



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2019, 15 stp
Differensiering i smådyrmedisin

En deskriptiv studie av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i tidsperioden 2005 til 2019

A descriptive study of acquired Fanconi syndrome in
Norwegian dogs during 2005-2019

Inger Hylin, Mia Sofie Mjønnes Rande og Sara Tøien
Kull 2013

Veiledere: Anita Haug Haaland, Heidi Sjetne Lund

Innhold

Innhold	2
Sammendrag	4
Definisjoner og forkortelser.....	6
Innledning	7
Fanconi syndrom.....	7
Medfødt Fanconi syndrom.....	7
Etiologi – ervervet Fanconi syndrom.....	8
Patogenese.....	9
Kliniske tegn	10
Sykdomsforløp.....	11
Diagnostikk.....	12
Behandling	15
Formål.....	19
Materiale og metoder	20
Studiedesign.....	20
Studiepopulasjoner.....	20
Statistiske metoder	24
Resultater	26
Forekomst av ervervet Fanconi syndrom hos hunder ved NMBU Smådyrklubben.....	26
Beskrivelse av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i Nasjonalt register	27
Diskusjon	39
Forekomst av ervervet Fanconi syndrom hos hunder ved NMBU Smådyrklubben.....	39
Beskrivelse av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i Nasjonalt register	42
Konklusjon.....	52

Takk til bidragsyttere	53
Summary	54
Referanser	56
Vedlegg	68
Vedlegg 1: Søkeord ProfVet.....	68
Vedlegg 2: Spørreundersøkelse til veterinær (QuestBack).....	69
Vedlegg 3: E-post til rekvirerende veterinær.....	72
Vedlegg 4: Spørreundersøkelse til dyreeier fra Mattilsynet	73
Vedlegg 5: Jerky Treats Case Registry	77

Sammendrag

Tittel: En deskriptiv studie av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i tidsperioden 2005-2019

Forfattere: Inger Hylin, Mia Sofie Mjønes Rande og Sara Tøien

Veileder: Anita Haug Haaland og Heidi Sjetne Lund, Institutt for sports-og familiedyrmedisin

Fanconi syndrom er definert som en medfødt eller ervervet dysfunksjon i proksimale renale tubuli. Lidelsen forårsaker nedsatt reabsorpsjon av en rekke substanser, deriblant aminosyrer, glukose og elektrolytter. Ervervet Fanconi syndrom (FS) er satt i sammenheng med en rekke årsaker inkludert toksiner, medikamenter, infeksjoner og inntak av såkalte «jerky treats» produsert i Kina. I løpet av 2018 var det opplevd en økt forekomst ved Norges miljø- og biovitenskapelig universitet (NMBU) Smådyrklubben av proksimal renal tubulopati/Fanconi syndrom hos norske hunder. I den forbindelse ble det opprettet et Nasjonalt register hvor veterinærer i Norge sender inn informasjon om pasienter med tentativ diagnose. Nasjonalt register bestod av 59 hunder og inklusjonskriteriene var norske hunder med normoglykemisk glukosuri.

I denne studien er det benyttet data fra NMBU Smådyrklubbenens journalsystem for å beskrive forekomst i tidsperioden 2005-2015, 2017 og 2018. Resultatene viser en markant økning (300%) i antallet tilfeller av ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben fra 2015 til 2018. Videre ble Nasjonalt register benyttet for å beskrive karakteristika ved syndromet; her ble signalement, kliniske symptomer og diagnostiske parametere registrert. Denne studien viser at syndromet opptrer hyppigst hos små hunderaser (< 10 kg) (66%, 38/58), men en høyere andel større raser (> 10 kg) (34,4%, 20/58) enn tidligere rapportert i publisert litteratur var også representert. Vanlige kliniske symptomer var polydipsi (87,7%, 50/57), polyuri (84,2%,

48/57), letargi (67,3%, 37/55), anoreksi (63,4%, 35/55) og vekttap (63,2%, 24/38) og oppkast (48,9%, 23/47). Vanlige diagnostiske funn inkluderte glukosuri (100%, 59/59), aminoaciduri (97,9%, 48/49), normoglykemi (94,9%, 56/59), hypokalemi (34,6%, 18/52), hyperkloremi (37,5%, 18/48), hypofosfatemi (21,4%, 12/56) og acidose (42,9%, 15/35). Totalt 28,6% (16/56) hadde kreatininverdier over referanseområdet, og av hundene som hadde oppgitt blodprøveverdier for både kreatinin og urea hadde 15,7% (8/51) forhøyede verdier av begge parametere samtidig (azotemi). Majoriteten av hundene i studien kom fra Østlandet (75%). Til sammen 90% (45/50) hadde rapportert om inntak av "jerky treats" i forkant av diagnostisering.

Definisjoner og forkortelser

- **ADH:** Antidiuretisk hormon
- **AKI:** Akutt nyresykdom
- **CKD:** Kronisk nyresykdom
- **FS:** Fanconi syndrom
- **GFR:** Glomerulær filtrasjonsrate
- **Glukosuri:** Glukose i urinen
- **IRIS:** International Renal Interest Society
- **Jerky treats:** Tyggegodbiter av animalsk kjøtt
- **NMBU:** Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
- **Proteinuri:** Protein i urin
- **Polydipsi:** Økt drikkelyst
- **Polyuri:** Økt diurese (urinering)
- **PU/PD:** Polyuri og polydipsi
- **RI:** Referanseintervall
- **RTA:** Renal tubulær acidose
- **Urinstix:** Stix for å måle urinens innhold av løste substanser (blant annet protein, erytrocytter, glukose, bilirubin, ketoner og leukocytter)
- **US FDA:** US Food and Drug Administration

Innledning

Fanconi syndrom

Fanconi syndrom (FS) er definert som en medfødt eller ervervet defekt i proksimale tubuli (1, 2). Lidelsen forårsaker nedsatt reabsorpsjon av en rekke substanser, deriblant aminosyrer, glukose, fosfat, bikarbonat, natrium og kalium (2-8). Denne formen for generalisert tap av funksjon i proksimale tubuli kan være assosiert med renal tubulær acidose og i verste fall resultere i nyresvikt (8-11). Syndromet ble først beskrevet for 90 år siden hos mennesker av barnelegen Guido Fanconi (12, 13). I veterinærmedisin ble FS senere rapportert som en arvelig sykdom hos hunderasen Basenji (14, 15). Lidelsen kan også affisere andre arter, inkludert ku (13), katt (16) og hest (17). FS kan ha en genetisk etiologi eller en ervervet form. Den ervervede formen er idiopatisk, assosiert med andre lidelser, eller en kombinasjon av disse. Majoriteten av tilfeller av FS består enten av medfødt FS eller ervervet FS med usikker bakenforliggende årsak (4, 9, 18-21).

Medfødt Fanconi syndrom

Hunderasen Basenji er genetisk predisponert for å utvikle FS (2). En studie fra USA viste at totalt 10 % av hundene i rasen affiseres og videre at lidelsen har en autosomal recessiv nedarving (22-24). Ved sekvensering av genomet hos Basenji med FS ble det påvist mutasjoner i det siste eksonet i Fan1-genet. Dette genet er sterkt assosiert med utvikling av syndromet (25). Alvorlighetsgraden av sykdommen varierer fra subkliniske tilfeller til alvorlige tilfeller med nyresvikt, renal tubulær acidose og fatal renal papillær nekrose (7, 14, 23, 26). Kliniske tegn ses oftest ved 4-8 års alder (20, 23, 24). Kjønnfordelingen er noe høyere for tisper som utgjør 56% (27). The University of Missouri tilbyr en genetisk test for

Basenji som kartlegger om hunden er fri, bærer av genet eller affisert (28, 29). Medfødt FS opptrer sjeldent hos andre hunderaser, men det er mistanke om større forekomst av medfødte tubulidefekter hos blant annet Norsk elghund grå, Border Terrier, Cairn Terrier, Shetland sheepdog og Schnauzer (7, 30-33).

Etiologi – ervervet Fanconi syndrom

Ervervet FS er assosiert med en rekke årsaker som ikke skyldes genetikk (2). Eksempler på slike er infeksjoner (leptospirose, pyelonefritt), toksisk eksponering for tungmetaller (kobber, kvikksølv, bly), medikamenter (antibiotika, cytostatika) og enkelte sykdommer som primær hypoparathyroidisme, maligne neoplasier og kobberassosierte hepatopatii (1, 2, 4, 18, 20, 34-44). Det er imidlertid sjeldent at man finner bakenforliggende årsak. Studier impliserer at hunder av rasen Labrador retriever med kobberassosiert hepatopati er utsatte for å utvikle FS (5). Det er også beskrevet assosiasjon mellom ervervet FS og inntak av tørkede godbiter av kylling, and og søtpotet (såkalte «jerky treats») produsert i Kina (9, 10, 18-20, 45, 46).

Det har de siste årene vært en global økning i tilfeller av ervervet FS (47). Allerede i 2007 ble det sett en sammenheng mellom inntak av «jerky treats» og ervervet proksimal renal tubulopati i Australia (19, 48) og USA (28, 49). I senere tid har dette også blitt bemerket i Asia og Europa (9, 21, 45, 50). Det er utført en rekke undersøkelser av amerikanske myndigheter (US Food and Drug Administration (US FDA)) for å avdekke bakenforliggende årsak, men det er ikke påvist et kausalt agens, toksin eller kontaminering i analyserte kyllingprodukter fra Kina (18, 47, 51). Det er usikkert om varighet av føring med slike godbiter er av betydning for sykdomsutvikling. I følge publisert litteratur er det imidlertid indikasjoner for at større mengder er assosiert med utvikling av ervervet FS (4). Toyraser og andre små hunderaser som Chihuahua, Jack Russell og West Highland White Terrier er

overrepresenterte (22). Årsaken til dette er ikke avklart, men en teori er at disse har en større ratio av godbiter i forhold til kroppsvekt (4, 19, 20, 22). Publiserte studier har imidlertid vist at brachyocephale raser, i motsetning til andre små raser, ikke er overrepresenterte, uten at årsaken til dette er dokumentert (22).

Patogenese

Proximale tubuliceller utsettes trolig for høyere konsentrasjoner av nyretoksiske substanser enn distale tubuli og er derfor mer utsatte for skade ved eksponering for slike stoffer (4).

Patogenesen ved FS er forklart med to mekanismer, uavhengig av underliggende årsak (4, 8).

Den første beskriver en plutselig eller progressiv lekkasje av løselige substanser over membranen i proximale nyretubuli hvilket overskrider reabsorpsjonskapasiteten (8). Den andre mekanismen forklarer at proximale tubulis evne til reabsorpsjon blir direkte skadet gjennom nedsatt intracellulær metabolisme (4, 8). Dette resulterer i mangel på energi til å drive transport av stoffer, deriblant bikarbonat, fra tubulilumen til sirkulasjonen (4, 8). I tillegg vil natrium-glukose-transportere ikke ha energi til å gjennomføre transporten hvilket fører til renal glukosuri (4). FS kan også skyldes en kombinasjon av de to mekanismene (4). Mekanismene viser at alle substanser som kan være toksiske for nyretubuli har potensiale til å påvirke renal tubulær metabolisme og dermed også reabsorpsjon av ulike substrater (8, 11, 52).

Drikkelyst og urinproduksjon er kontrollert gjennom sentralnervesystemet, nyrene, plasmavolum og –osmolalitet. (53). Hos et normalt individ vil antidiuretisk hormon (ADH) fra hypofysen og osmotisk gradient gjøre at væske beveger seg fra distale tubuli og samlerør til nyrenes interstitium (53). Den tubulære væskens osmolalitet øker ettersom væske holdes tilbake; dette resulterer i mer konsentrert urin (hyperstenuri) (54). Ved FS ses osmotisk

diurese grunnet tilstedeværelse av osmotisk aktive partikler (glukose) i urinen (54). Økt konsentrasjon av løselige substanser resulterer i økt osmotisk trykk i tubuli og følgelig retensjon av væske i lumen og økt diurese (polyuri) (54).

Grovt sett kan man si at nyrene regulerer syre-base-homeostasen gjennom to prosesser; 1) reabsorpsjon av filtrert bikarbonat hovedsakelig i proksimale tubuli, og 2) utskillelse av syrer og ammonium hovedsakelig i distale tubuli (55, 56). Begrepet renal tubulær acidose (RTA) omfatter tubulære sykdommer som forårsaker defekter i reabsorpsjon av bikarbonat, utskillelse av hydrogenioner, eller begge (55). RTA er karakterisert av hyperkloremisk metabolsk acidose med normalt anion gap og relativt normal GFR (2, 55, 56). Proksimal RTA kan opptre alene eller som en del av annen proksimal tubulisykdom, som for eksempel FS (55, 56). Proksimal RTA fører til lekkasje og redusert reabsorpsjon av bikarbonat fra tubulilumen (2, 55, 56). Overskuddet av bikarbonat i urinen og følgelig underskuddet i plasma vil over tid kunne resultere i metabolsk acidose (4, 55, 56). Distale tubuli, og dermed mekanismene for acidifisering av urinen, er imidlertid intakt. Ettersom bikarbonatnivået i plasma blir lavere vil pasienten kompensere ved å skille ut tilstrekkelige mengder hydrogenioner i urinen (2, 55, 56). Dette gjør at slike pasienter ofte har urin-pH < 5,5 (2, 55, 56).

Kliniske tegn

Kliniske tegn ved FS inkluderer blant annet polyuri og polydipsi (PU/PD), vekttap, letargi, oppkast og dehydrering (4, 7, 47). PU/PD er det vanligste og ofte første symptomet eier oppdager (22). Normalt væskeinntak for hund er allment estimert til å være 60-90 ml/kg/dag. Hos FS-pasienter er det dokumentert volum opp mot 300 ml/kg/dag (10). Polyuri er definert som diurese > 50 ml/kg/dag (54). Pasienten kompenserer for væsketapet som kommer av økt

diurese ved å øke vanninntaket (polydipsi) (54). Dersom kompensasjonen er inadekvat blir pasienten dehydrert (54). Vektnedgang skyldes tap av aminosyrer over nyrene, ofte i kombinasjon med anoreksi. Letargi hos disse hundene kan tenkes at skyldes anoreksi og hypokalemi. Øvrige symptomer ses ved alvorlige tilfeller og gjerne i forbindelse med uttalt nyrepatologi.

Sykdomsforløp

Sykdomsforløpet ved ervervet FS varierer. Mange hunder utvikler aldri nyresvikt, men har kun milde og forbigående tubulidefekter (20, 33, 35). For de hundene som utvikler nyresvikt kan dette inntreffe innen få måneder eller flere år etter at kliniske symptomer oppstår (19, 20, 26, 51). Akutt nyresykdom (AKI) er definert som en brå reduksjon i GFR, forandringer i diurese og utskillelse av nitrogenholdige avfallsstoffer (57-60). Tilstanden er potensielt reversibel dersom årsaken til sykdom identifiseres og elimineres tidsnok (61, 62). Nyrene vil enten returnere til tilnærmet normal funksjon eller gå over i svikt, avhengig av skadeomfanget (61). AKI er imidlertid assosiert med dårlig prognose, trolig grunnet lite sensitive diagnostiske tester, subtile symptomer tidlig i forløpet og rask progresjon av nyreskade (57-59, 63-65). Tubuli er hyppigst affisert ved AKI grunnet deres høye metabolske rate og at de følgelig er avhengige av tilførsel av oksygen og substrater (58, 61, 63, 64).

Kronisk nyresykdom (CKD) er definert som en defekt i struktur og/eller funksjon i ett eller begge nyrer i en lengre periode; vanligvis angis minimum tre måneder (62, 66). Dette er en irreversibel tilstand hvor destruerte nefroner ikke har evne til å regenerere (61, 62, 66).

Diagnostikk

De vanligste funnene på diagnostiske tester hos pasienter med FS er normoglykemisk glukosuri, aminoaciduri og elektrolyttforstyrrelser (4, 7, 8, 14, 16, 20-22, 46). Disse forandringene verifiseres med urinprøver, blodprøver og blodgassanalyser. Blodprøver avdekker serumglukose innenfor øvre referanseverdi. Et karakteristisk funn ved FS er derfor normoglykemisk glukosuri (3, 9, 10, 12-17, 22). Glukosuri kan skyldes en enkel, isolert tubulopati (for eksempel renal glukosuri) eller være assosiert med kompleks tubulisykdom (for eksempel Fanconi syndrom) (1, 7, 33, 50). Ved sistnevnte skiller også elektrolytter og aminosyrer ut (1, 19, 33). FS er den mest rapporterte komplekse tubulopati innen veterinærmedisin (67) og glukosuri er ofte det første symptomet ved lidelsen (5, 14, 68).

Renal glukosuri inntreffer når mengden glukose som blir filtrert overskrider kapasiteten til nyretubuli (68). Denne terskelverdien overskrides hos hund ved blodglukosekonsentrasjoner over 10-12,2 mmol/L (68). Den vanligste årsaken til glukosuri er hyperglykemi, typisk grunnet diabetes mellitus (68, 69). Det er sjeldnere å se proksimale tubulidefekter som kan føre til glukosuri uten hyperglykemi (68). Primær renal glukosuri, definert som renal glukosuri med ellers normal nyrefunksjon (33), er uvanlig hos våre kjæledyr, men har blitt rapportert hos Skotsk terrier, Basenji, Norsk elghund grå og blandingsraser (30, 31, 68). Hos disse finner man glukosuri med normoglykemi (69). Persisterende glukosuri fører vanligvis til PU/PD gjennom osmotisk diurese, men hunder med denne lidelsen kan også være asymptomatiske (5, 68). Pasienter med normoglykemisk glukosuri bør i tillegg bli undersøkt for leptospirose og pyelonefritt da dette er sykdommer som kan gi glukosuri (4, 18, 44, 70).

Urinalyse

Rutinemessige urinalyser viser glukosuri og varierende spesifikk vekt; ofte ses lite konsentrert urin (19, 52). Isostenuri kan ses tidlig i sykdomsforløpet, før glukosuri og osmotisk diurese, som følge av nefrogen diabetes insipidus (68). Urinens pH varierer fordi økte verdier av bikarbonat resulterer i alkalisk urin ($\text{pH} > 7,5$), mens proksimal RTA fører til pH-senkning (4, 5, 38, 55, 56). Proteinuri kan opptre som følge av nedsatt reabsorpsjon, men er ofte mild (52). Friske dyr skiller normalt ut neglisjerbare mengder protein i urinen (71).

Venøs blodgass og blodprøver

Bikarbonat er essensiell i syre-base-balansen ved at det utgjør en viktig komponent i blodets buffersystem (72). Ved FS vil nedsatt reabsorpsjon og påfølgende tap av bikarbonat kunne resultere i metabolsk acidose (8, 55, 56, 72). Blodgassanalyser kan vise pH-verdier ned til 7,0, bikarbonatverdier lavere enn referanseintervallet og lav base-excess (28). Funn av metabolsk acidose hos et individ med normoglykemisk glukosuri gir sterk mistanke om FS (21, 28). Andre funn er hypokalemi, hyperkloremi, hypofosfatemi, hyponatremi og hypoalbuminemi hvilket skyldes tap over nyretubuli (4, 13, 28, 68). Hypokalemi kan oppstå ved redusert inntak eller tap over nyrene, særlig hos pasienter med polyuri (73). I tillegg kan kalium tapes over gastrointestinaltraktus, for eksempel ved oppkast (73). Andre mekanismer som kan bidra til hypokalemi er forøkede mengder bikarbonat i tubulilumen som resulterer i forøket flow rate i distale tubuli og følgelig økt utskillelse av kalium (2, 41, 55, 56).

Hyperkloremisk metabolsk acidose, renal azotemi og hypokalemi kan oppstå i tilfeller med uttalt nyreskade som følge av redusert GFR (5, 29, 68). Ved primær kobberassosiert hepatopati vil leverenzymverdier kunne være forhøyede på blodprøver (5, 19, 35). Som regel ses ingen avvik på hematologien, men trombocytopeni har blitt rapportert (5, 21).

Aminoaciduri og aminosyreprofiler

Hunder med FS har ofte et massivt tap av aminosyrer hvilket skyldes økt lekkasje og/eller redusert reabsorpsjon i proksimale tubuli (4, 13, 21, 28, 68, 74). Aminosyretapet kan være selektivt eller generalisert i form av at én eller flere aminosyrer er affisert (28, 74). Publisert litteratur viser at det er individuelle forskjeller i utskillelsen av aminosyrer hos pasienter med FS (41). Ofte er det imidlertid snakk om et massivt generalisert tap av flere aminosyrer, og da særlig cystein (22, 28, 41).

Det eksisterer flere tester for aminoaciduri på markedet som analyserer urinen for ulike aminosyrer (22, 75). Ikke alle disse er like gode med hensyn til diagnostisering av FS. De enkleste testene analyserer urinen utelukkende for cystein (22). Cystein har evnen til å presipitere og danne urolitter, noe som kan gi falske lave verdier (76-78). Det er angitt at hunder med FS ikke har det samme problemet med krystall- og stendannelse som hunder med primær cysteinuri (28, 77). Enkelte har foreslått at dette kan skyldes at disse hundene har tynnere og mer alkalisk urin (28, 77). Studier har vist at hunder med FS har mye høyere konsentrasjoner av cystein og andre aminosyrer i urinen enn hunder med primær cysteinuri (22).

Laboratoriet Laboklin i Tyskland tilbyr sin egen "Fanconi screening" (79). Denne analyserer urinprøven for aminosyrene treonin, glutamin, prolin, glycin og alanine (79). I tillegg gir den en kvantitativ vurdering av glukoseinnholdet i urinen (79). The Metabolic Genetic Disease Testing Laboratory (PennGen Laboratories) ved University of Pennsylvania (PennVet) tilbyr også en "Fanconi-screening" (2, 80). Testresultatet gis i form av gradering av samlet aminosyrenivå (mild, moderat, uttalt), samt vurdering av cystein, ketonlegemer, laktat og

glukose. IDEXX Laboratories i USA og Nederland tilbyr deres egen "Fanconi Syndrome Screen" (81). Denne analyserer urinen for aminosyrer (cystein, ornitin, lysin, arginin, taurin, treonin med flere), organiske syrer, karbohydrater, glukose, ketonlegemer og nitroprusside (81).

Laboklin tilbyr i tillegg en "COLA-test" (82). Dette er per definisjon ikke en screening-test for FS, men er likevel hyppig brukt av veterinærer ved diagnostisering av denne lidelsen. Testen analyserer urinen for aminosyrene cystein, ornitin, lysin og arginin, som tapes hos pasienter med cysteinuri (82). Indikasjon for bruk av denne testen er derfor cysteinuri hos ulike raser (82). Cystein har som nevnt evnen til å presipitere og dermed gi falske lave verdier (76-78). Ornitin, lysin og arginin blir derfor også analysert for å øke testens sensitivitet. Målinger som viser aminosyreverdier over 700 $\mu\text{mol/g}$ er forenelig med cysteinuri (22). COLA-testen er kun indikativ for FS dersom det samtidig foreligger normoglykemisk glukosuri, tap av bikarbonat og kliniske tegn forenelig med FS. Ved mistanke om FS uten at disse funnene er bekreftet er det anbefalt å anvende mer omfattende aminosyrepaneler.

Behandling

Uavhengig av underliggende årsak er behandlingen av FS lik. Støttebehandling er eneste form for behandling da det ikke finnes en kurativ behandling for skader på renale tubuli (4, 36, 68). Målet er å eliminere metabolsk acidose, normalisere elektrolyttforstyrrelser og korrigere tap av næringsstoffer i urin (4, 18, 19, 26, 29, 36, 41, 68).

Anestesilegen Steve Gonto utarbeidet en åttetrinns behandlingsprotokoll (Gonto-protokollen) som i utgangspunktet er utviklet for hunder av rasen Basenji med medfødt FS (18, 26, 28, 29, 68). Protokollen kan også anvendes i behandling av pasienter med ervervet FS (18, 28, 29,

68). Forskjellen er at det hos sistnevnte er viktig å identifisere og eliminere den underliggende årsaken til syndromet hvis mulig (18, 19, 41, 68). Grunnet sterk mistanke om en assosiasjon mellom ervervet FS og «jerky treats» er det anbefalt at veterinæren alltid spør eier om diett og type godbiter, og seponerer alt inntak av «jerky treats» der dette er aktuelt (19). Mistanken om utvikling av ervervet FS som følge av inntak av slike godbiter styrkes ved at disse hundene har vist seg å kunne gå i spontan remisjon uten behandling, men ved å kutte ut inntaket av godbitene (10, 19, 20, 22, 48). På tross av at Gonto-protokollen per dags dato ikke er evidensbasert er den populær blant veterinærer i behandling av ervervet FS (18, 26, 68, 83). Det er imidlertid uenighet blant klinikere hvorvidt protokollen bør følges i tilfeller hvor elektrolytt- og syrebaseverdier er innenfor referanseområdet. Tilskudd av aminosyrer omfattes også i denne diskusjonen.

Første trinn i protokollen inkluderer intensiv monitorering og behandling av sekundære elektrolyttforstyrrelser og metabolsk acidose (18, 26, 29, 68). Dette oppnås gjennom administrasjon av natrium-bikarbonat per os (8-12 mg/kg q12h) (26, 29, 68). Korrigering av metabolsk acidose ved proksimal RTA er imidlertid komplisert da renal utskillelse av bikarbonat øker når serum-bikarbonat øker (6, 18). På grunn av dette fenomenet er mengdene som trengs i slik behandling derfor ofte store (6, 18, 26). Per dags dato eksisterer det imidlertid ingen forskning som har vist langtidseffektene ved denne formen for alkalisering hos hund og katt med naturlig forekommende sykdom (68). Det er viktig å være klar over at også kalium vil tapes i urinen når blodet alkaliseres (2, 4, 6, 18). Det kan derfor være nødvendig å supplere eller erstatte natrium-bikarbonat med kaliumsitrat per os (40-75 mg/kg q12h) (6, 26, 68). Det er uenighet mellom ulike kilder hvorvidt natrium-bikarbonat eller kaliumsitrat er å foretrekke ved behandling av mer kronisk metabolsk acidose (29, 68). Målet med begge behandlingsformer er uansett å oppnå normale bikarbonatkonsentrasjoner

(ca 18-24 mmol/L), pCO₂-nivåer (ca 4,0-5,8 kPa) og serumnivåer av kalium (ca 4-6 mmol/L) (68). Videre er det viktig å understreke at protokollen er utviklet for medfødt FS, og at ervervede tilfeller ofte er langt mildere; behandling må derfor tilpasses hvert enkelt tilfelle.

De neste trinnene i protokollen fokuserer på å erstatte tap av vitaminer, mineraler og aminosyrer (29). Vitamin- og mineraltabletter for hunder eller mennesker skal gis henholdsvis daglig og ukentlig (29). Humane aminosyretilskudd kan gis i form av proteinpulver eller tabletter (29). I tillegg er det viktig at hunden alltid har ferskt vann tilgjengelig. Gonto-protokollen anbefaler en høy-protein-diett for å erstatte proteintapet over nyrene (29). Videre sier Gonto-protokollen at økt proteintilførsel hos pasienter med azotemi vil kunne øke påkjenningen på nyrene og dermed resultere i ytterligere økning av kreatinin og urea i serum (29). Graden av nyreskade varierer imidlertid blant pasienter med ervervet FS (4, 9, 19). Derfor anser veterinærer ved NMBU Smådyrklubben det som viktig å vurdere diett hunder med ervervet FS individuelt. FS-pasienter med kobberassosiert hepatopati vil kunne ha behov for kobberfattig diett og kobberchelaterende medisiner (28, 35, 38). Ved hypokalemi, hvilket er kjent hos ca 30% av hunder med FS, kan det være nødvendig med rene kaliumtilskudd i form av for eksempel Kajos® mikstur (kalsiumsitratt) (29). Ved kun mild hypokalemi vil elektrolyttforstyrrelsen imidlertid ofte bli korrigert av øvrig supplementering med multivitamin (29). To uker etter behandlingsstart er det anbefalt med ny blodgassanalyse, og doseringen justeres da for å oppnå en bikarbonatkonsentrasjon innenfor referanseområdet (29). Initielt kan hundens kliniske symptomer være så alvorlige at hospitalisering er nødvendig (4, 5, 9, 18, 19, 35, 36, 41, 43). Noen hunder utvikler langvarig hyporeksi eller anoreksi og kan ha behov for sondeføring (19, 48).

Monitorering

For hunder med alvorlige symptomer anbefales det å gjenta blodprøver (blodgass og serum-biokjemi) to uker etter initielle blodprøver og oppstart med Gonto-protokollen (29). Formålet med blodprøvene er å monitorere serumnivå av bikarbonat og andre elektrolytter (29, 68). For hunder med milde symptomer anbefales kontroll etter 8-10 uker (29). Når blodverdiene er stabile kan blodprøvetaking gjentas hvert halvår eller ved utvikling av symptomer (29). Ubehandlete FS-pasienter kan utvikle forverring av eksisterende metabolsk acidose hvilket kan føre til multiorgansvikt og død (29). I tillegg vil ubehandlet FS kunne resultere i progressiv nyresvikt som i verste fall kan være fatalt (18, 19). Monitorering av elektrolytter, metabolsk acidose, urinveisinfeksjoner og azotemi burde derfor gjøres regelmessig.

Prognose

Tidligere var FS hos Basenji ansett for å ha avventende til slett prognose da medfødt FS som regel har et progressivt forløp (22, 26). Nå ser man derimot at disse kan leve et fullverdig, langt liv ved tidlig iverksatt og korrekt behandling og håndtering av elektrolytt- og syre-baseforstyrrelser (22, 27, 29). En studie viser at median for overlevelse for Basenji med påvist FS var 5,25 år etter at diagnosen ble stilt (18, 26).

Prognosen ved ervervet FS er ansett som god dersom man identifiserer og kan eliminere den utløsende årsaken til sykdom (18, 51). Det er imidlertid tilfeller av ervervet FS hvor man aldri påviser noen sikker årsak og dermed heller ikke gjør noe med denne, og at disse fremdeles blir friske (10, 19, 20, 22, 48). Likevel kan syndromet initielt ha en livstruende fase og uten behandling kan lidelsen kunne resultere i nyresvikt og død (18, 19). I tillegg kan korrigerende av elektrolytt- og syrebaseforstyrrelser være svært utfordrende; intensiv støttebehandling vil

derfor kunne være nødvendig (6, 18). En retrospektiv studie fra 2013 viste at 6 av 108 (5,5%) hunder med diagnosen ervervet FS døde eller ble avlivet som et resultat av sykdommen, og at enkelte av hundene hadde behov for behandling i opptil 6 måneder etter at diagnosen ble stilt (19). Noen få av hundene utviklet permanent nyreskade som følge av ervervet FS (19). Den samme studien viste imidlertid at 32% av hundene gikk i spontan remisjon når eier sluttet å føre disse med «jerky treats», uten ytterligere behandling (19), noe flere andre studier også har vist (10, 18, 20, 21, 48, 50).

Majoriteten av hunder med ervervet FS assosiert med «jerky treats» blir erklært friske ca 1-8 måneder etter avsluttet inntak av disse godbitene (4, 9, 10, 19, 20). Tid før remisjon vil avhenge av alvorlighetsgraden av nyreskade hos hundene. Dette vil igjen kunne avhenge av mengde, varighet av inntak/toksineksponering, individuelle forskjeller, alder og rase (19, 49). Det har imidlertid, som nevnt, aldri blitt påvist et kausalt agens eller toksin og en kan derfor ikke uttale seg om betydningen av disse faktorene. Hunder med ervervet FS som får behandling ser ut til å ha normal forventet levetid (4) og lav mortalitetsrate (51).

Formål

De siste årene har man fått en mistanke om en betydelig økning i forekomsten av ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben. Vi ønsket å bekrefte eller avkrefte dette, samt undersøke det nærmere. Formålet med denne studien var derfor tredelt; 1) beskrive forekomsten av ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben i tidsrommet januar 2005 til desember 2018, 2) karakterisere sykdommen blant hundene som ble registrert i Nasjonalt register, og 3) få en oversikt over Fanconi syndrom hos hund gjennom litteratursøk.

Materiale og metoder

Studiedesign

I denne oppgaven er det utført en retrospektiv deskriptiv studie av forekomsten av ervervet FS for problemstilling 1 og prospektiv deskriptiv studie av syndromet for problemstilling 2.

Studiens første problemstilling tar for seg binomiale variabler (har ervervet FS/har ikke ervervet FS). Den andre problemstillingen tar for seg binomiale (ja/nei eller positiv/negativ), kvalitative (lav/normal/høy) og kontinuerlige kvantitative variabler i studiepopulasjonen.

Studieenheten for begge problemstillinger er norske hunder, mens studiepopulasjonen er norske hunder med diagnostisert ervervet FS. Studiens referansepopulasjon er norske hunder som kan utvikle ervervet FS.

Studiepopulasjoner

Hunder fra NMBU Smådyrklinnens journalsystem

Journaler ble hentet fra NMBU Smådyrklinnens journalsystem, ProfVet, i tidsperioden 2005-2015, 2017 og 2018 ved at disse ble eksportert til Excel. En slik konvertering lot seg ikke gjøre for 2016. Tall for dette året har derimot blitt hentet inn via direkte kommunikasjon med klinikere ved NMBU Smådyrklinnen.

En rekke søkeord (vedlegg 1), i form av hele og deler av ord, ble benyttet for å fange opp journaler til hunder med ervervet FS. Ved manuelt å gå gjennom alle treff ble aktuelle kasus plukket ut på bakgrunn av inklusjonskriteriene normoglykemisk glukosuri. Dersom det forelå dokumentert utredning som viste at normoglykemisk glukosuri skyldtes annen sykdom ble

disse pasientene ekskludert fra studien. Hunder med diagnosen medfødt FS, primær renal glukosuri eller negativ Fanconi-screening ble ikke inkludert.

Hunder fra Nasjonalt register

Nasjonalt register for ervervet FS hos hunder ble opprettet i mars 2018. Registeret er et samarbeidsprosjekt med Mattilsynet, som har utøvende myndighet med tanke på å søke etter bakenforliggende årsak til den observerte økningen av ervervet FS. Prosjektansvarlige veterinærer er Anita Haug Haaland, Heidi Sjetne Lund, Kristin Paaske Anfinsen, Lars Moe og Josefin Hultman. Informasjon om registeret ble formidlet via Norsk Veterinærtidsskrift (2018, nr.5), NMBU sin hjemmeside (<https://www.nmbu.no/tjenester/uds/smadyr/forskning/node/34309>) og ved diverse radioopptredener. Inklusjonskriteriet for registeret er norske hunder med påvist normoglykemisk glukosuri. Eksklusjonskriterier er hunder med diagnosen medfødt FS, primær renal glukosuri eller negativ Fanconi-screening/COLA-test.

Aktuelle hunder ble registrert ved at behandlende veterinær fylte ut et skjema i QuestBack (vedlegg 2) eller sendte inn relevant informasjon per e-post til anita.haug.haaland@nmbu.no. Dette krevde eiers samtykke. Dersom det forelå manglende informasjon ble rekvirerende veterinær kontaktet per e-post (vedlegg 3). Informasjon fra pasienter utredet ved NMBU Smådyrklubben ble innhentet fra journalsystemet ProfVet. Informasjon fra QuestBack inkluderte signalement, klinisk presentasjon, tilstedeværelse eller fravær av PU/PD, historie med inntak av «jerky treats», resultater av urin- og blodanalyse, eventuell behandling og dato for når lidelsen ble oppdaget. Klinisk patologi inkluderte glukosuri med normoglykemi, proteinuri og blodgassanalyse som viste tap av bikarbonat.

Mattilsynet tok deretter kontakt med dyreeier for en spørreundersøkelse (vedlegg 4). Spørreundersøkelse for dyreeier utført av Mattilsynet inkluderte signalement, klinisk presentasjon, dato for når lidelsen ble oppdaget og diagnostisert, hundens diett, inntak av “jerky treats”, medisinerer eller kosttilskudd, informasjon vedrørende eventuelle intoksikasjoner, og tilstedeværelse eller fravær av PU/PD, letargi, anoreksi, oppkast, diaré og vekttap.

Deskriptiv statistikk

På bakgrunn av registerets informasjon ble det utført en deskriptiv studie av ervervet FS hos hunder i Norge. Dette inkluderer signalement, klinisk presentasjon, resultater av urin- og blodanalyse, dato for tidspunkt lidelsen ble diagnostisert, inntak av «jerky treats» og geografisk plassering av hundene. Informasjon om inntak av «jerky treats» (ja/nei/ikke oppgitt) er registrert i datasettet, men mengde, merke og varighet av inntak ble ikke studert. I tillegg ble eventuelle urinanalyser med hensyn til leptospirose og dyrkning med tanke på pyelonefritt registrert i datasettet.

Resultatene av de diagnostiske parameterne kom fra lokale dyreklinikker og NMBU Smådyrklinikken. Majoriteten av prøvene ble analysert ved Sentrallaboratoriet eller IDEXX Laboratories (både InHouse og eksternt). Referanseverdiene for de diagnostiske testene anvendt i studien varierer. Resultatene ble derfor vurdert ut fra referanseverdiene til hver enkelt analysemaskin. Tidspunktet for prøvetaking var varierende med hensyn til sykdomsforløp og dato for diagnose. Tidspunkt for diagnose ble satt til dato for analysert Fanconi-screening/COLA-test eller påvist glukosuri med normoglykemi; dette varierte fra februar 2015 til februar 2019.

Urinalysene inkluderte glukosuri, pH, urin spesifikk vekt, proteinuri, aminosyreprofiler og ketonuri. Urinen som ble analysert var spontan- eller cystocenteseurin, og ble analysert ved subjektiv vurdering av eventuelle utslag på urinstix (IDEXX, Kruuse m.fl.) eller ved hjelp av InHouse-maskiner (VetScan2, IDEXX m.fl.). Urinen ble klassifisert ut fra urin spesifikk vekt som hyposten (1.000-1.007), isosten (1.008-1.012), moderat konsentrert (1.013-1.034) og hypersten (> 1.035) (87,106). Urinens pH ble klassifisert som normal (5,5-7,5), aciduri (< 5,5) og alkalinuri (> 7,5) (87). Innhold av protein og glukose ble oppgitt i mg/dl (conventional units), mmol/L (SI units) eller +1, +2 osv (arbitrary units). Etter innsamling av data ble alle testresultater omgjort til arbitrary units. Det ble benyttet referanseområder for hver enkelt analysetype.

Tabell 1: Referanseverdier for glukose i urin for urinstix fra IDEXX og Kruuse.

	Trace	1+	2+	3+	4+
IDEXX VetLab UA Analyzer / IDEXX UA Strips	-	3 mmol/L	6 mmol/L	17 mmol/L	56 mmol/L
Kruuse Multistix 10 SG	5 mmol/L	15 mmol/L	30 mmol/L	60 mmol/L	110 mmol/L

Tabell 2: Referanseverdier for protein i urin for urinstix fra IDEXX og Kruuse.

	Trace	1+	2+	3+	4+
IDEXX VetLab UA Analyzer / IDEXX UA Strips	-	0,3 g/L	1,0 g/L	5,0 g/L	-
Kruuse Multistix 10 SG	-	0,3 g/L	1,0 g/L	3,0 g/L	> 20,0 g/L

Videre ble det registrert hvilken type aminosyreprofil som var blitt brukt (PennGen, Laboklin, IDEXX) samt om det forelå aminoaciduri (positiv/negativ). Referanseverdi er bestemt av spesiallaboratoriene og utslag høyere enn øvre referanseområde vurderes som aminoaciduri.

Blodglukosenivåer (mmol/L) ble vurdert som lave, normale eller høye i henhold til referanseområdet for analysemaskinen. Nivåer av klor (mmol/L), fosfat (mmol/L), kalium (mmol/L), fruktosamin (umol/L) og kreatinin (umol/L eller mg/dl) i blod ble registrert.

Verdiene ble kategorisert som lav, normal eller forhøyet ut fra referanseverdier for den enkelte analysemaskin. Videre ble resultater fra venøs blodgassanalyse registrert med fokus på blodets pH og innhold av bikarbonat (mmol/L). Også disse ble kategorisert som lav, normal eller forhøyet.

Statistiske metoder

Resultatene fra NMBU Smådyrklivens journalsystem ble presentert som frekvenser av forekomst (antall hunder med diagnosen ervervet FS per år) kalkulert for perioden 2005-2015,

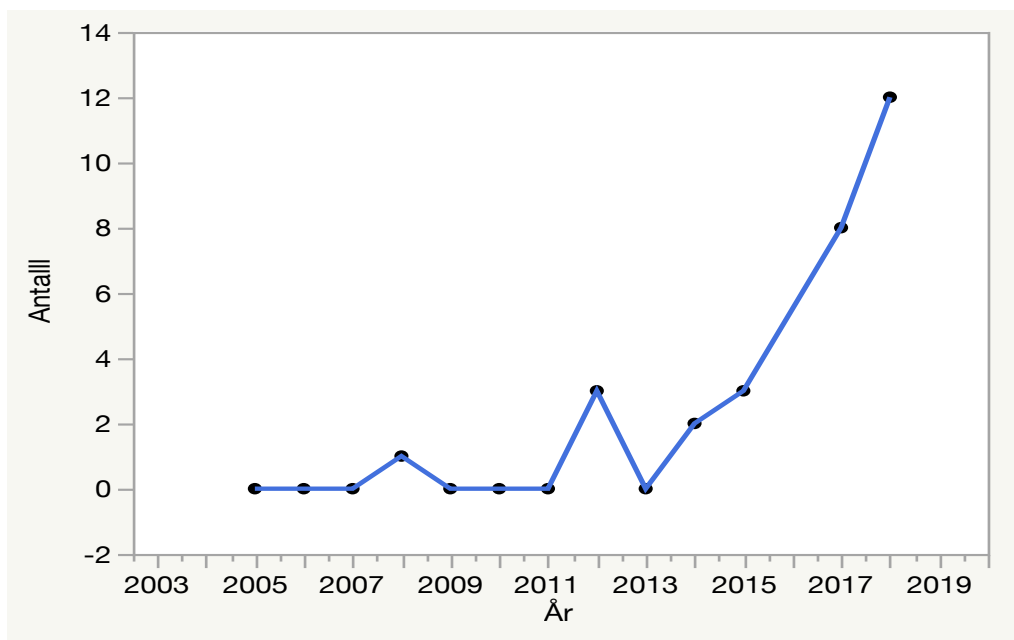
2017 og 2018. Databasen for Nasjonalt register ble laget i Microsoft Office Excel Online® og statistisk analyse ble utført ved hjelp av JMP Trial 14.2.0®. Kontinuerlige variabler i Nasjonalt register ble presentert med gjennomsnitt og median. Det ble beregnet 95% konfidensintervall for normalfordelte variabler.

Resultater

Forekomst av ervervet Fanconi syndrom hos hunder ved NMBU

Smådyrklubben

Figur 1 viser antall hunder ved NMBU Smådyrklubben i tidsperioden 2005-2015, 2017 og 2018 som møtte inklusjonskriteriene. Utvalgte søkeord (vedlegg 1) ga 1938 treff i ProfVet. Av disse innfridde totalt 29 enkeltkasus inklusjonskriteriene. De vanligste årsakene til at kasus ble ekskludert var at disse var av en annen art enn hund, at det var fravær av glukosuri, eller at dersom de hadde normoglykemisk glukosuri var dette dokumentert at skyldtes en annen sykdom enn FS. I tidsperioden 2005 til 2015 var det kun enkelttilfeller (< 3 tilfeller per år) med tentativ ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben. Av alle tilfellene i dette tidsrommet var kun én av disse verifisert med positiv Fanconi-screening.



Figur 1: Forekomst av ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben i perioden 2005-2015, 2017 og 2018.

Beskrivelse av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i Nasjonalt register

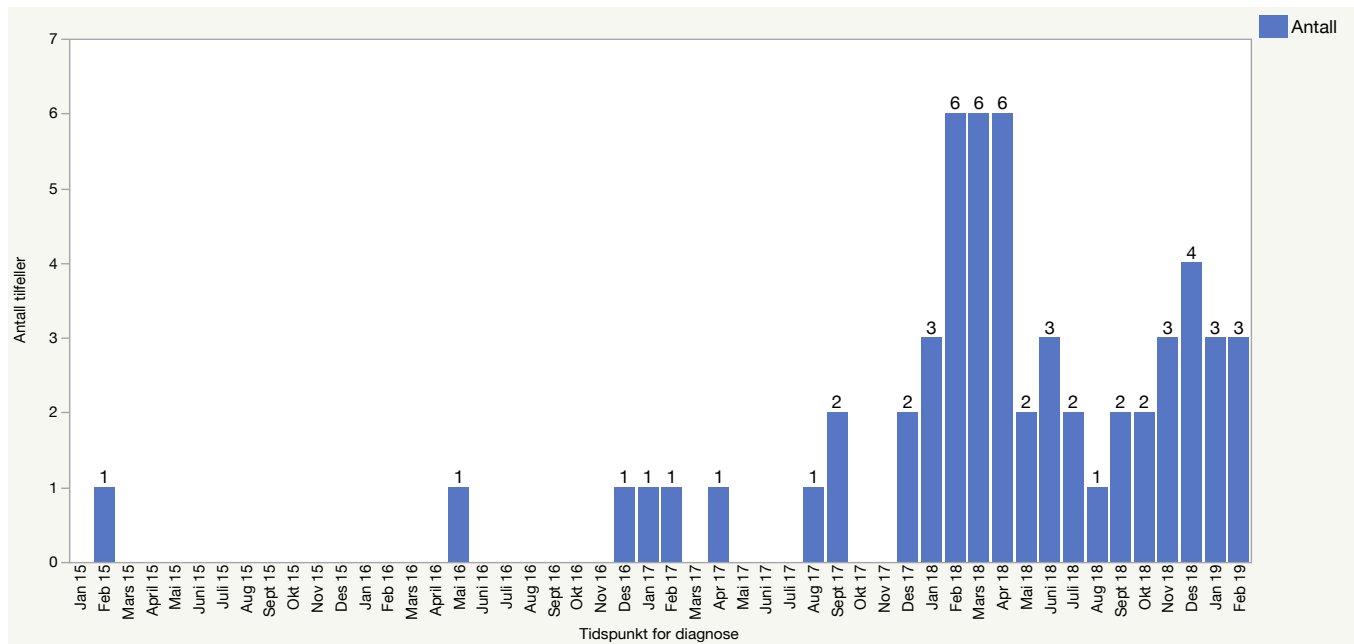
Totalt 61 norske hunder var inkludert i Nasjonalt register per februar 2019. To av hundene ble imidlertid ekskludert da disse ikke møtte inklusjonskriteriene. Til sammen ble 59 hunder fra hele Norge ble en del av den deskriptive studien. Disse kom hovedsakelig fra Østlandet (75%, 44/59). Totalt 39% (23/59) av registrerte hunder kom fra NMBU Smådyrklivnikken.



Figur 2: Geografisk lokalisasjon av 59 norske hunder i Nasjonalt register.

Tidspunkt for diagnose

Det var oppgitt tidspunkt for diagnose (måned og år) for totalt 58 av 59 hunder i Nasjonalt register (figur 3).

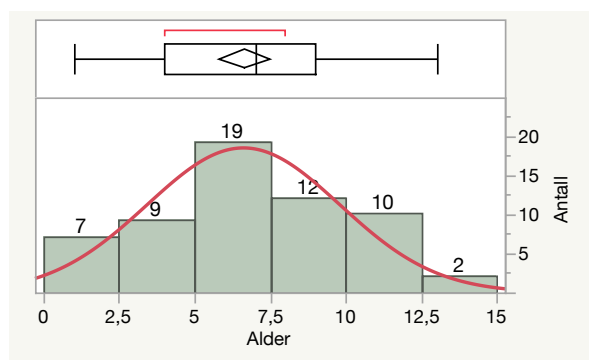


Figur 3: Fordeling av diagnostidspunkt (måned og år) for 58 hunder i Nasjonalt register.

Signalement

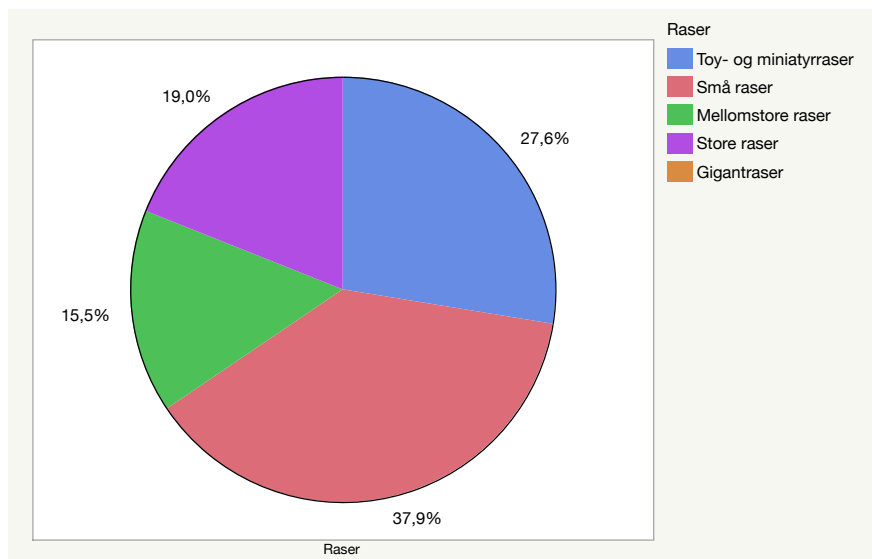
Studieutvalget bestod av 23 tisper og 36 hannhunder i alderen 1 til 13 år. Fordelingen av alder hos studieutvalget (n=59) viste at denne i gjennomsnitt var $6,6 \pm 3,2$ (95% KI) (figur 4).

Laveste og høyeste alder var 1 og 13 år med en median lik 7,0.

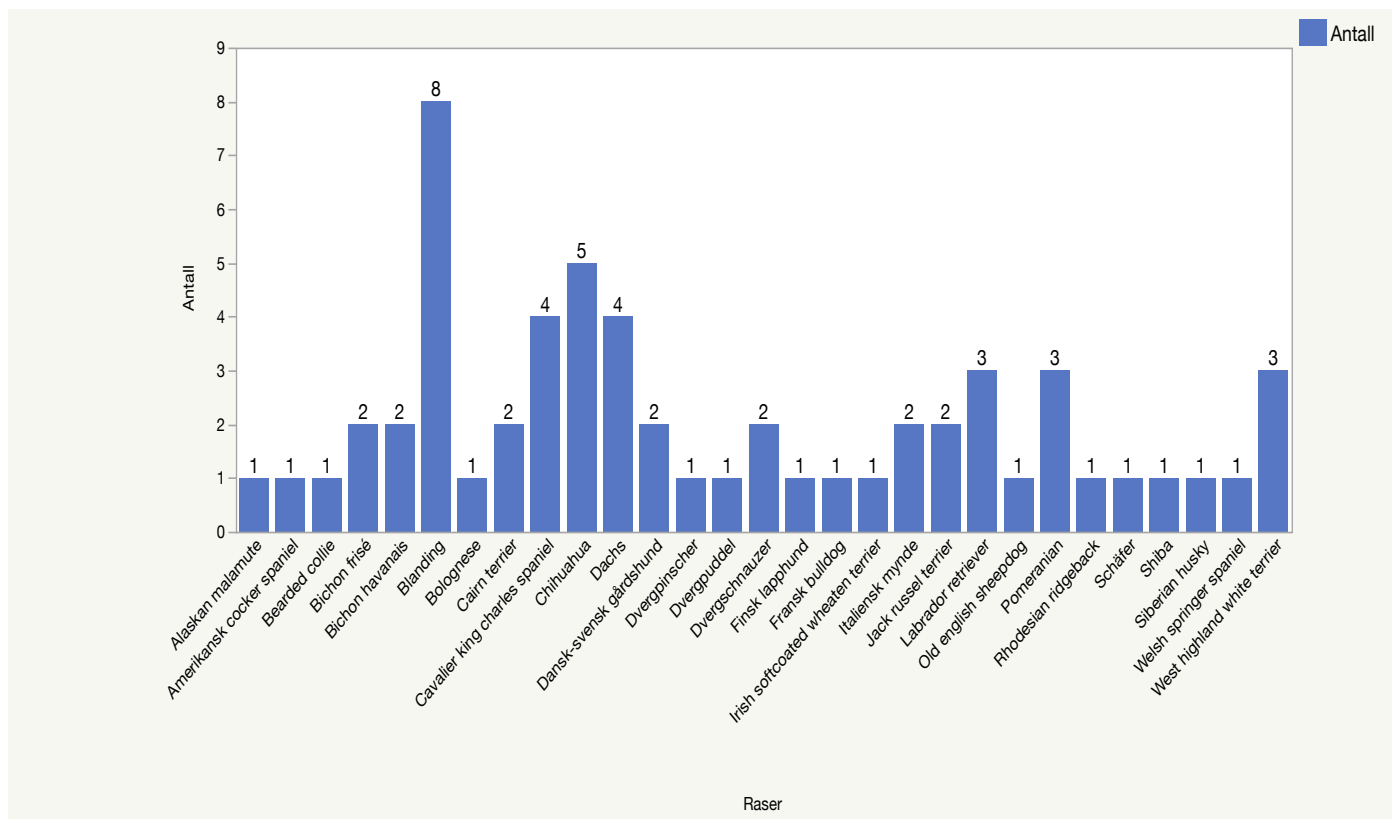


Figur 4: Fordeling av alder hos 59 hunder i Nasjonalt register.

Hundene i Nasjonalt register ble delt i fem grupper basert på rase/kroppsvekt (figur 5); toy- og miniatyraser (1,5-5 kg), små raser (5-10 kg), mellomstore raser (10-25 kg), store raser (25-45 kg) og gigantraser (> 45 kg). For én av hundene (1/59) var det ikke oppgitt rase eller kroppsvekt. Totalt 65,5% (38/58) av hundene veide < 10 kg.



Figur 5: Fordeling av rasegrupper basert på kroppsvekt hos 58 hunder i Nasjonalt register.



Figur 6: Fordeling av raser hos 59 hunder i Nasjonalt register.

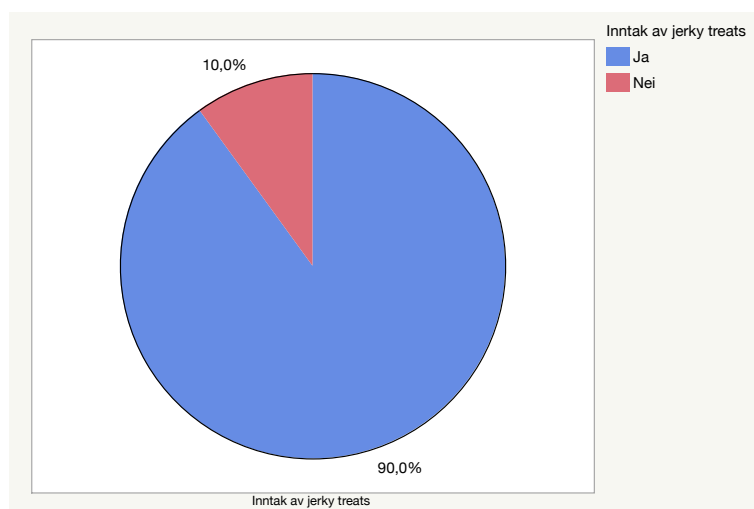
Kliniske symptomer

Tabell 3: Kliniske symptomer hos 59 hunder i Nasjonalt register.

Kliniske symptomer n	Affisert n	Uaffisert n	Ukjent n	Insidens n (%)
Polydipsi	50	7	2	50/57 (87,7%)
Polyuri	48	9	2	48/57 (84,2%)
Letargi	37	17	5	37/55 (67,3%)
Anoreksi/hyporeksi	35	19	5	35/55 (63,4%)
Vekttap	24	15	21	24/38 (63,2%)
Oppkast	23	24	12	23/47 (48,9%)

Inntak av «jerky treats»

For totalt 90% (45/50) var det oppgitt at disse hadde hatt inntak av «jerky treats» (figur 7). De resterende hundene (10%, 5/50) hadde ikke hatt inntak av slike godbiter i forkant av sykdomsdebut.

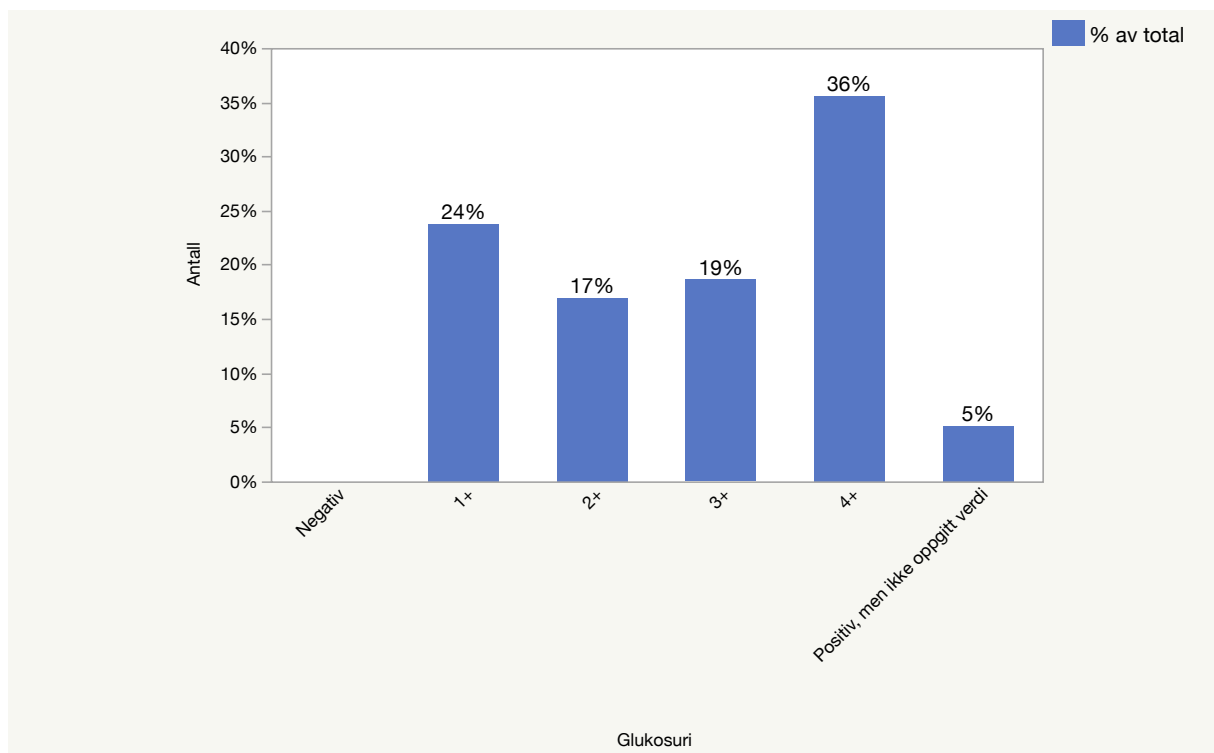


Figur 7: Inntak av jerky treats hos 50 hunder i Nasjonalt register.

Diagnostiske parametere (urin)

Glukosuri

Alle hundene i Nasjonalt register hadde glukosuri, hvorav glukoseverdien var oppgitt for 56 av 59 hunder (figur 8). For de tre siste hundene (3/59) var det kun oppgitt at det var påvist glukosuri, men ingen spesifikk verdi. Videre hadde flere hunder multiple målinger. Hos disse er det verdien som ble målt ved diagnostetidspunktet som er anvendt i statistikken.

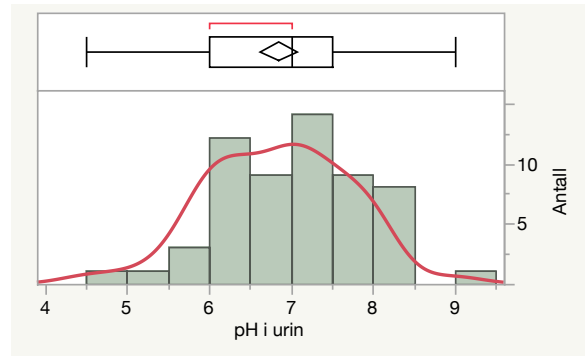


Figur 8: Glukoseinnhold i urinen hos 56 hunder i Nasjonalt register.

pH

Det ble utført pH-analyse hos 98,3% (58/59) av hundene (figur 9). Anvendt referanseintervall er 5,5-7,5. I de tilfellene hvor det var analysert pH i flere urinprøver har det blitt beregnet et gjennomsnitt av alle målingene. Fordelingen av pH i urin hos studieutvalget (n=58) viste at denne i gjennomsnitt var $6,8 \pm 0,87$ (95% KI). Laveste og høyeste verdi som ble målt var 4,5 og 9,0, med en median lik 7,0. Totalt 62% (36/58) av hundene hadde verdier innenfor

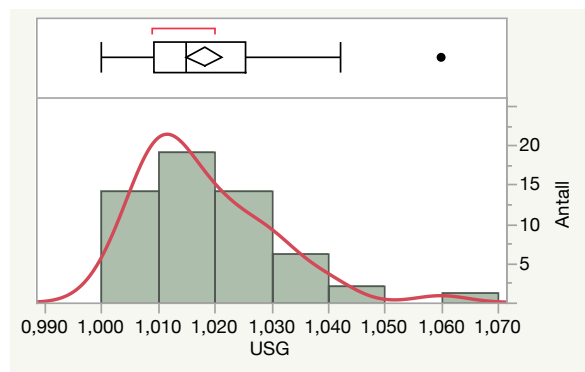
referanseområdet, mens 31% (18/58) hadde verdier over øvre referanseverdi (alkalinuri). De resterende 7% (4/58) hadde verdier lavere enn nedre referanseverdi (aciduri).



Figur 9: Fordeling av pH i urin hos 58 hunder i Nasjonalt register.

Urin spesifikk vekt

Urin spesifikk vekt ble målt hos 94,9% (56/59) av hundene (figur 10). Videre hadde flere hunder multiple målinger. Hos disse er det verdien som ble målt ved diagnosetidspunktet som er anvendt i statistikken. Fordelingen av urin spesifikk vekt hos studieutvalget (n=56) viste at denne i gjennomsnitt var $1,018 \pm 0,01$ (95% KI). Laveste og høyeste verdi som ble målt var 1,000 og 1,060, med en median lik 1,015. Totalt 16,1% (9/56) hadde hypostenuri (< 1,008), mens 23,2% (13/56) hadde isostenuri (1,009-1,012). Til sammen 44,6% (25/56) hadde moderat konsentrert urin (1,013-1,029). De resterende 16,1% (9/56) hadde hyperstenuri (> 1,030).



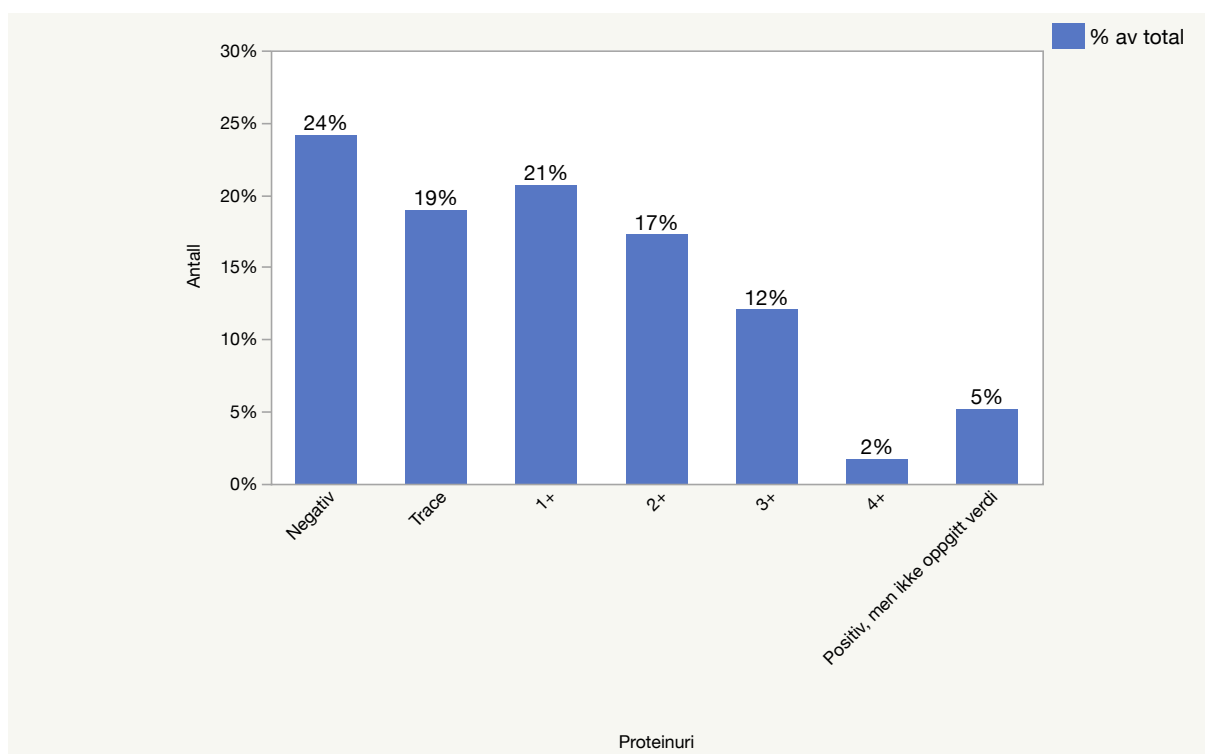
Figur 10: Fordeling av urin spesifikk vekt (USG) hos 56 hunder i Nasjonalt register

Aminoaciduri

Totalt var det sendt inn urin til spesiallaboratorier som tester for aminosyrer for 49 av hundene i Nasjonalt register. Urinprøvene ble sendt til PennGen i USA (42,9%, 21/49), Laboklin i Tyskland (40,8%, 20/49) eller IDEXX Laboratories i USA (16,3%, 8/49). Referanseverdi er bestemt av spesiallaboratoriene og utslag høyere enn øvre referanseområde vurderes som aminoaciduri. Av de 49 hundene med innsendt test hadde 98% (48/49) positiv test. For totalt 2% (1/49) var urinen sendt til analyse uten at det var oppgitt testresultat.

Proteinuri

Av det totale studietutvalget ble det utført proteinanalyse hos 98,3% (58/59) av disse (figur 11). Flere av hundene hadde multiple målinger. Hos disse er det verdien som ble målt ved diagnosetidspunkt som er anvendt i statistikken.



Figur 11: Proteininnhold i urinen hos 58 hunder i Nasjonalt register.

Ketonuri

Av det totale studietutvalget ble det analysert for ketoner i urinen hos 87% (46/59) av disse. Totalt 87% (40/46) var negative med hensyn til ketonuri. Til sammen 13% (6/46) var positive.

Dyrkning

Det var dyrket urin fra totalt 64,4% (38/59) av hundene. Majoriteten av disse var negative (78,9%, 30/38). Til sammen 15,8% (6/38) av prøvene var positive. De resterende 5,3% (2/38) hadde ikke oppgitt resultatet av dyrkingen.

Diagnostiske parametere (blod)

Glukose og fruktosamin

Serum-glukose var analysert for alle hundene i Nasjonalt register. Majoriteten av disse var normoglykemiske (94,9%, 56/59), én (1,7%, 1/59) var hypoglykemisk med blodglukose lik 3,74 mmol/L (RI; 4,11-7,95) og to (3,4%, 2/59) var hyperglykemiske med blodglukose lik 113 mg/dL (RI; 60-110) og 8,3 mmol/L (RI; 3,6-6,6) ved enkeltmålinger. Hundene med hypo- eller hyperglykemi var normoglykemiske ved øvrige målinger. I tillegg var det analysert fruktosamin hos 47,5% (28/59) av hundene, hvorav samtlige hadde verdier innenfor referanseområdet.

Kalium

Av det totale studietutvalget ble det utført blodanalyse av kalium hos 88,1% (52/59) av hundene (figur 12). Totalt 36,5% (19/52) av disse hadde verdier under referanseområdet for analysemaskinen. Til sammen 61,5% (32/52) hadde verdier innenfor referanseområdet. De

resterende 1,9% (1/52) hadde verdier over referanseområdet. Totalt 21% (4/19) av hundene hadde markert hypokalemi med verdier lik 2,9 mmol/L.

Klor

Av det totale studieutvalget ble det utført blodanalyse av klor hos 81,3% (48/59) av hundene (figur 12). Totalt 37,5% (18/48) av disse hadde verdier over referanseområdet for analysemaskinen. Til sammen 60,4% (29/48) hadde verdier innenfor normalområdet. De resterende 2,1% (1/48) hadde verdier lavere enn nedre referanseverdi.

Fosfat

Av det totale studieutvalget ble det utført blodanalyse av fosfat hos 94,9% (56/59) av hundene (figur 12). Totalt 21,43% (12/56) av disse hadde verdier under referanseområdet for analysemaskinen. Til sammen 7,14% (4/56) hadde verdier over referanseområdet. De resterende 71,43% (40/56) hadde verdier innenfor normalområdet.

Urea

Av det totale studieutvalget ble det utført blodanalyse av urea hos 86,4% (51/59) av hundene (figur 12). Totalt 68,63% (35/51) av disse hadde verdier innenfor referanseområdet for analysemaskinen. Til sammen 23,53% (12/51) hadde verdier over referanseområdet. De resterende 7,84% (4/51) hadde verdier under nedre referanseverdi.

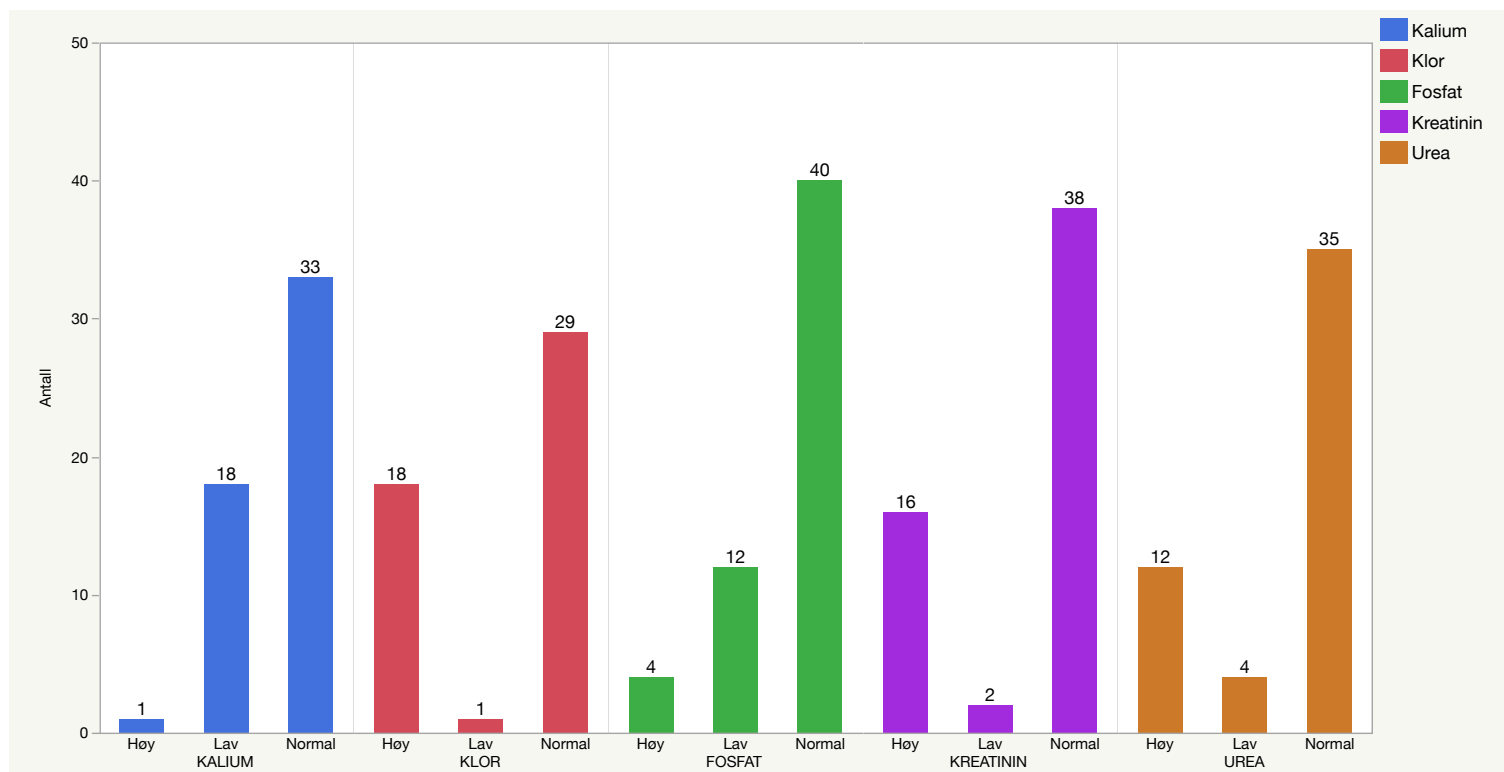
Kreatinin

Av det totale studietutvalget ble det utført blodanalyse av kreatinin hos 94,9% (56/59) av hundene (figur 1). Totalt 67,8% (38/56) av disse hadde verdier innenfor referanseområdet for analysemaskinen. Til sammen 28,6% (16/56) hadde verdier over referanseområdet. De resterende 3,6% (2/56) hadde verdier under nedre referanseverdi.

Kreatininverdiene ble kategorisert i henhold til graderingssystemet til IRIS (International Renal Interest Society) for CKD. Serum-kreatinin ble analysert hos totalt 89,3% (50/56) av hundene (tabell 4). Dataene viste at totalt 15,7% (8/51) av hundene hvor det var oppgitt blodprøveverdier for både kreatinin og urea hadde forhøyede verdier av begge parametere samtidig (azotemi). Av pasientene med azotemi, hadde 1/8 (12,5%) hyposten-, 2/8 (25%) isosten-, 4/8 (50%) moderat konsentert og 1/8 (12,5%) hypersten urin.

Tabell 4: IRIS-staging for CKD hos 50 hunder i Nasjonalt register.

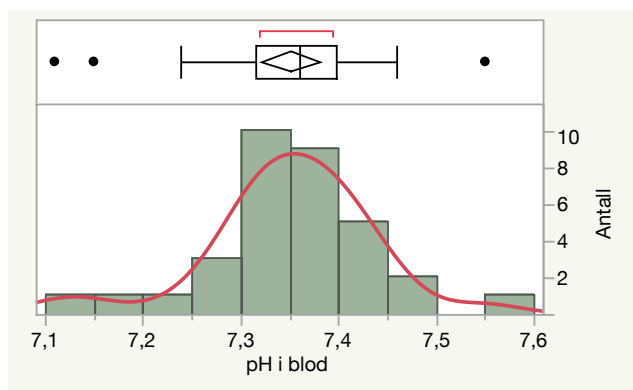
Stage	Referanseintervall	Insidens n (%)
1	< 125 umol/L eller < 1,4 mg/dL	33/50 (66%)
2	125-180 umol/L eller 1,4-2,0 mg/dL	14/50 (28%)
3	181-440 umol/L eller 2,1-5,0 mg/dL	2/50 (4%)
4	> 440 umol/L eller > 5,0 mg/dL	1/50 (2%)



Figur 12: Blodparametere hos hunder i Nasjonalt register kategorisert som "høy", "lav" og "normal".

Venøs blodgass

Av det totale studieutvalget var det utført blodgassanalyse og oppgitt pH-verdier (lav, normal eller høy) hos 59,3% (35/59) av disse. Det var oppgitt eksakte verdier for 94,2% (33/35) av hundene (figur 13). Fordelingen av pH i blod hos studieutvalget (n=33) viste at denne i gjennomsnitt var $7,35 \pm 0,84$ (95% KI). Laveste og høyeste verdi som ble målt var 7,11 og 7,55, med en median lik 7,361. Totalt 42,8% (15/35) av hundene hadde pH-verdier lavere enn nedre referanseverdi (acidemi). Til sammen 8,6% (3/35) av hundene hadde pH-verdier høyere enn øvre referanseverdi (alkalemi). De resterende 48,6% (17/35) verdiene var innenfor normalområdet. Totalt 6,0% (2/33) av hundene hadde uttalt acidemi (pH < 7,2).



Figur 13: pH-verdier i blodet hos 33 hunder i Nasjonalt register.

Av det totale studieutvalget var det utført blodgassanalyse og oppgitt bikarbonatverdier (lav, normal eller høy) hos 61,0% (36/59) av disse. Totalt 33,3% (12/36) av hundene hadde verdier lavere enn nedre referanseverdi. Ingen av hundene hadde verdier over øvre referanseverdi. De resterende 66,7% (24/36) verdiene var innenfor normalområdet.

Dataene viste at totalt 17,1% (6/35) hadde både pH- og bikarbonatverdier lavere enn nedre referanseverdi (metabolsk acidose). Alle disse hadde også serum-klorverdier over øvre referanseverdi (hyperkløremisk metabolsk acidose).

Leptospirose

Totalt 30,5% (18/59) av hundene var testet for leptospirose, hvorav samtlige var negative.

Diskusjon

Forekomst av ervervet Fanconi syndrom hos hunder ved NMBU

Smådyrklubben

Forekomst

I tidsperioden 2005 til 2015 var det kun enkelttilfeller (< 3 tilfeller per år) med tentativt ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben. Som nevnt i resultatene var det kun én av disse tilfellene som var verifisert med positiv Fanconi-screening. I løpet av 2017 ble det diagnostisert totalt 8 tilfeller og totalt 12 tilfeller i 2018. Dette viser en betydelig økning fra perioden før 2017 til 2017-2018. Resultatene viser en firedobling (300% økning) i antall tilfeller fra 2015 (n=3) til 2018 (n=12). Til sammenligning viser et register for ervervet FS i Storbritannia assosiert med inntak av «jerky treats» (Jerky Treats Case Registry) at det var rapportert inn totalt 37 tilfeller i tidsrommet 2012 og 2015-2018: Ett kasus i 2012, 4 kasus i 2015, 16 kasus i 2016, 9 kasus i 2017 og 7 kasus i 2018 (84, 85) (vedlegg 5). Tall fra en japansk studie fra 2017 hevdet at ervervet FS hos hunder assosiert med inntak av «jerky treats» var vanlig forekommende (>1000 hunder) i USA, Australia og England (21). En rapport fra U.S. Food and Drug Administration (FDA) viste at de i tidsperioden 2007 til og med 2015 hadde mottatt omtrent 5200 meldinger om sykdom assosiert med inntak av «jerky treats», hvorav majoriteten av disse var hunder (51). I følge den samme rapporten hadde det vært en markert økning i antallet rapporterte tilfeller i 2013, etter at FDA hadde publisert en oppdatering om syndromet i media (51). Disse tallene er imidlertid vanskelige å ekstrapolere til Norge da hundepopulasjonen her er langt mindre enn i USA.

På bakgrunn av den opplevde økningen i antallet tilfeller av ervervet FS ved NMBU

Smådyrklubben ble det publisert en artikkel om FS i Norsk Veterinærtidsskrift i mai 2018.

Det medregnes en økt bevissthet og kunnskap om ervervet FS i tiden etter dette. I hvilken grad det påvirket økningen i antall diagnoser av ervervet FS ved eksterne klinikker i løpet av 2018 er usikkert, men det antas å kunne ha en betydning. Det kunne tenkes at det lave antallet diagnostiserte tilfeller i årene før 2017 skyldes underdiagnostisering grunnet lite kunnskap og erfaring med sykdommen. Tallene i denne studien viser imidlertid en økning i prevalens allerede i 2017, hvilket var før informasjon om syndromet ble publisert i Norsk Veterinærtidsskrift og andre kanaler. Det antas derfor som lite sannsynlig at et stort antall kasus ikke har blitt plukket opp ved NMBU Smådyrklubben i årene før 2018. NMBU Smådyrklubben har generelt høy kompetanse og oppdatert fagkunnskap. Det er derfor nærliggende å tenke at diagnosen ervervet FS ble stilt dersom pasienter med syndromet ble undersøkt ved NMBU Smådyrklubben også i årene før 2018. I tillegg er det naturlig å tenke at pasienter med normoglykemisk glukosuri som ikke får diagnose hos behandlende veterinær blir fanget opp når de henvises til NMBU veterinærhøgskolen. Til slutt kan det tenkes at pasienter som har hatt ervervet FS, men gått i spontan remisjon før diagnosen ble stilt, har falt utenom studiens resultater. Slike tilfeller ville imidlertid også ha falt utenfor både før og etter 2018, og vil derfor trolig ikke påvirke forekomsten.

Generaliserbarhet og begrensninger

Hvorvidt økningen av tilfeller ved NMBU Smådyrklubben kan ekstrapoleres til øvrige deler av landet kan diskuteres. I og med at denne studien ikke har samlet data fra annet enn NMBU Smådyrklubben har vi ingen sammenligningsgrunnlag for andre deler av landet. Hvorvidt studiepopulasjonen kan generaliseres til målpopulasjonen er usikkert da studieutvalget trolig ikke er representativt. Foruten noen få tilfeller som henvises langveisfra til NMBU Smådyrklubben er majoriteten av pasientene fra Oslo og Akershus. Studiepopulasjonen var fra store deler av Norge, men majoriteten var fra Østlandet (74,6%, 44/59). En stor andel av

hundene (65,9%, 29/44) som kom fra Østlandet var av små raser (< 10 kg). Det er mulig at det er forskjeller i rasesammensetning i byer sammenlignet med distrikter, uten at dette er undersøkt i denne studien. Dersom det er en reell overvekt av små størrelser på Østlandet sammenlignet med resten av landet vil dette i så fall kunne gi dataene en feilaktig skjevhet. Likevel er det en subjektiv oppfatning at økningen ved NMBU Smådyrklubben stemmer overens med situasjonen i resten av landet; dette på bakgrunn av kommunikasjon mellom veterinærer ved NMBU Smådyrklubben og lokale klinikker.

Mulige feilkilder kan ha oppstått med tanke på valg av inklusjonskriterier og søkeord i NMBUs journalsystem. Som nevnt var inklusjonskriteriene i denne studien normoglykemisk glukosuri. Det innebærer at studien potensielt anvender inklusjonskriterier som også vil omfatte andre nyresykdommer. Normoglykemisk glukosuri er et karakteristisk funn ved ervervet FS, men dette kan også ses hos blant annet Lhasa Apso og Shih Tzu med renal dysplasi (86-89), Samoied og Engelsk Cocker Spaniel med arvelig nefritt (86, 90-95), Doberman Pinscher med primær glomerulopati (86, 90, 96, 97) og Norsk Elghund Grå med tubulointerstitiell sykdom (30, 31, 86, 90, 98). To av hundene i Nasjonalt register var blanding av henholdsvis Lhaso Apso og Shih Tzu. Norsk elghund grå som har vært en del av prosjektet «Nyresvikt hos norsk elghund grå» ved Reidun Heiene er ekskludert fra denne studien. Hundene som er anvendt i studien har ikke blitt gentestet med hensyn til Fan1-genet eller andre genmutasjoner som kan tenkes å gi defekter i proksimale tubuli. Dermed kan det ikke utelukkes at enkelte av disse kan ha en arvelig komponent i sykdomsutviklingen da det hverken er bekreftet eller avkreftet at andre raser enn Basenji kan ha genmutasjoner som fører til syndromet. Det vil imidlertid være urealistisk å genteste hele populasjonen. Dette blir heller ikke utført i andre studier.

Listen over søkeord ble utviklet basert på relevante ord og uttrykk fra journaler og artikler om ervervet FS. For å redusere risikoen for at journaler på hunder med ervervet FS ikke ble fanget opp i søket ble det anvendt et stort antall søkeord. Det er likevel en viss sannsynlighet for at et fåtall relevante journaler ikke ble fanget opp i søket dersom annen terminologi har blitt anvendt i disse.

Beskrivelse av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder i Nasjonalt register

Per februar 2019 var det 61 hunder i Nasjonalt register, hvorav 2 av tilfellene ikke hadde bekreftet diagnose og ble derfor ekskludert fra studien.

Signalement

Nasjonalt register bestod av 23 tisper og 36 hannhunder med en gjennomsnittsalder på 6,6 år. Det var en større andel hannhunder (61%, 36/59) enn tisper. Registeret hadde en overvekt av toy-/miniatyrraser og små raser (65,5%, 38/58) (<10 kg). Internasjonal forskning har vist en overvekt av små hunderaser i studier av ervervet FS (4, 19). I denne oppgaven utgjorde større hunderaser (10-45 kg) totalt 33% (19/59) av studieutvalget. Det eksisterer lite forskning som dokumenterer affeksjon av større hunderaser, men en studie fra Japan dokumenterte to tilfeller med ervervet FS hos mellomstore hunder (11-16 kg) (21). I USA er de rapporterte tilfellene av ervervet FS til FDA hunder av forskjellig alder, rase og størrelse (51). Utover dette eksisterer det ingen studier som omtaler ervervet FS spesifikt hos store hunderaser. Våre resultater viser at ervervet FS forekommer ikke bare hos små, men også større hunderaser. Mulige årsaker til dette kan være at store hunderaser utgjør topp ni hunder i Norsk kennelklubbs statistikk over mest populære raser i Norge (99). Dette er imidlertid ikke

konklusivt da vi ikke vet forekomsten av store versus små hunder i land hvor ervervet FS er dokumentert å opptre hovedsakelig hos små hunderaser.

Kliniske symptomer

Det var stor variasjon i klinisk presentasjon hos hundene i Nasjonalt register med hensyn til alvorlighetsgrad. De vanligste symptomene var polydipsi (87,7%, 50/57), polyuri (84,2%, 48/57), letargi (67,3%, 37/55), anoreksi/hyporeksi (63,4%, 35/55), vekttap (63,2%, 24/38) og oppkast (48,9%, 23/47). Insidensen for kliniske symptomer hos hundene i denne studien samsvarer godt med resultater fra publiserte studier (4, 10, 18-21, 41).

Diagnostiske parametere

Alle hunder i Nasjonalt register hadde normoglykemisk glukosuri. Majoriteten av hundene i Nasjonalt register hadde moderat til markert glukosuri (3+ eller 4+; 57,1%, 32/56). Som nevnt i innledningen er den vanligste årsaken til glukosuri hos våre kjæledyr hyperglykemi, typisk grunnet diabetes mellitus (68, 69). Proximale tubulidefekter som ervervet FS kan derimot resultere i glukosuri uten hyperglykemi (68). Majoriteten av hundene (94,9%, 56/59) i denne studien var normoglykemiske, foruten én hund (1,7%, 1/59) som var hypoglykemisk ved én måling, trolig grunnet anoreksi og/eller tap av glukose i urin (19). To hunder (3,5%, 2/59) hadde mild hyperglykemi ved én måling hvilket kan være stressrelatert (100, 101). Nevnte hunder med avvikende serumglukose hadde en forbigående hypo- eller hyperglykemi, og senere målinger var normale. Fruktosamin ble analysert hos 47,5% (28/59) av hundene. Samtlige verdier var normale, og utelukker dermed diabetes mellitus (102).

Aminosyreprofiler ble undersøkt for totalt 83% (49/59) av hundene. Resultatet av testingen var oppgitt for 98% (48/49) og var positiv for samtlige av disse, hvilket støtter diagnosen

ervert FS (19, 21).

Venøs blodgassanalyse ble utført hos 35 av hundene hvorav 17,1% (6/35) av disse hadde metabolsk acidose. Flere av hundene hadde imidlertid forandringer i kun pH eller bikarbonat uten at begge parametere var under referansenivå. Partialtrykket av karbondioksid (pCO₂) i prøvene ble ikke vurdert. Dermed kan flere hunder med kun mild og/eller kompensert metabolsk acidose ha blitt ekskludert; dette vil resultere i underestimering (29). Det er imidlertid viktig å poengtere at en unormal blod-pH alene ikke kan hverken avkrefte eller bekrefte ervert FS. Videre er ikke anion gap tatt med i datasettet. Dette kunne ha blitt benyttet til å vurdere hvorvidt en eventuell metabolsk acidose var forårsaket av overskudd av organiske syrer eller sekresjon av syre; sistnevnte er mest sannsynlig ved proksimal RTA (19).

Elektrolyttforstyrrelser som er vurdert i studien viste at hypokalemi (34,6%, 18/52) og hyperkloremi (37,5%, 18/48) var vanligst forekommende for hunder dette var målt for. I tillegg hadde 21,4% (12/56) av hundene hypofosfatemi. Elektrolyttavvikene kan sannsynligvis tilskrives anoreksi og ekskresjon av stoffene i urinen (19). Graden av hypokalemi har betydning for alvorlighetsgraden av lidelsen, da en alvorlig hypokalemi (< 2,0 mmol/L) vil i større grad påvirke allmenntilstanden, det nevrologiske og kardiovaskulære systemet (73, 103). 21% (4/19) av hundene hadde en markert hypokalemi (< 3,0 mmol/L). Sammenlignet med andre studier hadde pasientene i vår studie en lavere forekomst og grad av hypokalemi (4, 19).

Det var utført måling av både urea og kreatinin hos 51 av hundene i registeret. Av disse hadde 16 % (8/51) samtidig forhøyede verdier av begge parametere (azotemi). I en australsk studie

fra 2013 med 108 hunder diagnostisert med ervervet FS hadde 27 % av hundene azotemi (19). Hvorvidt pasienten har en prerenal eller renal azotemi bestemmes ut i fra urin spesifikk vekt (71). Dersom urin spesifikk vekt overstiger 1.035 klassifiseres azotemien som prerenal (71). Persisterende isostenuri i kombinasjon med azotemi eller dehydrering indikerer nedsatt nyrefunksjon (71). Av pasientene med azotemi i denne studien hadde 12,5% (1/8) hyposten, 25% (2/8) isosten-, 50% (4/8) moderat konsentert og 12,5% (1/8) hypersten urin. Som nevnt vil syndromet i seg selv gjøre urin spesifikk vekt upålitelig og dermed komplisere tolkningen av resultatet. Vi kan med dette hverken konkludere med eller utelukke at enkelte pasienter hadde nyreskade som følge av ervervet FS. Majoriteten av hundene hadde kreatininnivåer tilsvarende grad 1 eller 2 i graderingssystemet til IRIS for CKD. Kun 6% (3/50) ble kategorisert som stage 3 eller 4. Imidlertid hadde totalt 67,9% (38/56) kreatinverdier innenfor referanseintervallet for analysemaskinen, hvilket indikerer at en stor andel av hundene trolig ikke hadde utviklet alvorlig nyreskade som følge av sykdommen. Resultatene av graderingen understreker derimot viktigheten av at hundene bør følges opp da de kan ha alt fra en mild til alvorlig nyrepåkjennning.

En stor andel av hundene (72,9%, 41/58) hadde proteinuri, med en jevn fordeling fra spor til 4+. Tapet kan tilskrives lekkasje over glomeruli og manglende reabsorpsjon i proksimale tubuli. I likhet med vår studie har flere internasjonale publikasjoner dokumentert varierende grad av proteinuri hos en stor andel pasienter diagnostisert med ervervet FS (4, 19). Ketonuri ble funnet hos 13,0% (5/46) av hundene og kan skyldes lipolyse med produksjon av ketonlegemer som følge av anoreksi/hyporeksi og/eller redusert reabsorpsjon av ketoner i proksimale tubuli (4, 19, 104). Urinens pH varierte hvilket kan forklares med at det tapes bikarbonat, som hever pH i urinen, eller en proksimal tubulær acidose som fører til pH-senkning ved at distale tubuli skiller ut større mengder hydrogenioner til urinen (55, 56). Det

betyr at pH kan variere i stor grad, og har dermed lite diagnostisk verdi til diagnostisering av ervervet FS.

Urin spesifikk vekt varierte kraftig, fra konsentrert til svært fortynnet. Dette samsvarer med annen publisert litteratur (5, 19). I denne studien hadde til sammen 39,3% (22/56) lite konsentrert urin (hypo- eller isostenuri) hvilket kan tilskrives at en stor andel av hundene hadde PU/PD. De resterende 60,7% (34/56) hadde moderat konsentrert til konsentrert urin (hyperstenuri), som kan forklares med tap av løselige substanser over proksimale tubuli da disse vil øke urin spesifikk vekt. Glukosuri har vist å kunne øke urin spesifikk vekt med 0,004 for hver g/dL glukose i urinen; følgelig vil markert glukosuri kunne resultere i hyperstenuri (54). Videre er det viktig å understreke at urin spesifikk vekt påvirkes av hydreringsgrad, elektrolyttstatus, diett og individuell variasjon (105).

Urinanalysen blir påvirket av prøvetakingsmetode, tidspunkt for prøvetaking, tid fra prøvetaking til analysering, fôring og væskeinntak samt av eventuelle medikamenter (106). Eksempelvis vil en urinprøve tatt postprandialt kunne ha forøket pH (alkaluri) (106). Ved en urinstix blir denne i tillegg vurdert subjektivt av den enkelte veterinær. Slike urinstix skal oppbevares korrekt da blant annet eksponering for lys og desinfeksjonsmidler vil kunne resultere i falske positive og falske negative (106).

Systematiske feil som kan ha gitt et misvisende resultat med tanke på diagnostiske parametere er tidspunkt for utføringen av testene. Tidspunktet hunden ble presentert for veterinæren samt når testene ble utført i sykdomsforløpet varierer mellom kasusene. I tillegg vil igangsetting av støttebehandling før nødvendige diagnostiske tester kunne ha resultert i potensielt feilaktig resultat (falske negative). I denne studien er betydningen av systematiske feil som følge av

feiltolkning av tester (blod og urin) sannsynligvis liten, da både rekvirerende veterinær, veterinærer ansvarlige for prosjektet og forfatterne av denne oppgaven har tolket testene som ble utført. I og med at blod- og urinprøvene har blitt analysert ved en rekke ulike analysemaskiner er også risikoen for systematiske feil som følge av feil ved analysemaskinen ansett for å være lav.

Etiologi

I Nasjonalt register var det dokumentert at 90,0% (45/50) av hundene hadde hatt inntak av «jerky treats». Hos 15,3% (9/59) av hundene var det ikke oppgitt informasjon vedrørende dette; én hypotese er derfor at den reelle andelen er desto høyere. Flere publikasjoner har vist at det er en sammenheng mellom inntak av «jerky treats» og utvikling av ervervet FS, på tross av at det aldri har blitt påvist et kausalt toksin eller agens (51). I kasusene som presenteres i publiserte studier dreier det seg i de fleste tilfellene som oftest om et daglig, høyt inntak (4). Det er imidlertid ikke blitt benyttet kontrollgrupper i disse studiene; det samme gjelder for denne oppgaven. Vi kan derfor ikke konkludere med at inntaket hos hundene er signifikant eller ikke. Inntak av «jerky treats» kan være årsak til utvikling av syndromet hos hundene i Nasjonalt register eller være en ren tilfeldighet. For flere av hundene i registeret var det imidlertid rapportert om at disse gikk raskt inn i remisjon når eier sluttet å gi godbitene, hvilket kan støtte at disse var årsak til sykdom. Slike godbiter er likevel et populært godteri å gi til hunder og det er derfor sannsynlig at majoriteten aldri blir syke på tross av inntak av slike godbiter. Til slutt må det understrekes at faktorer som varighet av inntak, mengde, type/merke og hundens kroppsvekt vil kunne påvirke utfallet av inntak (19).

For totalt 30,5% (18/59) av hundene hadde urinen blitt testet for leptospirose, hvorav alle prøver var negative. Resultatet indikerer at leptospirose ikke var årsak til ervervet FS hos

studieutvalget, men andelen testede er for liten til å trekke en konklusjon med god statistisk sikkerhet. Det er imidlertid viktig å poengtere at leptospirose er en sykdom med lav forekomst i Norge (107).

Det ble gjennomført dyrkning av urin fra 64,4% (38/59) av hundene i Nasjonalt register, hvorav 15,8% (6/38) av disse var positive. Én årsak til renal glukosuri hos hund er pyelonefritt og dette bør derfor utelukkes ved mistanke om ervervet FS. (18, 108). Et positivt dyrkningssvar av urin vil ikke være tilstrekkelig for å stille diagnosen pyelonefritt, men bør sees i sammenheng med ytterligere diagnostikk som undersøkelse av sediment, blodprøver og bildediagnostikk. I tilfeller med ervervet FS og bakteriuri er det vanskelig å si med sikkerhet om en mulig pyelonefritt er årsak til ervervet FS, eller om glukosuri forårsaket av ervervet FS har ført til en oppblomstring av bakterier i urinveiene. Som vist i resultatene hadde majoriteten av undersøkte tilfeller negativt utslag på urindyrkning. Dette støtter diagnosen ervervet FS. Det er imidlertid usikkert hvor stor andel av de negative tilfellene som var blitt behandlet med antibiotika underveis i sykdomsforløpet. Dette er dessverre ikke sett på i denne studien og utgjør derfor en usikkerhetsfaktor for falske negative tilfeller. Andre potensielle årsaker til ervervet FS, som eksempelvis toksisk eksponering, medikamenter eller andre sykdommer som hepatopatii, neoplasi og primær hypoparathyroidisme, er ikke undersøkt i denne studien.

Generaliserbarhet og begrensninger

Formålet med opprettelsen av Nasjonalt register for ervervet FS var å samle alle tilfeller av syndromet på nasjonalt nivå for å kunne si noe om forekomst og hvordan sykdommen utarter seg hos norske hunder. Hvorvidt alle tilfeller har blitt registrert er usikkert. Det er derfor en risiko for frafallsskjevhet i studiematerialet som følge av underrapportering. Dette kan ha

ulike årsaker som tidsmangel for behandlende veterinær, fravær av godkjennelse fra dyreeier eller begrenset tillatelse fra eier til å utføre nødvendig diagnostikk. Informasjon vedrørende syndromet og Nasjonalt register ble publisert gjennom relevante og seriøse kanaler. Dette skapte samtaler og diskusjoner mellom kollegaer, så vel som etterspørsel etter råd fra veterinærer blant annet ved NMBU Smådyrklubben rundt diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med ervervet FS. Totalt 39% (23/59) av registrerte tilfeller kom fra NMBU Smådyrklubben. De resterende hundene kom fra både små og store klubber. En slik fordeling tolkes som positivt med tanke på at informasjon har nådd ut til mange ulike typer klubber og veterinærer. Det er nærliggende å tenke at økt bevissthet har positiv innvirkning på innrapportering til Nasjonalt register. Det har ikke blitt utført noen form for kontroll av innrapporteringen og det er derfor plausibelt at registeret likevel er noe mangelfullt sammenlignet med det reelle antallet kasus i Norge.

Underdiagnostisering eller falske negative tilfeller av ervervet FS kan være tilfelle, også etter opprettelsen av Nasjonalt register og utgitt informasjon. Dette kan oppstå ved at pasienten får feil eller ingen diagnose. Ved enkelte tilfeller kan spontan remisjon inntreffe før diagnosen blir stilt (10, 19, 22). Ved andre tilfeller kan symptomatisk behandling før endelig diagnose være tilstrekkelig for remisjon. Dersom dette er tilfelle vil ikke henvisning eller videre diagnostikk nødvendigvis ha blitt utført. Begrensninger av ulike årsaker fra dyreeiers perspektiv (økonomi, prognose, motivasjon m.m.) kan også føre til at tilstrekkelig diagnostisering ikke blir utført slik at diagnosen aldri blir stilt.

Det kan tenkes at hunder i Nasjonalt register er falske positive, eksempelvis ved at normoglykemisk glukosuri hos disse skyldes en annen ervervet proksimal tubulopati enn ervervet FS. Denne feilkilden er håndtert ved at all informasjon fra registrerte tilfeller er blitt

kontrollert med hensyn til kliniske symptomer, diagnostiske tester og ingen overrepresentasjon av enkeltraser. Dette øker sannsynligheten for at registeret består av reelle ervervet FS-kasus. Det ble imidlertid ikke utført kontroll i form av ny diagnostikk; dette grunnet kostnader, tidsbruk og ikke minst fordi nye målinger kunne ha gitt falske negative resultater da kontrollprøver ville ha blitt utført på et senere tidspunkt med allerede igangsatt behandling eller spontan remisjon.

Én av hundene i registeret ble ekskludert da det var funn av glukosuri med normoglykemi, men negativ Fanconi-screening. Korrekt diagnose for denne var derfor trolig ikke ervervet FS. Med tanke på at 10 av 59 tilfeller i registeret ikke undersøkte urinprøve for aminosyreprofiler kan det ikke utelukkes at enkelte av disse er falske positive. Likevel er differensialdiagnosene for normoglykemisk glukosuri få og alternativene er lite sannsynlige ettersom sykehistorie og diagnostiske undersøkelser har blitt kontrollert opptil flere ganger.

I denne studien var det noe varierende framgang i utredning med tanke på hvilke undersøkelser som ble utført og til hvilket tidspunkt. Tidspunktet dyreeier tar kontakt med veterinær i et sykdomsforløp vil alltid variere, noe som gjør det vanskelig å standardisere tidspunkt for diagnostiske undersøkelser i sykdomsforløpet. Ervervet FS er i de fleste tilfeller en utelukkelsesdiagnose og det vil sjeldent være praktisk gjennomførbart eller ønskelig å utføre et standard utredningsregime til faste tidspunkt i forløpet. Denne problematikken gjenspeiles i informasjonen det har vært mulig å registrere. Det ble sendt ut e-post til rekvirerende veterinærer for å hente inn så mye informasjon vedrørende signalement, kliniske symptomer og diagnostiske parametere som mulig i tilfeller hvor dette manglet i registeret. Det er derfor ikke 100% respons på alle parametere; disse har blitt registrert som «ikke undersøkt» eller «ikke oppgitt». I tilfeller hvor hunder har milde symptomer vil eier sjelden

gå med på å utføre mange og dyre undersøkelser i forskningsøyemed når mange av disse hundene vil gå i spontan remisjon uten behandling. Likevel påvirker dette ikke studiens resultater i stor nok grad til at de ikke kan tas med.

Videre utvikling av spørsmål i QuestBack for registrering av pasienter kan være hensiktsmessig for å sikre seg bekreftelse/avkreftelse av flere utvalgte parametere som er interessante. Likevel er det alltid en balansegang mellom krav for registrering og fare for frafall. I denne studien ble det vektlagt på å fange opp så mange tilfeller som mulig, fremfor detaljerte krav for utredningen. Derimot kan det tas med i vurderingen til den neste epoken for det Nasjonale registeret og videre undersøkelse av ervervet FS i Norge.

Studiepopulasjonen i Nasjonalt register er valgt ut ved at rekvirerende veterinærer har sendt inn informasjon per e-post eller via QuestBack. Med andre ord er det ikke foretatt en subjektiv vurdering av tilfeller utover at disse skal innfri inklusjonskriteriene. Derfor er det sannsynlig at studiepopulasjonen ikke avviker systematisk fra referansepopulasjonen. Størrelsen på utvalget er av betydning for generaliserbarheten i en studie. I denne studien bestod studieutvalget av totalt 59 hunder i Nasjonalt register. Dette er et relativt lite utvalg, men likevel trolig stort nok til at sannsynligheten anses som stor for at egenskaper hos disse representerer egenskaper ved referansepopulasjonen. Som nevnt er det usikkert hvorvidt og hvor mange tilfeller av ervervet FS som ikke er inkludert i Nasjonalt register da dette avhenger av rapportering fra rekvirerende veterinær. Frafall vil svekke muligheten for statistisk generaliserbarhet uavhengig av utvalgsmetode og må derfor vurderes som en potensiell svakhet ved denne studien.

Konklusjon

Denne studien viser at det har vært en markant økning i antallet tilfeller av ervervet FS ved NMBU Smådyrklubben i tidsperioden 2005-2015, 2017 og 2018. Resultatene viser en firedobling fra 2015 til 2018. Videre ser vi gjennom Nasjonalt register ser vi at fenotypen ved ervervet FS er i henhold til annen publisert litteratur; vanlige symptomer er PU/PD, letargi, anoreksi, vekttap og oppkast. I tillegg samsvarer funn på diagnostiske prøver i denne studien med annen litteratur. Dette inkluderer normoglykemisk glukosuri, aminoaciduri, hyperkloremi, hypofosfatemi og acidose. Sammenlignet med andre studier hadde pasientene i vår studie en lavere forekomst og grad av hypokalemi. Et annet avvikende funn i denne studien er også en høyere andel større hunderaser enn i andre studier. I tillegg viser flere kasusrapporter fra utlandet at hundene utvikler uttalt azotemi og nyreskade som følge av ervervet FS, hvilket ikke stemmer overens med våre funn da kun 6% av hundene hadde IRIS CKD-stage 3 eller 4. Forhåpentligvis vil funnene i denne studien kunne hjelpe veterinærer i klinisk smådyrpraksis i arbeidet med diagnostisering av ervervet FS.

Studien har ikke hatt som formål å vurdere etiologi ved ervervet FS. Videre har vi heller ikke sett på hvordan det har gått med hundene i etterkant av diagnostisering. Begge disse faktorene vil være naturlig å undersøke nærmere i neste del av forskningsprosjektet.

Takk til bidragsyttere

Vi ønsker å takke våre veiledere, Anita Haaland og Heidi Sjetne Lund, for at vi fikk ta del i deres prosjekt om ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder. Gjennom ivrige diskusjoner og stort engasjement har dere vist oss gleden av å være nysgjerrige. Takk for pirkete kommentarer så vel som oppmuntrende ord. Takk for at dere sprer interesse og lidenskap for indremedisin, og går foran som gode eksempler på veterinærer med høy kompetanse og samtidig åpenhet og ydmykhet for faget og kollegaer.

Lykke til videre med prosjektet!

Til slutt ønsker vi å rette en stor takk til Ingerid Hellebust for sene kvelder med opplæring i statistikkprogrammet Jmp.

Summary

Title: A descriptive study of acquired Fanconi syndrome in Norwegian dogs during 2005-2019

Authors: Inger Hylin, Mia Sofie Mjønnes Rande and Sara Tøien

Supervisor: Anita Haug Haaland, Department of Companion Animal Clinical Sciences

Heidi Sjetne Lund, Department of Companion Animal Clinical Sciences

Fanconi syndrome is defined as an inherited or acquired proximal renal tubulopathy which causes a defect in the reabsorption of a number of substances, such as amino acids, glucose and electrolytes. Acquired Fanconi syndrome has been associated with a number of causes including infections, different diseases, and ingestion of toxins or drugs. Furthermore, acquired Fanconi syndrome has more recently been associated with ingestion of jerky treats produced in China. During the year 2018 there was an increased frequency in reports with acquired Fanconi syndrome in Norwegian dogs. In order to establish an overview of the situation, National Case Registry was established, where veterinarians in Norway could report any suspected or confirmed cases of acquired Fanconi syndrome. The National Case Registry constituted of 59 dogs. The inclusion criteria were Norwegian dogs with euglycemic glucosuria.

In this study, data from Norwegian University of Life Sciences (NMBU) Department of Companion Animal Clinical Sciences' medical records were used to describe the occurrence of acquired Fanconi syndrome during 2005-2015, 2017 and 2018. The results revealed a pronounced increase in the number of cases at NMBU Department of Companion Animal Clinical Sciences from year 2015 until 2018.

Furthermore, National Case Registry was used to describe characteristics of the disease. Information regarding signalment, clinical signs and results of urinalysis and blood tests was collected. A total of 59 dogs were studied. Small breeds (< 10 kg) accounted for 66% (38/58) of the cases, but a fair proportion (34,4%, 20/58) of bigger breeds (> 10 kg) was also represented. Common clinical signs included polydipsia (87,7%, 50/57), polyuria (84,2%, 48/57), lethargy (67,3%, 37/55), hyporexia/anorexia (63,4%, 35/55), weight loss (63,2%, 24/38) and vomiting (48,9%, 23/47). Common clinicopathological findings included glucosuria (100%, 59/59), aminoaciduria (97,9%, 48/49), euglycemia (94,9%, 56/59), hypokalemia (34,6%, 18/52), hyperchloremia (37,5%, 18/48), hypophosphatemia (21,4%, 12/56) and acidosis (42,9%, 15/35). A total of 23,6% (16/56) had serum-creatinine levels above reference range. The majority of the cases originated from Østlandet (75%). A total of 90% (45/50) had been fed jerky treats prior to diagnosis.

Referanser

1. Abraham LA, Tyrrell D, Charles JA. Transient renal tubulopathy in a racing Greyhound. *Aust Vet J.* 2006;84(11):398-401.
2. Riordan L, Schaer M. Renal tubular acidosis. *Compendium Vet* 2005:513-529.
http://vetfolio-vetstreet.s3.amazonaws.com/mmah/05/8d5a88b3284ea8bc59163b0ec0030b/filePV_27_07_513.pdf (31.05.2019)
3. Bovee KC, Joyce T, Blazer-Yost B, Goldschmidt MS, Segal S. Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1979;174(10):1094-9.
4. Hooper AN, Roberts BK. Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 2011;47(6):e178-87.
5. Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, Kruger JM. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):491-9.
6. Hostutler RA, DiBartola SP, Eaton KA. Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2004;224(10):1611-4, 05.
7. Escolar E, Perez-Alenza D, Diaz M, Rodriguez A. Canine Fanconi syndrome. *The Journal of small animal practice.* 1993;34(11):567-70.
8. Bartges J. New tests for Renal Disease: What do They Mean?
<https://www.cuvs.org/sites/default/files/2017-06/1-2NewTestsforRenalDisease-Bartges.pdf> (31.05.2019)

9. Igase M, Baba K, Shimokawa Miyama T, Noguchi S, Mizuno T, Okuda M. Acquired Fanconi syndrome in a dog exposed to jerky treats in Japan. *The Journal of veterinary medical science*. 2015;77(11):1507-10.
10. Carmichael N, Lee J, Giger U. Fanconi syndrome in dog in the UK. *The Veterinary record*. 2014;174(14):357-8.
11. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int*. 1981;20(6):705-16.
12. Fanconi G. Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes: Karger; 1931.
13. Cesbron N, Dorso L, Royer A-L, Dervilly-Pinel G, Hervé J. Aminoaciduria Caused by Fanconi Syndrome in a Heifer. *J Vet Intern Med*. 2017;2017;31:598-603.
14. Bovee KC, Joyce T, Reynolds R, Segal S. The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science (New York, NY)*. 1978;201(4361):1129-31.
15. Easley JR, Breitschwerdt DB. Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three Basenji dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1976;168(10):938-43.
16. Reinert NC, Feldman DG. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *J Feline Med Surg*. 2015;18(12):1034-40.
17. Ohmes CM, Davis EG, Beard LA, Vander Werf KA, Bianco AW, Giger U. Transient Fanconi syndrome in Quarter horses. *Can Vet J*. 2014;55(2):147-51.
18. Major A, Schweighauser A, Hinden SE, Francey T. Transient Fanconi syndrome with severe polyuria and polydipsia in a 4-year old Shih Tzu fed chicken jerky treats. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 2014;156(12):593-8.

19. Thompson MF, Fleeman LM, Kessell AE, Steenhard LA, Foster SF. Acquired proximal renal tubulopathy in dogs exposed to a common dried chicken treat: retrospective study of 108 cases (2007-2009). *Aust Vet J.* 2013;91(9):368-73.
20. Hooijberg EH, Furman E, Leidinger J, Brandstetter D, Hochleithner C, Sewell AC, et al. Transient renal Fanconi syndrome in a Chihuahua exposed to Chinese chicken jerky treats. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere.* 2015;43(3):188-92.
21. Yabuki A, Iwanaga T, Giger U, Sawa M, Kohyama M, Yamato O. Acquired Fanconi syndrome in two dogs following long-term consumption of pet jerky treats in Japan: case report. *The Journal of veterinary medical science.* 2017;79(5):818-21.
22. Giger U, Brons A, Mizukami K, Slutsky J, Raj K, Fitzgerald CA, et al., editors. Update on Fanconi Syndrome and Cystinuria. *World Small Animal Veterinary Association World Congress. Bangkok, Thailand 2015:154-156*
23. Segev G. Familial and Congenital Renal Diseases of Cats and Dogs. *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1981-4.
24. Noonan CH, Kay JM. Prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenjis in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1990;197(3):345-9.
25. Johnson GS, Farias FH, Mhlanga-Mutangadura T, Taylor JF, O'Brien DP, Schnabel RD, editors. Whole genome sequencing reveals a deletion of the last exon of FAN1 in Basenji dogs with adult-onset Fanconi syndrome. *Am Soc Hum Genet;* 2012; San Francisco, California.
26. Yearley JH, Hancock DD, Mealey KL. Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2004;225(3):377-83.

27. Bovee KC, editor Fanconi Syndrome in Basenji Dogs. World Small Animal Veterinary Association World Congress; 2003; Birmingham, UK.
28. Giger U, Brons A, Fitzgerald CA, Slutsky J, Raj K, Stora V, et al., editors. Updates on Cystinuria and Fanconi Syndrome: Aminoacidurias in Dogs. ACVIM; 2014; Nashville, Tennessee.
29. Gonto S. Fanconi Renal Disease Management Protocol for Veterinarians rvwbasenjiclub.org2016 [Available from: <http://www.rvwbasenjiclub.org/Gonto.Fanconi.Protocol.2016.pdf>.
30. Heiene R, Bjorndal H, Indrebo A. Glucosuria in Norwegian elkhounds and other breeds during dog shows. *The Veterinary record*. 2010;166(15):459-62.
31. Finco DR, Duncan JD, Crowell WA, Hulsey ML. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: morphologic examinations. *American journal of veterinary research*. 1977;38(7):941-7.
32. Darrigrand-Haag RA, Center SA, Randolph JF, Lewis RM, Wood PA. Congenital Fanconi syndrome associated with renal dysplasia in 2 Border Terriers. *J Vet Intern Med*. 1996;10(6):412-9.
33. Jamieson PM, Chandler ML. Transient renal tubulopathy in a Labrador retriever. *Journal of Small Animal Practice*. 2001;42(11):546-9.
34. Bark H, Park R. Fanconi Syndrome associated with amoxicillin therapy in the dog. *Canine Pract*. 1995;20(3):19-22.
35. Appleman EH, Cianciolo R, Mosenco AS, Bounds ME, Al-Ghazlat S. Transient acquired fanconi syndrome associated with copper storage hepatopathy in 3 dogs. *J Vet Intern Med*. 2008;22(4):1038-42.
36. Freeman LM, Breitschwerdt EB, Keene BW, Hansen B. Fanconi's syndrome in a dog with primary hypoparathyroidism. *J Vet Intern Med*. 1994;8(5):349-54.

37. Liberopoulos E, Bairaktari E, Elisaf M. Reversible proximal tubular dysfunction in a patient with acute febrile illness, marked hyperbilirubinemia and normal renal function: evidence of leptospirosis. *Nephron*. 2002;91(3):532-3.
38. Hill TL, Breitschwerdt EB, Cecere T, Vaden S. Concurrent hepatic copper toxicosis and Fanconi's syndrome in a dog. *J Vet Intern Med*. 2008;22(1):219-22.
39. Brown SA, Rakich PM, Barsanti JA, Finco DR, Kickbush C. Fanconi syndrome and acute renal failure associated with gentamicin therapy in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1986;22(5):635-40.
40. Meyer DJ. Temporary remission of hypoglycemia in a dog with an insulinoma after treatment with streptozotocin. *American journal of veterinary research*. 1977;38(8):1201-4.
41. Settles EL, Schmidt D. Fanconi syndrome in a Labrador retriever. *J Vet Intern Med*. 1994;8(6):390-3.
42. Shearer LR, Boudreau AE, Holowaychuk MK. Distal renal tubular acidosis and immune-mediated hemolytic anemia in 3 dogs. *J Vet Intern Med*. 2009;23(6):1284-8.
43. King JB. Proximal tubular nephropathy in two dogs diagnosed with lead toxicity. *Aust Vet J*. 2016;94(8):280-4.
44. Tangeman LE, Littman MP. Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2013;243(9):1316-22.
45. Bates N, Sharman M, Lam A, Kent A, Walker D, Smith V, et al. Reporting cases of Fanconi syndrome in dogs in the UK. *The Veterinary record*. 2016;178(20):510.
46. Sharman M, Seth M, Lam A, Kent A, Smith V, Carmichael N. Acquired Fanconi-like syndrome cases associated with dried chicken and duck meat ingestion. *The Veterinary record*. 2016;178(8):196.

47. Armbruster J. POTENTIAL NEW THREAT TO PETS: UPDATED INFORMATION FOR VETERINARIANS acvim.org2007 [Available from: <http://www.acvim.org/Portals/0/PDF/Press%20Releases/Jerky%20Treat%20Info%20September%202014.pdf>.
48. Leau E. Fanconi-like cases continue in Australia. 2008 [Available from: <https://news.vin.com/vinnews.aspx?articleId=11532>.
49. Association AVM. Safety Alert on Jerky Treats for Pets. 2016 [Available from: <https://www.avma.org/News/Issues/recalls-alerts/Pages/Safety-Alert-on-Jerky-Treats-for-Pets.aspx>.
50. A. C, G. R, G. M. “Fiocco” e la sua sindrome di Fanconi transitoria secondaria al consumo di stuzzichini per cani a base di carne di pollo essiccata. Aivpa Journal. 2017;3/2017:23-8.
51. Administration USFD. FDA Investigates Animal Illnesses Linked to Jerky Pet Treats. 2019 [Available from: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/ucm360951.htm>.
52. Polzin DJ, Bartges JW. Nephrology and urology of small animals. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2011.
53. Barrett KE, Boitano S, Barman SM. Ganong's Review of Medical Physiology (23rd Edition). 2010.
54. Shiel RE. Polyuria and Polydipsia. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 181-4.
55. Rodríguez Soriano J. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2002;13(8):2160.
56. Mustaqeem R, Arif A. Renal Tubular Acidosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2019.

57. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58-64.
58. Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice.* 2011;41(1):1-14.
59. Brown N, Segev G, Francey T, Kass P, Cowgill LD. Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. *J Vet Intern Med.* 2015;29(1):28-34.
60. Stokes JE, Bartges JW. Causes of Acute Renal Failure 2006. 387-96 p.
61. DiBartola SP, Westropp JL. Acute and Chronic Renal Failure. *Small Animal Internal Medicine.* 5th ed. ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier; 2014. p. 663-.
62. Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2.* Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1938-59.
63. Grauer GF. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice.* 2005;35(3):581-96.
64. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2006;17(6):1503-20.
65. Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg AC, Dewey C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *The Journal of small animal practice.* 2013;54(12):647-55.
66. O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. *J Vet Intern Med.* 2013;27(4):814-21.
67. Elliott J, Grauer GF, Westropp JL, British Small Animal Veterinary A. *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology.* Third edition editors, Jonathan Elliott,

Gregory F. Grauer, Jodi L. Westropp. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2017.

68. Kerl ME. Renal Tubular Diseases. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1972-7.
69. Thoresen SI, Bredal WP. Serum fructosamine measurement: a new diagnostic approach to renal glucosuria in dogs. Research in veterinary science. 1999;67(3):267-71.
70. Rentko VT, Clark N, Ross LA, Schelling SH. Canine leptospirosis. A retrospective study of 17 cases. J Vet Intern Med. 1992;6(4):235-44.
71. Graham PA. Urinalysis. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 283-8.
72. Kerl ME. Acid-Base, Oximetry, and Blood Gas Analysis. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 531-5.
73. Maggiore AD. Potassium, Magnesium. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 270-5.
74. Syme HM. Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1905-18.
75. Langston CE. Fanconi syndrome in dogs. Small Animal Practice Client Handouts 2011. p. 199.
76. Hoppe A, Denneberg T. Cystinuria in the dog: clinical studies during 14 years of medical treatment. J Vet Intern Med. 2001;15(4):361-7.

77. McNamara PD, Rea CT, Bovee KC, Reynolds RA, Segal S. Cystinuria in dogs: Comparison of the cystinuric component of the Fanconi syndrome in Basenji dogs to isolated cystinuria. *Metabolism*. 1989;38(1):8-15.
78. Bannasch D, Henthorn PS. Changing paradigms in diagnosis of inherited defects associated with urolithiasis. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 2009;39(1):111-25.
79. Laboklin. Fanconi Screening [Available from: <https://laboklin.com/en/products/detail/fanconi-screening/?r=1%2C122%2C270%2C127&cHash=a8d007dbd619ca4acf2aec1957153be4>].
80. PennVet. Metabolic, Fanconi, and Cystinuria Testing [Available from: <https://www.vet.upenn.edu/research/academic-departments/clinical-sciences-advanced-medicine/research-labs-centers/penngen/instructions-resources/metabolic-fanconi-cystinuria-testing>].
81. IDEXX. IDEXX Laboratory Test Directory [Available from: <https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/tests-and-services/>].
82. Laboklin. COLA Test [Available from: <https://laboklin.com/en/products/detail/cola-test-1/?r=1%2C122%2C270%2C127&cHash=f95d16bc1df1ecf6d5b64a1702060738>].
83. Poulin RV. Fanconi Syndrome [Available from: <http://vetfolio.s3.amazonaws.com/0b/70/98962ecf45afac539a272790c25f/fanconi-syndrome-pdf.pdf>].
84. Reland J. Are dogs dying from eating jerky treats? The UK's Independent Factchecking Charity, 2019 [Available from: <https://fullfact.org/online/are-dogs-dying-eating-jerky-treats/>].
85. Service VPI. Jerky Treats Case Registry Veterinary Poisons Information Service [Available from: <https://vpisglobal.com/poisons/jerky-treats-case-registry/>].

86. Lees GE. Congenital Renal Diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 1996;26(6):1379-99.
87. O'Brien TD, Osborne CA, Yano BL, Barnes DM. Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih Tzu dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1982;180(6):658-64.
88. Ohara K, Kobayashi Y, Tsuchiya N, Furuoka H, Matsui T. Renal dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *The Journal of veterinary medical science*. 2001;63(10):1127-30.
89. Osborne C, O'Brien T. Renal dysplasia in Lhasa Apso and Shih-Tzu dogs. *Current Veterinary Therapy*. 8th ed. ed1983. p. 971-4.
90. Picut CA, Lewis RM. Comparative pathology of canine hereditary nephropathies: an interpretive review. *Veterinary research communications*. 1987;11(6):561-81.
91. Jansen B, Thorner P, Baumal R, Valli V, Maxie MG, Singh A. Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG). Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *The American journal of pathology*. 1986;125(3):536-45.
92. Jansen B, Valli VE, Thorner P, Baumal R, Lumsden JH. Samoyed hereditary glomerulopathy: serial, clinical and laboratory (urine, serum biochemistry and hematology) studies. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 1987;51(3):387-93.
93. Jansen B, Tryphonas L, Wong J, Thorner P, Maxie MG, Valli VE, et al. Mode of inheritance of Samoyed hereditary glomerulopathy: an animal model for hereditary nephritis in humans. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1986;107(6):551-5.
94. Thorner P, Baumal R, Binnington A, Valli VE, Marrano P, Clarke H. The NC1 domain of collagen type IV in neonatal dog glomerular basement membranes. Significance in Samoyed hereditary glomerulopathy. *The American journal of pathology*. 1989;134(5):1047-54.

95. Lees GE, Helman RG, Homco LD, Millichamp NJ, Hunter JF, Frey MS. Early diagnosis of familial nephropathy in English cocker spaniels. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1998;34(3):189-95.
96. Chew DJ, DiBartola SP, Boyce JT, Hayes HM, Jr., Brace JJ. Juvenile renal disease in Doberman Pinscher dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1983;182(5):481-5.
97. Wilcock BP, Patterson JM. Familial glomerulonephritis in Doberman pinscher dogs. *Can Vet J*. 1979;20(9):244-9.
98. Finco DR. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *American journal of veterinary research*. 1976;37(1):87-91.
99. Klubb NK. Populære hunderaser i Norge [Available from: <https://www.nkk.no/getfile.php/132102974-1548931456/Dokumenter/Om%20NKK/Organisasjonen/Statistikk/Topp%2025%20registrerte%20raser.pdf>].
100. Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med*. 2002;16(2):123-32.
101. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog: a model for stress-induced hyperglycemia. *The Journal of clinical investigation*. 1979;63(1):114-23.
102. Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, Moroff SD, Nichols R. Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *J Vet Intern Med*. 1996;10(6):360-4.

103. Ettinger SJ, Feldman EC. Cardiac arrhythmias. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1176-200.
104. Schwab L, Lotspeich WD. Renal Tubular Reabsorption of Acetoacetate in the Dog. *Am J Physiol.* 1954;176(2):195-200.
105. van Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Intra- and interindividual variation in urine osmolality and urine specific gravity in healthy pet dogs of various ages. *J Vet Intern Med.* 1997;11(1):30-5.
106. Alleman R, Wamsley H. Complete urinalysis. *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology.* 3rd. ed. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2017. p. 60-4.
107. Mattilsynet. Leptospirose mattilsynet.no2013 [Available from: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyrehelse/dyresykdommer/leptospirose/].
108. Dongen AMV. Pyelonephritis. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 2. Volume 2. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1977 - 81.

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkeord ProfVet

Fancony	"Upenn"	"AA"
Fankony	Upenn	Glukosuri
Fankoni	"COLA"	"GLU"
Fanconi	COLAtest	Cystein (ink cysteinuri)
Falconi	COLA-test	Cystin (ink cystinuri)
Falcony	PennVet	GONTO
Falkony	PenVet	"Kajos"
Falkoni	PennGen	Proks*tubu
Falconis	"PenGen"	Jerky
Falkonis	Bikarbonat	Jercy
Falconys	HCO3	Jercky
Falkonys	Normoglykemi	Kina
U-penn	Euglykemi	
U-pen	Amino	

Vedlegg 2: Spørreundersøkelse til veterinær (QuestBack)

Nasjonalt register for ervervet Fanconi syndrom

Tusen takk for at du deltar i vår forskning på Fanconi syndrom.

Med vennlig hilsen

Førsteamanuensis Anita Haug Haaland, ph.d.

Førstelektor Kristin Paaske Anfinsen, ph.d., DiplACVIM, DipIECVIM

Professor Lars Moe, ph.d.

NMBU Smådyrklivikken

1) Navn på behandlende veterinær/rekvirent

2) Kontaktinformasjon (telefon/ e-post) behandlende veterinær/rekvirent

3) Dyreklivikkens navn

4) Eier er informert om og godkjenner at NMBU får tilgang til hundens testresultater og sykehistorie fra lokal veterinær

- Ja
- Nei

5) Eier er informert om og godkjenner at NMBU kan ta direkte kontakt for senere spørsmål om hunden

- Ja
- Nei

6) Jeg har sendt hundens sykehistorie og tilhørende prøvesvar på mail til anita.haug.haaland@nmbu.no

- ja
- nei

7) Eiers navn (Fornavn, Etternavn)

8) Eiers adresse, postnummer/sted

9) Eiers e-post

10) Eiers telefon nr

12) Hundens rase

13) Hundens fødselsdato

14) Hundens kjønn

- Hann
- Hunn
- Kastrert

15) Har eier andre hunder eller katter?

- Ja
- Nei
- Vet ikke

16) Vi ønsker at du sender inn følgende materiale, kryss av for det du sender inn.

- 2 x EDTA blodglass
- 2x Serum blodglass
- Urinprøve opp til 50ml
- Prøve av godbiter
- Bilde av godbiter og emballasje

17) Dato for innsendelse

18) Når ble lidelsen oppdaget?

19) Hvilke symptomer har du påvist hos pasienten?

- Polydipsi
- Polyuri
- Glukosuri med normalt blodsukker
- Proteinuri
- Blodgassanalyse som viser tap av bikarbonat
- Annet

20) Annen relevant informasjon kan du skrive nedenfor. Du kan også sende mail til smadyrklubben@nmbu.no eller ringe oss på 67 23 23 23

21) Jeg er kjent med at opplysninger som er meldepliktige eller som kan bidra til økt kunnskap kan bli delt med Mattilsynet

ja

Vedlegg 3: E-post til rekvirerende veterinær

Hei!

Vi er tre veterinærstudenter ved NMBU Veterinærhøgskolen som skriver fordypningsoppgave om ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder. Sykdommen har vært mye fremme i media siden januar 2018 da antall nye tilfeller tilsynelatende har vært økende. Vi ønsker med oppgaven å kartlegge forekomsten av lidelsen i Norge, hvilket vil være en del av et større forskningsprosjekt som vil se nærmere på mulige årsaker til sykdommen. Som veiledere har vi med oss førsteamanuensis Anita Haug Haaland og førsteamanuensis Heidi Sjetne Lund. Førstnevnte er prosjektansvarlig for Nasjonalt register for ervervet Fanconi syndrom i Norge, et register opprettet i samarbeid med Mattilsynet.

I denne forbindelse jobber vi nå med å innhente informasjon vedrørende pasienter med diagnosen ervervet Fanconi syndrom. Vi ser i registeret at hund _____ med eier _____ ble behandlet hos dere. Har dere mulighet til å oversende sykehistorie og eventuelle prøvesvar (urin, blod, leptospirose, Fanconi-test) til oss?

Ingen andre enn oss som deltar i prosjektet vil ha innsyn i informasjonen vi får tilsendt.

Videre vil dataene bli anonymisert før publikasjon slik at ingen informasjon vil kunne bli sporet tilbake til hverken eier eller hund.

På forhånd takk!

Med vennlig hilsen

Inger Hylin, Mia Rande og Sara Tøien

Vedlegg 4: Spørreundersøkelse til dyreeier fra Mattilsynet

**SPØRREUNDERSØKELSE TIL EIERE AV HUNDER SOM HAR
FÅTT DIAGNOSEN ERVERVET FANCONI SYNDROM**



Bakgrunn for undersøkelsen:

Veterinærmiljøet i Norge opplever en økt forekomst av tilfeller av ervervet Fanconi Syndrom. Årsaken til sykdommen er ikke kjent, men man mistenker en toksisk påvirkning av nyrene. Forskjellige medikamenter, toksiner, metaller og infeksjoner er satt i sammenheng med denne sykdommen, men rapporter fra utlandet gir en mistanke om også mulig sammenheng mellom enkelte godbiter og forekomst av sykdommen. NMBU ønsker i samarbeid med Mattilsynet å samle informasjon om omfanget av sykdommen og kartlegge mulige årsaker blant norske hunder med sykdommen.

Navn eier:

Telefonnummer eier:

Email eier:

Navn hund:

Alder:

Vekt (omtrentlig):

Rase:

Kjønn:

1 . Hvilke symptomer hadde hunden ved første gang besøk hos veterinær?

Økt drikkelyst

Økt urinering

Slapp

Nedsatt appetitt

Oppkast

Diare

Vekttap

Annet:

2. Hvor lang tid gikk det i mellom først symptom og dyrlegehjelp ble søkt?

- Dager
- Uker
- Måneder
- År

3. Hvor lang tid gikk det fra første symptomer til diagnosen ble stilt?

- Dager
- Uker
- Måneder
- År

4. Hva er hundens diett (merke/merker)?

.....
.....
.....

5. Har det vært gjort forandringer i dietten de siste 2 årene?

- Nei
- Ja

Hvis ja, utdyp:
.....
.....
.....

6. Spiser hunden godbiter?

- Nei
- Ja - av og til
- Ja – jevnlig
 - Daglig
 - Ukentlig

Hvis ja, angi estimat på mengde godbiter som blir gitt per gang (stykk, gram etc):
.....

7. Kan du spesifiserer hvilke type godbiter din hund har fått?

Navn på produktet/produktene:
.....
Merke(r):

.....
.....

Ansvarlig for produktet (står på emballasjen):

.....
.....

Parti-identifikasjon (f.eks. lotnummer fra emballasjen):

.....
.....
.....

Innkjøpssted (f.eks navn på butikk):

.....
.....

Fritekst (utdyp):

8. Får hunden tyggeben for tannhelse eller liknende?

Nei

Ja

Hvis ja, utdyp:

.....
.....
.....

9. Har hunden din andre kjente sykdommer?

Nei

Ja

Hvis ja, utdyp:

.....
.....
.....

10. Mottar hunden din noen medisiner eller kosttilskudd?

Nei

Ja

Hvis ja, utdyp:

.....
.....
.....

11. Kan hunden din ha kunnet kommet i kontakt med metaller (bly, zink, kopper), løsningsmiddel eller insektmiddel eller liknende?

Nei

Ja

Hvis ja, utdyp:
.....
.....
.....

12. Godkjenner du at NMBU og Mattilsynet får tilgang til sykehistorie og prøveresultater fra lokal veterinær for å bruke til kartlegging av forekomst og årsak til Fanconi?

Ja

Nei

13. Godkjenner du at NMBU og Mattilsynet tar kontakt dersom det oppstår behov for utfyllende informasjon?

Ja

Nei

14. Godkjenner du at NMBU og mattilsynet tar kontakt med din veterinær for å få tilgang til sykehistorie og prøveresultater?

Ja

Nei

15. Hvilken dyrlege bruker du?

Sted:.....

Dato:

Signatur:

.....

Skjemaet kan sendes per post eller e-mail til:

Mattilsynet
Hovedkontoret, seksjon planter
v/ Øygunn Østhagen
Felles postmottak
Postboks 383
2381 Brumunddal

oygunn.osthagen@mattilsynet.no

Vedlegg 5: Jerky Treats Case Registry

Dear Sara

Thank you for your enquiry.

The number of cases reported in the case registry and the outcome are as follows:

Year	Number of cases reported
2012 (reported in 2016 but case happened in 2012)	1
2015	4
2016	16
2017	9
2018	7
Total cases in case registry	37

Outcome	Number of cases reported
Euthanized due to financial constraints	1
Euthanized due to progression of signs, lack of improvement or poor prognosis	3
Full recovery	16
Ongoing at time of reporting	17
Total cases in case registry	37

I hope that helps and that your thesis goes well.

Best wishes
Nicola

Nicola Bates BSc (Brunel), BSc (Open), MSc, MA, SRCS | Senior Information Scientist/VPIS Research Lead

Veterinary Poisons Information Service (VPIS)

2nd Floor | Godfree Court
29-35 Long Lane | London | SE1 4PL

Emergency: [+44\(0\)20 73 055 055](tel:+44(0)2073055055) (24 hours)

Office: [+44 \(0\)20 7113 7825](tel:+44(0)2071137825) (admin only) | **Fax:** [+44 \(0\)20 3538 6639](tel:+44(0)2035386639)

Email: nicola.bates@vpisglobal.com | **W:** www.vpisglobal.com



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no