

Fakulteten för veterinärmedicin och  
husdjursvetenskap

# Etiologi och patogenes för pyometra hos hund och katt

– Likheter och skillnader mellan djurslagen

*Elin Fredriksson*

*Uppsala*

*2016*





# **Etiologi patogenes för pyometra hos hund och katt**

## **- Likheter och skillnader mellan djurslagen**

### **Etiology and pathogenesis of pyometra in dogs and cats**

- Similarities and differences between species

*Elin Fredriksson*

**Handledare:** Karin Vargmar, SLU Uppsala  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Eva Tydén, SLU Uppsala,  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Omslagsbild:** Elin Fredriksson

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serien:** 2016:25

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Pyometra, livmoderinflammation, hund, tik, katt

**Key words:** Pyometra, dog, bitch, cat, queen

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING/TABLE OF CONTENTS

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	4
Hundens brunstcykel.....	4
Pyometra hos hund.....	5
Cystisk endometriell hyperplasi .....	6
Riskfaktorer för pyometra hos hund.....	7
Kattens brunstcykel.....	8
Pyometra hos katt.....	9
Riskfaktorer för pyometra hos katt.....	10
Klinisk bild av pyometra.....	12
Systemiskt inflammatoriskt respons syndrom.....	13
DISKUSSION.....	14
LITTERATURFÖRTECKNING.....	17



## **SAMMANFATTNING**

Pyometra är en allvarlig sjukdom som drabbar nära 25% av våra svenska intakta tikar innan 10 års ålder och 2,2% av våra katthonor innan 13 års ålder. Sjukdomen kännetecknas av en inflammation i livmoderväggen med ansamling av var i lumen. Tillsammans med pyometra ses ofta hyperplasi av endometriet och cystisk dilation av de endometriella körtlarna, detta kallas CEH.

Pyometra kan ge allvarliga komplikationer såsom ruptur av livmodern med efterföljande sepsis och peritonit eller systemiskt inflammatoriskt respons syndrom (SIRS). Trots att vår svenska veterinärmedicinska vård är bra dör 3-4% av tikarna och 5,7% av honkatterna i sviter av sjukdomen.

Utvecklingen av pyometra börjar vanligen under diöstrus då de höga progesteronnivåerna ökar mukusutsöndring, minskar kontraktioner i myometriet och hämmar immunförsvaret så att bakterier från den vaginala normalfloran kan etablera sig och förökas i livmodern. Den bakterie som oftast orsakar pyometra är *Escherichia Coli*.

Anledningen till att fler hundar än katter drabbas av pyometra tros vara att hundar utsätts för längre perioder med höga progesteronnivåer. Detta eftersom hundar har spontan ovulation varje östrus medan katter i normala fall har inducerad ovulation vid parning. Efter ovulation ombildas ovulerade folliklar till gulkroppar vilka utsöndrar progesteron och ger en lång period med höga progesteronkoncentrationer. Med det vill sägas att om ingen ovulation sker erhålls heller inga höga progesteronnivåer.

Katter med pyometra skiljer sig från hundar i det att de inte visar lika tydliga symtom, vilket i sig kan vara en anledning till den högre dödligheten eftersom sjukdomen hinner framskrida längre innan upptäckt. Katter får inte heller polydipsi och polyuri i samma utsträckning som hundar.

Forskningsrapporter visar att det finns hund- och kattraser som löper högre risk att drabbas av pyometra. Vad detta beror på är ännu inte klarlagt. Det finns också andra faktorer som ökar risken för utveckling av sjukdomen, en av dessa är preventivmedel.

## **SUMMARY**

Pyometra is a serious disease that affects nearly 25% of our Swedish intact bitches before they reach 10 years of age and 2,2% of our queens before they reach 13 years of age. The disease is an suppurative inflammation of the uterine wall with accumulation of purulent exudate in the lumen. It is commonly seen along with endometrial hyperplasia and cystic dilation of endometrial glands, a condition called CEH.

Pyometra can cause serious complications such as rupture of the uterine wall with subsequent peritonitis and sepsis or systemic inflammatory response syndrome (SIRS). As many as 3-4% of the bitches and 5,7% of the queens affected by pyometra dies in the aftermath of the disease.

The development of pyometra usually begin during diestrous. Raised progesterone levels stimulates endometrial glands secretion, reduces contractions of the myometrium and suppress the immune responses so that bacteria from the vagina can settle and multiply in the uterus. The bacterium that usually causes pyometra is *Escherichia coli*.

The reason why more bitches are affected by pyometra than queens is probably the fact that bitches are exposed to longer periods of high progesterone levels. This because bitches have spontaneous ovulation each estrous while queens normally have induced ovulation at mating. After ovulation the corpus luteum is formed and it secretes progesterone and gives a long period of high progesterone concentrations.

Usually queens with pyometra do not show as clear symptoms as affected bitches. This may be one reason for the higher mortality rates in queens, the disease can aggravate before discovery. Another difference between queens and bitches is that polydipsia and polyuria are common clinical signs in bitches but they are rarely seen in queens.

Research reports shows that there are several dog and cat breeds that are at higher risk of developing pyometra. The reasons for this are not yet clear. There are also other factors that increase the risk of developing the disease, one of these are contraceptives.



## INLEDNING

Pyometra är en allvarlig och dödlig sjukdom hos okastrerade tikar och honkatter. Sjukdomen utgörs av en akut eller kronisk inflammation i livmodern med ansamling av var i lumen. I Sverige har det forskats mycket inom området pyometra hos hund och katt och många av de artiklar jag refererar till studerar ämnet under svenska förhållanden.

I Sverige kastreras bara en tiondel av tikarna vilket gör att pyometra är en vanlig diagnos på våra veterinärkliniker. Nära 25% av de svenska försäkrade tikarna får diagnosen pyometra innan de fyllt 10 år (Egenvall *et al.*, 2001). När det gäller katter kastreras så mycket som 70% av alla svenska katthonor och bara 2,2 % av de svenska försäkrade katthonorna diagnostiseras med pyometra innan 13 års ålder (Hagman *et al.*, 2014).

Dessa siffror visar tydligt hur stor skillnaden är mellan hur vanligt pyometra är hos hund jämfört med katt. Varför är det då så och vad beror detta på?

Forskning visar att det finns faktorer som misstänks öka risken för utveckling av pyometra hos både hund och katt, exempelvis preventivmedel (Tamada *et al.*, 2003). Dessutom visar forskning att vissa raser kan vara predisponerade för att utveckla pyometra (Niskanen & Thrusfield, 1998). Det finns också faktorer som anses vara skyddande, exempelvis dräktighet (Hagman *et al.*, 2011).

Med denna artikel vill jag ge en bild av patogenesen för pyometra hos både katt och hund, belysa viktiga likheter och skillnader mellan djurslagen samt vilka riskfaktorer och skyddande faktorer som kan påverka utvecklingen av sjukdomen.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningar gjordes i databaserna Primo, PubMed och Web of science under de två första veckorna i februari 2016.

Sökord: pyometra, uter\*, dog, dogs, bitch, canine, cat, cats, queen

Sökningen gav många träffar och avgränsades till att orden skulle finnas i rubriktexten och att träffarna skulle gälla veterinärmedicin. Intressanta artiklar valde jag sedan ut genom att läsa abstrakten. Fler artiklar tillkom efterhand från referenslistorna i de artiklar jag hittat.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Hundens brunstcykel

För att förstå patogenesen för pyometra hos tik behövs en överblick av hundens brunstcykel. Detta avsnitt är en sammanfattning från boken *Canine and feline endocrinology and reproduction*, av Feldman & Nelson, (2004).

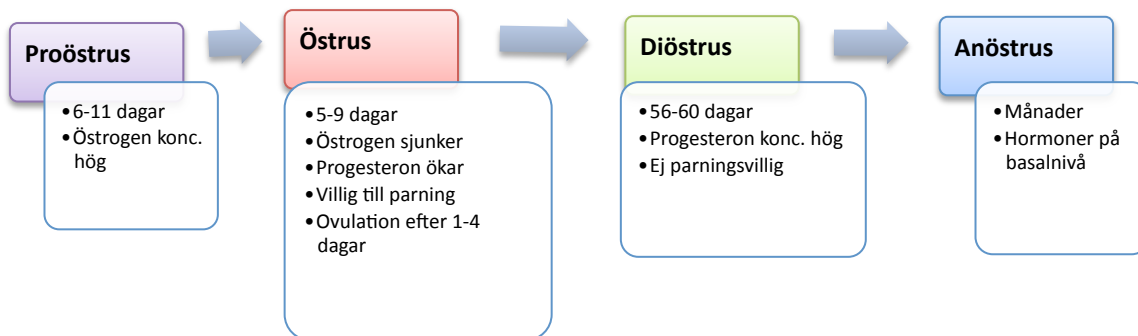
Tikar är monoöstrala, d.v.s. endast en östrus per östralcykel. De har spontan ovulation och löper utan säsongperiodicitet med i genomsnitt 7 månaders mellanrum. Brunstcykeln delas in i fyra faser: proöstrus, östrus, diöstrus och anöstrus.

Proöstrus ses på att tiken börjar blöda från vagina och attraherar hanhundar. Folliklarna i äggstocken ökar östrogenutsöndringen vilket gör att körtlarna i endometriet börjar växa, hela livmodern blir större och epitelet börjar utsöndra mukus för att skapa en bra miljö för spermier. Proöstrus varar i 6-11 dagar. I slutet av proöstrus, 1-2 dagar innan övergång i östrus, når östrogenproduktionen sin maximala nivå för att sedan minska och follikelcellerna börjar producera större mängder progesteron, tiken går över i östrus.

Östrus utmärks av att tiken nu är villig till parning. Förändringarna av östrogen- och progesteronhalten i början av östrus ger signaler till hypotalamus och hypofysen vilket resulterar i ökad sekretion av follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH). Det leder i sin tur till att ovulation induceras inom 1-4 dygn. Efter det ombildas ovulerade folliklarna till gulkroppar som börjar utsöndra progesteron. Progesteronkoncentration kommer att öka under hela östrus och flera veckor in i diöstrus och östrogenkoncentration kommer nu att minska. Östrus varar i genomsnitt i 5-9 dagar (kan vara från 2 till 20 dagar) och när östrogenkoncentrationen sjunkit under basalnivå övergår tiken i diöstrus.

Under diöstrus fortsätter progesteronnivåerna att vara höga, både hos dräktiga och icke-dräktiga djur och livmodern fortsätter att växa tills gulkroppar helt brutits ner och progesteronnivåerna sjunkit till basalnivå efter 60-100 dagar.

Anöstrus är den sista fasen i brunstcykeln. Nu är livmodern liten med få körtlar och både livmoder och äggstockar är relativt inaktiva. Koncentrationen av östrogen, LH och FSH varierar under tid och det är under denna fas livmodern repareras och förbereds på en ny brunstcykel. Denna period varar i snitt i 4 månader.



## Pyometra hos hund

I Sverige drabbas ungefär var fjärde tik av pyometra innan de fyllt 10 år, i snitt ca 8000 tikar per år. Livmoderinflammation är den vanligaste orsaken till bukoperation på tik och dödligheten är 3-4% (Agria djurförsäkringar, 2010).

Utvecklingen av pyometra hos hund börjar vanligen under diöstrus då de höga progesteronnivåerna sänker immunförsvaret och ger en gynnsam miljö för bakterier. Progesteronet får de endometriskä körtlarna att öka sin mukusutsöndring, minskar myometriets kontraktioner och inhiberar leukocyter vilket gör det lättare för bakterier att tillväxa. Bakterier från den vaginala normalfloran vandrar upp till livmodern under östrus när cervix är avslappnad och orsakar inflammation. När cervix sedan stängs kan det exsudat som bildats i lumen inte dräneras bort. Detta benämns som sluten pyometra (Vestergren *et al.*, 2008; Smith, 2006). Ibland förblir cervix öppen och exsudatet rinner ut i form av blodblandade variga flytningar, benämns då som öppen pyometra.

Bakterier som isolerats vid pyometra är *Escherichia Coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* och *Proteus spp.* varav den vanligaste patogenen är *E. coli*. En studie av Krekler *et al.* (2012) har visat att virulensfaktorn typ I fimbriae är viktig för att *E. coli* ska kunna orsaka inflammation. Typ I fimbriae finns både hos vissa patogena och icke patogena *E. coli*-arter och gör att bakterien kan adherera till receptorer i endometriet och kolonisera livmodern.

## Cystisk endometriell hyperplasi (CEH)

CEH innebär proliferation och hyperplasi av cystor i endometriet och är ett onormalt svar från livmodern på upprepad prostaglandinstimulering. CEH är den vanligaste livmodersjukdomen hos hund och kan ses hos de flesta äldre tikar. CEH anses kunna vara en bidragande faktor till utvecklingen av pyometra eftersom det uppstår en gynnsam miljö för bakterierna att växa i. När pyometra utvecklas ur CEH brukar det benämnas CEH-pyometrakomplexet. CEH kan också ge upphov till mukometra eller hydrometra, vilket innebär att livmodern fylls med en steril mukös eller vattning vätska från endometriets körtlar.

Vid klinisk diagnostisering kan det vara svårt att skilja pyometra från CEH med mukometra eller hydrometra, livmodern har en liknande form vid bägge tillstånden. Vid pyometra är tiken mer allmänpåverkad av bakterieinfektion och immunförsvarets reaktion, medan CEH med mukometra ger svårigheter för tiken att bli dräktig (Verstegen *et al.*, 2008).

I en australiensisk studie (Arora *et al.*, 2006) undersökte en forskargrupp hur en pålitlig modell för utvecklingen av CEH-pyometrakomplexet hos hund kunde utformas. Forskarna utförde ovariektomi (kastration där äggstockar och äggledare tas bort) på 15 st greyhound-tikar och delade sedan in dem i tre grupper. Tikarna behandlades med östrogenbenzoat och megestrolacetat för att på kemisk väg inducera proöstrus, östrus och diöstrus. Hos grupp 1 sprutades kontrastvätska in i vagina och sedan röntgades tikarna för att se om cervix var öppen eller slutet under östrus. Hos 4 av 5 tikar förblev cervix öppen. Hos grupp 2 sprutades *E. coli* in i vagina dagligen under östrus och hos grupp 1 och 3 sprutades *E. coli* direkt in i livmodern under diöstrus. 1 till 2 veckor efter ett *E. coli* sprutats in avlivades tikarna och obducerades för att utröna om CEH-pyometrakomplexet hade utvecklats. Ingen av de tikar som fått *E. coli* vaginalt hade utvecklat sjukdomen men alla tikar som fått *E. coli* direkt i livmodern hade utvecklat CEH-pyometrakomplexet.

Denna studie stödjer därmed teorin att CEH-pyometrakomplexet utvecklas under östrus av att en patogen, vanligen *E. coli*, tagit sig upp till livmodern och förökat sig. Men studien visar också att en normal frisk livmoder, under östrus, har ett starkt skydd mot patogener som *E. coli* (kunde inte inducera CEH-pyometrakomplexet med *E. coli* vaginalt). Troligen krävs det andra bidragande faktorer för att inducera CEH-pyometrakomplexet (Arora *et al.*, 2006).

Ragnvi Hagman med kollegor beskriver i sin artikel (2006) hur mätning av prostaglandin (PG)-metaboliter kan användas för att skilja mellan inflammation i livmodern/pyometra och icke inflammatoriska tillstånd som CEH-mukometra samt avgöra hur allvarlig inflammationen är. Endometriet i livmodern tillverkar och utsöndrar prostaglandiner, framför allt PGF<sub>2</sub>α vars metabolit 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2</sub>α (PG-metabolit) kan mätas i blodet. Gramnegativa bakterier, såsom *E. coli*, som är vanlig vid pyometra, avger endotoxiner som tar sig ut i cirkulationen. Endotoxinerna är biologiskt aktiva och får hundens kropp att utsöndra inflammatoriska mediatorer som cytokiner vilket anses vara en orsak till flera av de systemiska

symtomen vid pyometra. Endotoxinerna ger också ökad utsöndring av prostaglandiner och Hagman med kollegor drar därav slutsatsen att PGF $2\alpha$  är en bra indikator på endotoxinemi och därför en bra indikator på pyometra.

### **Riskfaktorer för utveckling av pyometra hos hund**

En svensk studie undersökte om det finns hundraser som är predisponerade för utveckling av pyometra och juvertumörer (Jitpean *et al.*, 2012). De använde sig av försäkringsbolaget Agrias databas där över 260 000 tikar av 110 raser och upp till 10 års ålder, fanns registrerade. 20 423 tikar var diagnostiserade med pyometra och medelåldern för tikarna vid diagnos var 7 år. 19% av tikarna utvecklade pyometra innan 10 års ålder, vilket är färre än i andra studier (23-24%), men det kan enligt författaren bero på att denna studie har med fler lågrisk-raser. Incidensen för pyometra skilde mellan raser vilket tyder på en genetisk komponent i sjukdomsutvecklingen. Till de tio raser med högst incidens av pyometra hörde i studien: berner sennenhund, grand danois, leonberger, rottweiler, irländsk varghund, staffordshire bull terrier, keeshond, bull terrier, newfoundland och bouvier des flandres. Till de tio raser med lägst incidens för pyometra hörde i studien: finsk spets, norrbotten spets, coton de tulear, maltese, gordon setter, östsibirisk laika, saluki, tibetansk terrier, lancashire heeler, norsk terrier och greyhound. Vissa raser, däribland leonberger och grand danois, visade sig ha hög incidens för både pyometra och juvertumörer och det tyder, enligt Jitpean med kollegor, på att det hos dessa raser finns en kombinerad riskincidens för de två sjukdomarna.

Potentiella riskfaktorer för utveckling av pyometra hos tik undersöktes i en studie publicerad 2011 av Ragnvi Hagman med kollegor. De faktorer som undersöktes var skendräktighet, ålder vid första lopp, längd och regelbundenhet i brunstcykeln, hormonbehandling, paritet (om tiken valpat någon gång och i sådana fall hur många gånger), ålder vid första valpning, tidigare urinvägsinfektioner och juvertumörer. I studien studerades 87 fall med pyometra och 87 andra tikar användes som kontroller. Fallen utgjordes av 8 st collie, 24 st golden retriever, 16 st labrador retriever, 13 st rottweiler och 26 st tysk schäferhund. Hagman med kollegor drog slutsatsen att tidigare dräktighet hade en skyddande effekt mot pyometra hos alla dessa raser utom golden retriever. De övriga faktorerna hade ingen signifikant effekt på utvecklingen av pyometra (Hagman *et al.*, 2011).

En äldre finsk studie (Niskanen & Thrusfield, 1998) undersökte kopplingar mellan ålder, om tiken fått valpar eller ej, hormonterapi och pyometra hos finska hundar. Det var en fall-kontrollstudie med 953 ocastrerade tikar med diagnostiserad pyometra och 10 660 kontroller. Hundarna var från 9 mån till 18 år med medelålder vid pyometradiagnos på 9 år. Niskanen och Thrusfield drog av sin studie slutsatsen att pyometra är en sjukdom som framför allt drabbar medelålders hundar. De visade att behandling med östrogen ökar risken för pyometra hos unga hundar i åldern 1 till 4 år, medan behandling med preventivmedlet progestin (medroxyprogesteron-acetat) inte ger någon signifikant ökad risk för utveckling av sjukdomen. En annan slutsats de drog var att tikar som aldrig

varit dräktiga har en ökad risk för att utveckla pyometra. De visade också på en ökad risk för utveckling av pyometra hos 9 av 17 studerade raser. Bland de raser med ökad risk fanns golden retriever, dvärgschnauzer, irländsk terrier, sankt bernadshund, leonberger, airedale terrier, cavalier king charles spaniel, långhårig collie och rottweiler.

En annan studie, publicerad (2003) av Hiromichi Tamada med kollegor tar upp bieffekter som kan ses efter långvarig behandling av tik och honkatt med chloromadinone acetat (CMA), ett potent progesteron derivat som används som preventivmedel. I studien ingick 14 tikar och 24 honkatter och de fick CMA peroralt varje vecka under 10 år och studerades under tiden. De första två åren sågs inga andra biverkningar än viktuppgång hos både katt och hund. Men efter två års behandling hos tik och efter fyra års behandling hos katt började avvikelser upptäckas. Hos sju tikar och tre katter hittades juvertumörer, i juvret hos tre katter hittades vätskefyllda cystor och två av katthonorna diagnostiserades med pyometra.

## **Kattens brunstcykel**

Denna beskrivning av kattens brunstcykel är en sammanfattning från boken canine and feline endocrinology and reproduction av Feldman & Nelson, (2004).

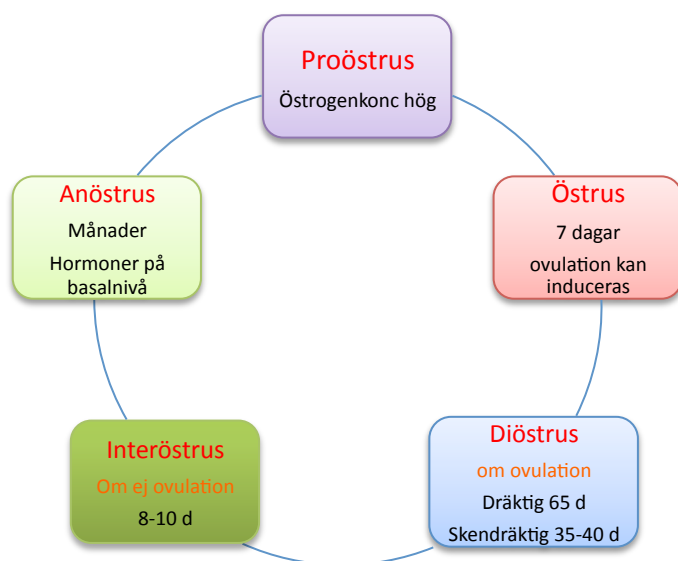
Katter har säsongsbetingad polyöstrus, vilket betyder att löpet styrs av dagslängden och honan brunstar upprepade gånger under varje säsong. Katthonor kommer in i östrus från vår till tidig höst och har sedan en period med anöstrus under vintern. Katter har precis som hundar fyra huvudfaser i sin brunstcykel: proöstrus, östrus, diöstrus och anöstrus, men sedan tillkommer även en femte fas, interöstrus.

Proöstrus är den period då folliklarna växer, syntetiserar och utsöndrar östrogener och uterus förbereder sig inför parning och dräktighet. Katthonor har inte en lika tydlig proöstrus som tikar, förändringarna är mycket mindre och lätta att missa. Under denna fas attraheras hankatter men honan är parningsvillig först i slutet av proöstrus och under östrus.

Under östrus sker parningen. Folliklarna fortsätter att syntetiserar och utsöndra östrogener så att höga koncentrationer kan mätas i blodet och äggstockarna ökar i storlek. Ovulationen induceras vanligen mekaniskt vid parning men kan ibland även ske spontant. Vaginal stimulering från hankattens penis startar signalering till hypotalamus som då frisätter gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) vilket i sin tur, inom 15 min, påverkar hypofysen att utsöndra LH. LH-stegringen blir högre ju fler parningar som sker. LH-koncentrationen når sin maximala nivå efter 4 timmar, återgår till basnivå efter 24 timmar och ovulation sker ca 24 timmar efter LH-stegringen. Ovulation kan ibland induceras även utan parning t.ex genom att katthonan stryks över bakdel och svans, vid artificiell stimulering av vagina vid svabbprov eller spontant. 1 till 2 dygn efter ovulation har

gulkroppen utvecklats och börjar utsöndra progesteron. Östrus varar i genomsnitt i 7 dagar men kan vara 2 till 10 dagar lång.

Om ovulation sker följs det av en diöstrus-period där progesteronutsöndring från gulkroppen gör att progesteronet dominerar medan östrogenkoncentrationen hålls på basalnivå. Progesteron inhiberar sekretion av GnRH från hypotalamus vilket hindrar frisättning av LH och FSH från hypofysen. Katthonan kan nu vara dräktig eller skendräktig, är hon skendräktig pågår perioden i 35-40 dagar innan cykeln börjar om. Om det inte sker någon ovulation följs det istället av 8-10 dagar interöstrus-period då både progesteron och östrogen sjunker till basalnivå. Äggstockarna är nu inaktiva och katthonan attraherar inte längre hankatter. Efter detta börjar cykeln om igen.



## Pyometra hos katt

Etiologin för pyometra hos katt är likvärdig den för hund, d.v.s. ökade progesteronkoncentrationer ger hyperplasi av endometriets epitel och körtlar, stänger cervix, ökar körtlarnas sekretoriska aktivitet, minskar myometriets kontraktioner och inhiberar leukocyter. Detta gör livmodern känslig för bakterier, som vandrar upp till livmodern via vagina. Precis som hos tik är *E. coli* den patogen som i de flesta fall isolerats vid pyometra, följt av *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Moraxella spp.* och *Pateurella spp.* (Hollinshead & Krekeler, 2016; Agudelo, 2005).

CEH är ett vanligt histologiskt fynd hos katthonor som aldrig varit dräktiga och är äldre än 3 år, samt hos katthonor som har varit dräktiga och är äldre än 5 år. Precis som hos hund anses CEH

kunna predisponera för pyometra, CEH-pyometrakomplexet, men CEH kan också ses utan inflammation eller utvecklas till mukometra eller hydrometra (Agudelo, 2005; Von Reitzeinstein, 2000; Potter *et al.*, 1991).

Prevalensen för pyometra hos katt är lägre än hos hund. En svensk retrospektiv studie visar hur vanligt pyometra är hos svenska katter (Hagman *et al.*, 2014). Resultatet grundas på data från försäkringsbolaget Agria mellan 1999 till 2006 och täcker 23 771 honkatter av 41 olika raser, varav 791 diagnostiserats med pyometra. Resultatet visar att 2,2% av honkatterna drabbats av pyometra innan 13 års ålder. Medianåldern för diagnostiserad pyometra var 4 år och risken ökar med åldern och ökningen är ännu mer markant efter 7 års ålder. Dödligheten i pyometra i studien var 5,7%, vilket är högre än för hund där den ligger på 3-4%. Hagman med kollegor föreslår att den ökade dödligheten skulle kunna förklaras av att katter är mindre känsliga för endotoxiner, visar mindre symtom och därför tas till veterinärklinik sent i sjukdomsfasen. Det leder till att de i högre utsträckning drabbas av livmoderuptur, sepsis och peritonit vilket markant ökar risken att katten dör. Den lägre prevalensen anses kunna bero på att katter har inducerad ovulation och därför inte utsätts för höga progesteronnivåer under lång tid vilket hundar gör.

### **Riskfaktorer för utveckling av pyometra hos katt**

Till katt används progestiner/progestogener, det vill säga olika typer av syntetiska progesteronderivat, som preventivmedel och studier tyder på att dessa i högre doser och under lång tid kan öka risken för utveckling av lesioner i livmodern såsom pyometra och CEH, samt även juvertumörer och endokrina störningar. Progestiner är agonister till androgen- och glukokortikoidreceptorer på målorgan och ger samma effekt som endogent progesteron men har högre potens. Endogent progesteron är ett dräktighetsbevarande hormon och progestiner kan därför användas för att minska kliniska tecken på östrus och hindra ovulation. De mest använda progestinerna globalt är megestrol acetat (MA) och medroxyprogesteron acetat (MPA), varav MPA används i Sverige. Om de används i låga doser och till friska katter anses risken för bieffekter vara låg men det finns få studier över bieffekter av MPA vid långtidsanvändning (Romagnoli, 2015).

En studie om långvarig behandling med ett annat potent progesteron derivat, chloromadinone acetat (CMA) publicerad av Hiromichi Tamada med kollegor (se avsnittet Riskfaktorer för utveckling av pyometra hos hund sida 7) visar att progestiner kan ha allvarliga bieffekter vid långtidsbehandling. I studien sågs juvertumörer, vaginala flytningar eller pyometra hos 11% (2 av 19) av katterna efter 4-6 års behandling, 38% (6 av 16) av katterna efter 6-8 års behandling och hos 25% (1 av 4) av katterna efter 8-10 års behandling (Tamada *et al.*, 2003).

En polsk studie undersökte vilken roll toll-rika receptorer (TLR) har i patogenesen för pyometra hos katt och hur de påverkas av att djuret behandlas med progesteronderivat (Jursza *et al.*, 2015). TLR



uttrycks på celler i slemhinnan och fungerar som första skyddslinje i katthonans reproduktionsorgan. De har till uppgift att känna igen och reagera på delar av patogener såsom svamp, bakterier och virus och att vid behov starta ett tidigt ospecifikt immunförsvar. TLR2 känner igen lipoteichoidsyra från grampositiva bakterier och lipoproteiner från gramnegativa och grampositiva bakterier, medan TLR4 registrerar lipopolysackarider (LPS) från gramnegativa bakterier och värme-chockproteiner. 36 katthonor delades upp i sju grupper, fyra grupper efter vilken fas i brunstcykeln de befann sig, en grupp för katter korttidshormonbehandlade med medroxyprogesteron acetat (MPA), en grupp för katter långtidsbehandlade med MPA och en grupp med pyometra. Alla katter fick genomgå ovariehysterektomi och efter det undersökte forskarna livmödrarna med avseende på hur TLRs påverkats.

Enligt forskarteamet visar denna studies resultat att de höga progesteron-nivåerna som råder under diöstrus försämrar funktionen hos TLRs och därmed det medfödda immunförsvaret så att bakterier lättare kan angripa livmodern. Resultatet visade också att behandling med progesteronderivat, såsom MPA, på samma vis försämrar TLRs funktion i endometriets epitel vilket underlättar för patogener att etablera sig i vävnaden och det i sin tur ökar risken för utveckling av pyometra (Jursza *et al.*, 2015).

Upprepade spontana ovulationer, vilket ibland kan ses hos katt, samt parningar som leder till ovulation men inte dräktighet, skulle kunna öka risken för utveckling av pyometra eftersom detta ger ökade progesteronnivåer hos katthonan (Hollinshead & Krekeler, 2016). Upprepade östruscykler som inte slutar i dräktighet medför kronisk östrogenstimulering vilket också kan vara en bidragande faktor till utveckling av CEH-pyometrakomplexet hos katt. Östrogen ökar antalet östrogen- och progesteronreceptorer och därmed ökar också livmoderns svar på östrogen- och progesteronstimulering. Östrogen ger dilation av cervix under östrus och detta gör att bakterier från den vaginala normalfloran kan ta sig in till livmodern. Östrogen kan också bidra till endometriella förändringar vilket i sin tur kan bidra till utvecklingen av CEH (Von Reitzeinstein, 2000; Agudelo, 2005).

I den svenska studien av Hagman *et al.*, (2014), visade det sig att förekomsten av pyometra skilde mellan olika raser och var högst för orientaliska renrasiga katter, varav sphynx hade högst incidens, följd av sibirisk katt, ocicat, korat, siames, ragdoll, maine coon och bengal. I en artikel från Hollinshead och Krekeler (2016) diskuteras det faktum att orientaliska katter oftare drabbas av pyometra och att de kan vara kopplat till att dessa raser är kända för att komma i brunst året runt och ha korta intervall mellan brunsterna, dessutom har de oftare spontan ovulation än andra kattraser.

## Klinisk bild vid pyometra

Vid öppen pyometra, d.v.s att cervix är öppen, är ett tydligt tecken variga, brun-röda flytningar i slidmyningen. Är cervix slutet ser man inga flytningar, men även vid öppen pyometra kan flytningar vara lätta att missa eftersom djuret själv snabbt kan tvätta bort dem (Hollister & Krekeler, 2016).

Kliniska symtom på pyometra är ofta ospecifika såsom minskad aptit/anorexi, apati, depression, kräkningar och viktnedgång (Hollister & Krekeler, 2016; Verstergren *et al.*, 2008). Hos tik kan polyuri och polydipsi vara tydliga symtom, men det ses sällan hos katt. Orsaken till polyuri och polydipsi anses vara en njurpåverkan orsakad av att bakteriella endotoxiner hindrar absorptionen av natrium och klorid i Henles slynga, därmed minskar hypertoniciteten i medulla och det ger försämrad återresorption av vätska. Samtidigt blockerar endotoxinerna även ADH-receptorer i samlingsrören och sammantaget leder detta till polyuri och kompensatorisk polydipsi (Macintire, 1994).

Vid klinisk undersökning går det ibland, särskilt hos katt med slutet pyometra, att palpera en svullen spänd livmoder. Det är då viktigt att vara försiktig för att undvika att en iatrogen ruptur uppstår. Andra vanliga symtom som kan ses hos bägge djurslagen är uttorkning och feber (Agudelo, 2005).

Hos tik ses ofta en tydlig leukocytos, d.v.s förhöjt antal vita blodkroppar, vanligen ökat antal neutrofiler och monocytter. Leukocytos ses ibland även hos katt. Hos tikar ses i vissa fall en mild anemi vilket beror på att de bakteriella endotoxinerna kan orsaka toxisk suppression på benmärgen (Hollister & Krekeler, 2016, Verstergren *et al.*, 2008).

Kemiska fynd vid pyometra utgörs vanligen av förhöjda serumhalter av enzymet alkaliskt fosfat samt ibland enzymet alaninaminotransferas. Enzymen indikerar cellulära leverskador som vid pyometra orsakas av toxinemi eller minskad levercirkulation p.g.a uttorkning. Hyperproteinemi kan ses som ett resultat av uttorkning och hyperglobulinemi avspeglar den kroniska antigenstimuleringen (Verstergren *et al.*, 2008).

Njursvikt kan ibland ses vid pyometra hos tik men det är inget som ses hos katt. Serumkoncentrationerna av urea, kväve och kreatinin är vanligtvis inte förhöjda, men kan vara det om pre-renal azotemi (förhöjd kvävehalt i blodet) uppstått p.g.a uttorkning. Vid azotemi ses oftast fler allvarliga kliniska symtom. Även hos patienter som inte har azotemi är den glomerulära filtrationen ofta sänkt, vilket tyder på att sjukdomen påverkar njurarnas funktion. Ofta är dock de renala förändringarna associerade till pyometra reversibla (Hollister & Krekeler, 2016; Verstergren *et al.*, 2008).

Skador på myokardiet kan uppkomma sekundärt till endotoxinemin och kan vara en bidragande faktor till oväntade dödsfall vid pyometra. Andra orsaker till att djuret plötsligt dör kan vara inflammation, utspridd bakterieinfektion eller infarkt. (Hollister & Krekeler, 2016; Verstergren *et al.*, 2008)



Bild 1. Livmoder med pyometra. Foto BVF

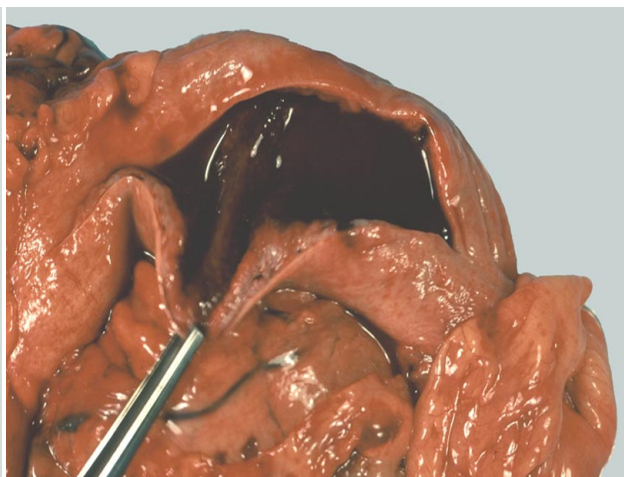


Bild 2. Närbild snitt i livmoder med pyometra. Foto BVF

### **Systemiskt inflammatoriskt respons syndrom (SIRS)**

SIRS är en farlig konsekvens av pyometra och leder till förlängd vårdtid och sämre överlevnad (Hagman *et al.*, 2006). SIRS orsakas av att den lokala inflammationen inducerar utsöndring av endogena inflammatoriska mediatorer, som i sin tur ger en systemisk reaktion. Mediatorerna utgörs av tumörnekrosfaktor (TNF), interleukiner (IL), blodplättsaktiverande faktor, prostaglandiner, leukotriener, lysozymer, prokoagulant vävnadsfaktor, interferoner och toxiska syreradikaler. Dessa mediatorer ger tillsammans en systemisk reaktion med feber, ökad kärlpermabilitet, vasodilation och hypotension.

Patienter med SIRS kan utveckla chock via tre olika mekanismer. Antingen kan en hypovolemisk chock utvecklas på grund av ökad kärlpermeabilitet som resulterar i att blodet läcker ut i vävnaden och blodtrycket faller. Eller så kan en fördelnings chock uppstå av vasodilation i perifera blodkärl så att blodtrycket inte kan upprätthållas. Eller en kardiogen chock som orsakas av att hjärtat presterar sämre och inte kan bibehålla blodtrycket. Chocken gör att blodflödet ut till olika vävnader minskar och istället koncentreras till vitala organ, vilket leder till syre- och näringsbrist hos vissa celler. Syrebristen tvingar cellerna till anaerob glykolys med bildning av biprodukter och det leder i sin tur till att syre- och energibehovet ökar ytterligare. När de mekanismer som skall kompensera inte klarar av att göra detta uppstår multipel organsvikt. Lungorna fungerar sämre, lever och magtarmkanalen slutar fungera och efter detta uppstår akut njursvikt och slutligen ger hjärta och hjärna upp och djuret dör (Purvis & Kirby, 1994).

## DISKUSSION

Avsikten med denna artikel var att undersöka patogenesen för pyometra hos hund och katt samt vilka likheter och skillnader som finns mellan djurslagen. I min litteraturstudie framgår att det finns många likheter i utvecklingen av pyometra hos de två djurslagen, både i etiologin och i den kliniska bilden men det finns också många viktiga skillnader. En viktig skillnad är att antalet hundar som drabbas av pyometra är långt fler än antalet katter (Hagman *et al.*, 2014; Jitpean *et al.*, 2012). Anledningen till detta tror forskarna grundar sig i att hundar och katter har olika typer av brunstcykler. Hundar är monoöstrala och löper utan säsongperiodicitet medan katter är polyöstrala med säsongbunden brunst. Hundar har spontan ovulation varje östrus medan katter i normala fall har inducerad ovulation som sker vid parning. Detta gör att hundar utsätts för höga progesteronnivåer i 60-90 dagar under varje brunstcykel. Katter som inte fått inducerad ovulation får inga förhöjda progesteronnivåer eftersom ingen gulkropp bildats. Medan katter som ovulerat antingen kan bli skendräktiga och ha höga progesteronnivåer i 35-40 dagar eller vara dräktiga med höga progesteronnivåer i 65 dagar (Feldman & Nelson, 2004; Jurza *et al.*, 2015). I genomsnitt utsätts därmed hundar för högre progesteronnivåer under längre tid. Den rådande teorin är att pyometra utvecklas under östrus då höga progesteronnivåer får de endometriskä körtlarna att öka sin mukusutsöndring, minskar myometriets kontraktioner, inhiberar leukocyter och därmed gör det lättare för bakterier att tillväxa. Med denna teori som grund och med tanke på hundars höga progesteronnivåer under brunstcykeln, har vi en rimlig förklaring till varför hundar lider högre risk att utveckla pyometra (Arora *et al.*, 2006; Vestergren *et al.*, 2008; Krekler *et al.*, 2012).

När det gäller kliniska symtom vid pyometra är de liknande hos hund och katt men det finns vissa skillnader. Hos tik kan man se polyuri och polydipsi men det ses mer sällan hos katt. Orsaken till polyuri och polydipsi anses vara att de bakteriella endotoxinerna hindrar absorptionen av natrium och klorid i Henles slynga i njuren och därmed ger försämrad återresorption av vätska, samt blockerar ADH-receptorer i samlingsrören så att den vattensparande mekanismen inte kan gå igång (Macintire, 1994). Men varför detta inte drabbar katt i samma utsträckning som hund framgår inte i någon av de studier jag läst.

Katter visar överlag mindre symtom än hundar och det gör att tillståndet riskerar att bli allvarligare innan det uppmärksammas och det ökar risken för sepsis, ruptur av livmodern och peritonit. Anledningen till detta är inte heller riktigt klarlagd men en teori är att katter inte är lika känsliga för endotoxiner som hundar (Hagman *et al.*, 2014). Kanske är även detta en förklaring till varför katter inte drabbas av polyuri och polydipsi i samma grad som hundar. När det gäller dödligheten i pyometra är den högre för katt med 5,7% än för hund där den ligger på 3-4%. Detta tros också vara kopplat till att katter inte är lika känsliga för endotoxiner och att sjukdomen hinner gå längre innan upptäckt med allvarliga komplikationer som följd (Hagman *et al.*, 2014; Jitpean *et al.*, 2012). En egen tanke är att katter är både rovdjur och bytesdjur och därför har de kanske en medfödd större drift att vilja dölja sjukdom än hundar som enbart är rovdjur. Det skulle även kunna vara så att människor har lättare att både se och tolka hundars signaler på smärta. Detta eftersom hundar tas på

promenader, tränas inom olika områden och överlag hanteras mer än katter, särskilt i jämförelse med utekatter.

En annan faktor som starkt bidrar till att vi i Sverige inte ser så många pyometrafall hos katt men relativt många hos hund är att 70% av katthonorna kastreras och därmed inte kan drabbas av pyometra, medan bara 10% av tikarna kastreras. Därmed inte sagt att andelen tikkastrationer genom ovariehysterektomi (äggstockar, äggledare och livmoder avlägsnas) bör öka för att förebygga pyometrafall, men faktum är att kastration har en skyddande effekt. Hänsyn måste dock tas till att kastration av en tik är ett kirurgiskt ingrepp och medför därmed vissa risker, både under operationen och efteråt såsom infektioner i såret, urinläckage mm. Dessutom minskar avelsbasen och det kan ge konsekvenser för aveln inom många raser. Kastration är ju givetvis ett lika stort kirurgiskt ingrepp även på en honkatt men den allmänna åsikten när det gäller katt-kastrationer verkar vara att nyttan överväger risken.

Min egen åsikt är att kastration kan vara ett bra alternativ för en frisk tik av en ras som har en statistiskt hög risk för att utveckla pyometra och som av någon anledning inte skall gå i avel, samt för tikar som redan haft problem med inflammationer i livmodern.

I studien av Hagman *et al.*, (2014) undersökte forskarna hur många svenska katthonor försäkrade i Agria som drabbats av pyometra mellan år 1999-2006. Av studien framgår inte om dessa katthonor är kastrerade eller inte vilket gör att resultatet på 2,2% blir svårt att tolka. Om studiens resultat inkluderar både kastrerade och okastrerade honor borde den egentliga siffran av katthonor som drabbas av pyometra vara högre då de kastrerade honkatterna bör räknas bort. Hur stor andelen av de försäkrade katterna som är kastrerade framgår dock inte. Slutsatsen jag drar är att skillnaden mellan andelen hundar som drabbas av pyometra och andelen katter som drabbas av pyometra kanske inte är så stor som det förefaller i de studier jag läst.

Användning av preventivmedel i form av syntetiska progesteronderivat till hund och katt kan enligt flera studier bidra till utveckling av lesioner i livmodern såsom CEH och pyometra (Romagnoli, 2015; Tamada *et al.*, 2003). Andra studier visar ingen koppling mellan behandling med progesteronderivat och pyometra (Niskanen & Thrusfield 1998; Hagman *et al.*, 2011). Troligt är att det, precis som en del av studierna antyder, handlar om dosering och tid. Även behandling med östrogener, för att inducera abort, har visat sig kunna öka risken för pyometra (Niskanen & Thrusfield, 1998). Den slutsats jag kan dra är att behandling med syntetiska hormoner bör ske med försiktighet och i lägsta effektiva dos. Det krävs mer forskning inom området och då framförallt på vilka bieffekter som kan fås vid långtidsbehandling. Efter det jag läst skulle jag vilja ge rådet att om en tik eller honkatt inte skall användas i avel men regelbundet träffar intakta handjur och därmed riskerar att bli dräktig bör ägaren fundera på kastration istället för preventivmedel.

Pyometra är en allvarlig och betydande sjukdom hos våra hundar och katter och en viktig fråga inför framtiden är hur vi ska minska antalet pyometrafall och hur minskar vi dödligheten. Forskaren

Rangvi Hagman har gjort många studier inom ämnet pyometra hos hund och katt. Hon framhåller i sin artikel (Hagman, 2012) att det är nödvändigt att ta reda på mer om sjukdomens etiologi, patogenes och utveckling på systemisk nivå för att sedan hitta bra biomarkörer för att tidigt diagnostisera pyometra och ta fram förebyggande kontroller. Ett stort steg vore att utveckla ett vaccin riktat mot särskilda virulensfaktorer hos bakterier som kopplats till pyometra och använda det till känsliga individer.

Klart är att mer forskning krävs inom området för att snabbare kunna diagnostisera sjukdomen men också för att kunna arbeta förebyggande. Flera studier visar på att det hos vissa raser finns genetisk predisposition för pyometra (Jitpean *et al.*, 2012; Niskanen & Thrusfield, 1998; Hagman *et al.*, 2014). Fler studier inom detta område skulle kunna hjälpa rasklubbar att ta fram avelsprogram för att minska förekomsten i berörda raser och därmed minska det totala antalet pyometrafall.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria Djurförsäkringar (2010-12-08) *Pyometra – Livmoderinflammation hos hund*.  
<http://www.agria.se/hund/artiklar/sjukdomar-och-skador/pyometra-livmoderinflammation-hos-hund/> (2016-02-16)
- Agudelo, C. F. (2005). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review. *The Veterinary quarterly*, 27, 173-82.
- Arora, N., Sandford, J., Browning, G. F., Sandy, J. R. & Wright, P. J. (2006). A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66, 1530-1536.
- Egenvall A, R. Hagman BN Bonnet A Hedhammar P Olson & AS Lagerstedt (2001). Breed risk for pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Med* 2001;15:530-8
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). Canine female reproduction. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. USA: Saunders, Sid. 752-769.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). Feline reproduction. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. USA: Saunders, Sid. 1016-1023
- Hagman, R. (2012). Clinical and Molecular Characteristics of Pyometra in Female Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 323-325.
- Hagman, R., Holst, B. S., Moller, L. & Egenvall, A. (2014). Incidence of pyometra in Swedish insured cats. *Theriogenology*, 82, 114-120.
- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B. A., Bergstrom, A., Holst, B. S. & Lagerstedt, A. S. (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F-2 alpha metabolite analysis. *Theriogenology*, 66, 198-206.
- Hagman, R., Lagerstedt, A.-S., Hedhammar, A. & Egenvall, A. (2011). A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology*, 75, 1251-1257.
- Hollinshead, F. & Krekeler, N. (2016). Pyometra in the queen To spay or not to spay? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 21-33.
- Jitpean, S., Hagman, R., Holst, B. S., Hoglund, O. V., Pettersson, A. & Egenvall, A. (2012). Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 347-350.
- Potter, K., Hancock, D. H. & Gallina, A. M. (1991). Clinical and pathologic features of endometrial hyperplasia, pyometra, and endometritis in cats: 79 cases (1980-1985). *J Am Vet Med Assoc*, 198, 1427-31.

- Jursza, E., Kowalewski, M. P., Boos, A., Skarzynski, D. J., Socha, P. & Siemieniuch, M. J. (2015). The role of toll-like receptors 2 and 4 in the pathogenesis of feline pyometra. *Theriogenology*, 83, 596-603.
- Krekeler, N., Marends, M. S., Browning, G. F., Holden, K. M., Charles, J. A. & Wright, P. J. (2012). Uropathogenic virulence factor FimH facilitates binding of uteropathogenic *Escherichia coli* to canine endometrium. *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, 35, 461-467.
- Macintire, D. K. (1994). Emergencies of the female reproductive tract. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 24, 1173-88.
- Niskanen, M. & Thrusfield, M. V. (1998). Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Veterinary Record*, 143, 493-498.
- Purvis, D. & Kirby, R. (1994). Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 24, 1225-47.
- Romagnoli, S. (2015). Progestins to control feline reproduction: Historical abuse of high doses and potentially safe use of low doses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 743-752.
- Smith, F. O. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, 66, 610-612.
- Tamada, H., Kawate, N., Inaba, T. and Sawada, T. (2003a) 'Long-term prevention of estrus in the bitch and queen using chlormadinone acetate', *Can Vet J*, 44(5), 416-7.
- Verstegen, J., Dhahwal, G. & Verstegen-Onclin, K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70, 364-374.
- Von Reitzenstein, M., Archbald, L. F. & Newell, S. M. (2000). Theriogenology question of the month. Pyometra, hydrometra, or mucometra. *J Am Vet Med Assoc*, 216, 1221-3.