{■ (9)} | 35 | 23 | 66 |
| Nedstemthet ⁽⁵⁶⁾ | 111 | 59 | 53 |
| Kløe ^(9, 56, 74) | 161 | 29 | 18 |
| Adferdsendring ⁽⁵⁶⁾ | 94 | 15 | 16 |
| Urineringsvansker ^{▲ (9, 56, 74)} | 67 | 5 | 7 |
| Pu / pd ^(9, 56, 74) | 161 | 6 | 4 |

■ Andel med kliniske funn er beregnet ut i fra andel hunner i materialet.

▲ Andel med kliniske funn er beregnet ut i fra andel hanner i materialet.

Pu / pd = polyuri / polydipsi.

Tabell 8:

En oversikt over de vanligste avvikende klinisk kjemiske funn i blod hos ilder med binyrebarksykdom.^{9, 51, 56, 74}

| Klinisk kjemi ^(Ref. nr.) | Antall med binyrebarksykdom | Unormale konsentrasjoner | |
|--|-----------------------------|--------------------------|----|
| | | n | % |
| ↑Androstendion ⁽⁵¹⁾ | 25 | 19 | 76 |
| ↑17-OH-progesteron ⁽⁵¹⁾ | 20 | 12 | 60 |
| ↑Østradiol ^(9, 51, 74) | 45 | 25 | 55 |
| ↑Dihydroepiandrostenonsulfat ⁽⁵¹⁾ | 27 | 7 | 26 |
| ↑AST ^(9, 51, 56, 74) | 162 | 15 | 9 |
| ↑Testosteron ^(51, 74) | 38 | 3 | 8 |
| ↑ALT ^(9, 51, 56, 74) | 162 | 9 | 6 |
| ↑Kortisol ^(51, 74) | 47 | 2 | 5 |
| Anemi ^(9, 51, 56, 74) | 162 | 4 | 3 |
| ↑Progesteron ⁽⁵¹⁾ | 25 | 0 | 0 |

Tabell 9:

Histologisk fordeling av tumortype i 158 binyrer fra 144 ildere med binyrebarksykdom. Data er samlet fra to kasuistikker.^{9, 56}

| Tumortype | Binyrebarksykdom | |
|------------|------------------|-----|
| | n | % |
| Hyperplasi | 74 | 47 |
| Adenom | 50 | 32 |
| Karsinom | 34 | 21 |
| Sum | 158 | 100 |

Tabell 10:

Lokalisering av tumor hos 182 ildere med binyrebarksykdom.^{9, 47, 48, 50, 56-58, 61, 65, 70, 71, 73, 74}

| Binyrebarksykdom | | |
|--------------------------|----------|----------|
| Tumorlokalisasjon | n | % |
| Venstre | 118 | 65 |
| Høyre | 36 | 20 |
| Bilateral | 28 | 15 |
| Sum | 182 | 100 |

Tabell 11:

Resultatet av kirurgisk behandling av 150 ildere med binyrebarksykdom.^{9, 56, 74}

Flere ildere inngår i flere grupper, derfor er ikke totalantallet 150 eller 100 %. Noen av ilderne døde under operasjon eller postoperativt. Tre ble avlivet på operasjonsbordet på grunn av lokal invasjon til *V. cava caudalis* eller metastase til lever. En ilder døde postoperativt på grunn av komplikasjoner som følge av lokal invasjon til omgivende vev.

| Resultat av kirurgi | Forekomst | |
|------------------------|-----------|----|
| | n | % |
| Død / avlivet | 12 | 8 |
| Kliniske tegn opphørte | 133 | 89 |
| Tilbakefall | 16 | 11 |

12. Vedlegg

Vedlegg 1:

Medikamenter med mulig effekt ved insulinom hos ilder:

- ◆ Octreotid (Sandostatin[®]) er en syntetisk somatostatinanalog som kan hemme hormonsekresjonen fra pankreas. Enkelte har prøvd denne behandlingen på ilder, med varierende resultater.^{6, 32}
- ◆ Streptozotocin er en naturlig forekommende nitrosureaforbindelse isolert fra kulturer av *Streptomyces achromogenes*. Det er selektivt cytotoxisk for β -celler i pankreas. Streptozotocin har minket tumorstørrelsen, lindret symptomer og økt livslengden hos mennesker med insulinom.³¹
- ◆ Alloxan er et ustabil urinsyrederivat som også virker direkte cytotoxisk effekt på β -celler.³¹
- ◆ Verapamil, diltiazem, propanolol, phenytoin og cytostatika som L-asparaginase, 5-fluorouracil, mithramycin og adriamycin er stoffer som har blitt brukt i behandlingen av insulinom hos mennesker med varierende resultat.³¹

Vedlegg 2:

Medikamenter med mulig effekt ved binyrebarksykdom hos ilder:

◆ Bicalutamid (Casodex[®]) er et ikke-steroid antiandrogen. Det binder seg til androgene reseptorer uten å aktivere dem, og blokkerer derved det androgene stimulus.⁷⁵

◆ Anastrozol (Arimidex[®]) er en selektiv aromatasehemmer. Det hemmer den perifere omdanningen av androgen til østrogen.⁷⁵

Casodex og Arimidex må ikke brukes sammen.

◆ Tamoxifen (Tamoxifen[®]) er en østrogenantagonist. Det hindrer østrogenstimulert nukleinsyresyntese. Virkningsmekanismen er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.⁷⁵