

Immunmedierad hemolytisk anemi hos hund

Immunmedierad hemolytisk anemi är en av de vanligaste regenerativa anemierna och därtill en av de vanligaste immunmedierade sjukdomarna hos hund. De vanligaste kliniska sjukdomstecknen är akut, svår anemi, bleka slemhinnor och nedsatt allmäntillstånd. Diagnostiken baseras på en sammanvägning av klinisk bild, hematologiska och biokemiska analyser i kombination med analys av blodutstryk med fynd av sfärocytos. I en litteraturstudie belyses sjukdomen med särskild fokus på behandling och prognos.

Artikeln utgör författarens examensarbete för specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt.



granskad artikel

INLEDNING

Anemi definieras som ett onormalt lågt antal röda blodceller i cirkulationen, vilket leder till att den syrebärande kapaciteten hos individen reduceras. Anemi kan ha en rad orsaker, varav immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA) är en. IMHA är en av de vanligaste regenerativa anemierna och därtill en av de vanligaste immunmedierade sjukdomarna hos hund (14, 20, 32). IMHA är ett allvarligt tillstånd då en relativt stor andel av hundar som drabbas avlider i sin sjukdom (22, 43).

Denna litteraturstudie syftar till att belysa sjukdomen IMHA med särskild fokus på behandling och prognos.

ETIOLOGI OCH PATOGENES

IMHA inom veterinärmedicinen beskrevs först på 1970-talet (12). Lidandet

hos hund kan vara både primärt, så kallad idiopatisk form, och mer ovanligt förekommande sekundärt till andra sjukdomstillstånd. Bland sekundära orsaker nämns infektioner, olika neoplastiska tillstånd, vissa läkemedel, vacciner och toxiner, olika inflammatoriska sjukdomar som systemisk lupus erythematosus, pankreatit, prostatit och pyometra (14, 27, 48).

Orsaken till IMHA tros, liksom många andra immunologiska tillstånd, vara multifaktoriell och bero på ett flertal olika genetiska och miljörelaterade faktorer (15). Primär IMHA utvecklas då kroppen av okänd anledning förlorar toleransen mot de kroppsegna erythrocyternas proteiner (14). Vilka proteiner det handlar om eller processen varvid intoleransen uppstår är inte fastlagd, men det finns viss evidens för specifika erythrocytuttryckta proteiner. IMHA-

patienter har i högre utsträckning antikroppar och komplement mot de kroppsegna erythrocyterna (25, 45). Detta orsakar en typ II-hypersensitivitetsreaktion och därigenom fagocyteras erythrocyterna i förtid av makrofager i mjälte och lever, med allvarlig anemi som följd (25, 39). Extravaskulär hemolys är vanligast, men hemolysen kan även ske intravaskulärt (12).

PREDISPONERADE HUNDAR

Tikar har högre risk än hanhundar att utveckla IMHA men hundar i alla åldrar drabbas (1, 7, 17, 24, 48). Den beräknade medelåldern är sex år, dock ses IMHA sällan hos hundar under ett till två års ålder (1, 36, 48).

IMHA uppvisar en viss raspreponering där den vanligaste rapporterade rasen i de flesta kliniska studier är cocker spaniel (Figur 1), men även engelsk



FOTO: STEVE SEWELL

FIGUR 1. IMHA uppvisar en viss raspreponering där den vanligaste rapporterade rasen i flertalet kliniska studier är cocker spaniel.

- springer spaniel och labrador retriever förekommer ofta (1, 5, 6, 7, 15, 17, 21, 23, 24, 43, 48). Trots att cocker spaniel är den vanligast förekommande rasen med IMHA har man inte kunnat påvisa någon ökad dödlighet hos individer av denna ras jämfört med andra (1, 48).

KLINISK PRESENTATION

IMHA karakteriseras av snabbt insättande symtom där anemi utvecklas så snabbt som över tre dagar (17, 21, 36). Ofta ses initialt nedsatt allmäntillstånd, motionsintolerans, inappetens och hos vissa individer förekommer diarréer och kräkningar (27, 34, 35, 36) (Tabell 1). Många hundar har vid klinisk bedömning bleka, eventuellt ikteriska slemhinnor och uppvisar förhöjd hjärt- och andningsfrekvens (21, 43).

Parakliniska fynd

Det typiska hematologiska fyndet är att hunden presenteras med svår anemi (32). Hematokrit vid diagnostillfället rapporteras i medeltal till ca 15 procent och nästan utan undantag lägre än 25 procent, men enstaka så höga som 30 procent (1, 12, 17, 21, 22, 23, 27, 28, 36, 43, 48). Anemin är i de flesta fall regenerativ men kan initialt vara non-regenerativ om hunden befinner sig i perakut skede (1, 49). Om anemin kvarstår som non-regenerativ, med avsaknad av retikulocytos efter fem dagar, benämns tillståndet non-regenerativ IMHA. I dessa fall tros immunreaktionen istället vara riktad mot erythrocyternas utvecklingsstadier i benmärgen, alternativt patologiska tillstånd i benmärgen som leder till en ineffektiv erythropoes (14, 49).

Många hundar uppvisar leukocytos och en något lägre andel även trombocytopeni, vilket ses vid Evans syndrom där antikroppar finns mot både erythrocyter och trombocyter (1, 12, 17, 21, 22, 23, 28, 32, 36, 39, 43). I samklang med den vanligt förekommande leukocytosen ses ofta även vänsterförskjutning, monocytos och förhöjt C-reaktivt protein (CRP), vilket tyder på en systemisk inflammatorisk process (7, 8, 17, 32, 34).

Serumkemiska resultat är hos vissa individer normala, men kan också visa förhöjda alanin aminotransferas (ALAT),

Tabell 1. RAPPORTERADE KLINISKA FYND VID DIAGNOSTILLFÄLLET.

Symtom	Frekvens av symtom i procent (referenser)
Nedsatt allmäntillstånd	93–97 % (1, 21, 28, 34)
Bleka slemhinnor	77–100 % (1, 7, 17, 36)
Inappetens/anorexi	76–83 % (21, 34, 36)
Kräkning	25–36 % (21, 28, 34, 36)
Diarré	15–46 % (21, 34, 36)
Hypertermi	46 % (36)
Ikterus	36–67 % (1, 17, 21, 34, 36)
Rödfärgad urin	23–45 % (1, 21, 28, 36)
Kardiellt blåsljud	16–50 % (1, 7, 17, 21, 28)
Organomegali	34–38 % (1, 34)

alkalin fosfatas (ALP), bilirubin, kreatinin och urea (1, 5, 6, 9, 11, 12, 17, 33, 34, 43, 48). Albumin ligger i vissa fall under referensnivå (48).

Koagulationsstörningar är relativt vanliga och allt från förlängda koagulationstider avseende aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) och/eller protrombintid (PT) i upp till 50 procent av fallen, till patienter med misstänkt disseminerad intravaskulär koagulation (1, 5, 7, 34, 48). Genom tromboelastografi (TEG) och effekt av koagulationsfaktorer har hyperkoagulabilitet påvisats hos en stor andel hundar med IMHA (5, 12, 34, 40). Tromboembolisk sjukdom är vanlig och föreslagen som en av de stora orsakerna till dödsfall bland IMHA-patienter (9, 20, 21, 23, 32, 34).

DIAGNOSTIK

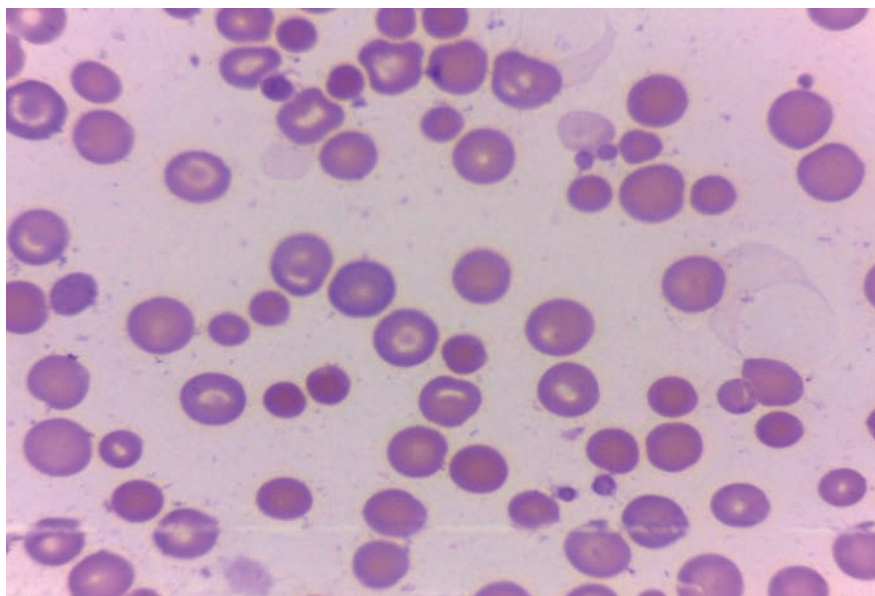
Utöver de indicier som presenterats här är slutgiltig diagnostik av IMHA inte standardiserad. Den vilar till stor del på att påvisa immunorsakad hemolys. Denna kan demonstreras genom direkt Coombs test för antierythrocytantikroppar i de fall där autoagglutination inte kan demonstreras vid koksalttest. Coombs test har dock både relativt låg sensitivitet och specificitet (3, 27, 32, 39). Alternativa metoder som flödescytometri, ELISA och gelbaserat direkt agglutinationstest har visat lovande

resultat. Inga av dessa analyser är i dagsläget kommersiellt tillgängliga (25, 32, 35).

Sfärocytos och erythrocytär osmolär fragilitet

Sfärocyter är starkt infärgande, små sfäroformade erythrocyter som har en diameter mindre än 2/3 av normala celler och saknar central uppkläring (46) (Figur 2).

Sfärocytos är resultatet av immunmedierad erytrofagocytos och är generell betraktad som patognomont för IMHA, vilket inte är helt korrekt. Det är mycket ovanligt förekommande vid andra sjukdomstillstånd men har setts hos ett fåtal holländska golden retrievers med ärftlig spektrinbrist (32, 42). Sfärocytos kvanti-



FIGUR 2. Tydlig variation i storleken av erythrocyter med stor andel små sfärocyter med stark infärgning och avsaknad av central uppkläring. Blodutstryk från eget material.

FOTO: MARI MOJIN

fieras genom mikroskopisk bedömning av antal sfärocyter per fält i 1 000 gångers förstoring (8, 18). Bedömning och kvantifiering av sfärocytosen är beroende av observatören och av hematokriten (32).

Hundar med IMHA har ofta mer fragila erythrocyter. Sfärocyterna hemolyserar vid ökad salthalt på grund av mindre volym/ytförhållande. Klassiska test av erythrocytär osmolär fragilitet sker med specialiserad utrustning och är tidsödande, men det finns ett enklare, icke validerat snabbtest. Testet bygger på att man blandar testblod i två olika natriumkloridlösningar med saltkoncentration 0,9 procent respektive 0,9 procent spädd 3:2 med sterilt vatten. Testet bedöms efter centrifugering och klassas positivt om det ses hemolys i röret med den högre salthalten (0,9%) (29). En del svenska djursjukhus inkluderar testet i sina anemiprofiler (pers medd Björn Åblad 2016, Nathalie Berne 2016, Josefine Julin 2016). Ökad osmolär fragilitet ses även i samband med andra sjukdomstillstånd, och är därför inte specifik för IMHA, men kan vara ett deldiagnostikum (29).

Autoagglutination

Autoagglutination innebär att det bildas grupperingar, så kallade aggregat, av erythrocyter. Denna antikropps-antigen-aggregering måste skiljas från myntrulleformering (rouleaux) som uppkommer vid låga temperaturer av icke-immunologiska orsaker. Vid spontanagglutination görs ofta ett så kallat koksalttest, då EDTA-blod på ett objektglas blandas med koksaltlösning 0,9 procent. Vid koksalttest bryts myntrullar upp, medan aggregat generellt kvarstår. Det rekommenderas att blodet även studeras i mikroskop för att inte förbise rouleaux (14, 46) (Figur 3). Bedömning av autoagglutination bör ske med kroppstempererat blod. I sällsynta fall kan hundar ha anti-



FIGUR 3. Mikroskopi är en viktig del i diagnostiken av IMHA.

FOTO: MARI MOUN

kroppar riktade mot erythrocyter som först binder och skapar aggregat vid temperaturer lägre än kroppstemperatur. Detta kallas cold agglutination disease vilket i vissa fall kan leda till en ovanlig form av IMHA. Analys av agglutination vid misstanke om cold agglutination disease bör skickas till ett laboratorium som har erfarenhet av diagnostiken (31, 50).

Bilddiagnostik

Bilddiagnostik har inget direkt diagnostiskt värde, men är värdefullt för att utesluta sekundära orsaker till IMHA. Radiologiska och ultrasonografiska modaliteter kan påvisa misstänkt patologi i buk och brösthåla. Här ibland kan inflammatoriska och neoplastiska sjukdomar nämnas (39).

Utlösande infektioner

Hundar kan som tidigare nämnts ha infektionsutlöst IMHA. I Sverige är det främst *Anaplasma phagocytophilum* som förekommer, men om hunden vistats

utomlands kan diagnostik av *Ehrlichia canis*, *Leptospira* spp, *Babesia* spp, *Dirofilaria immitis* och *Leishmania* spp vara indicerat vid fall av IMHA (39).

BEHANDLING

Behandlingen av IMHA-patienter sker inledningsvis oftast på stationärinstans (28, 46).

Immunterapi

Behandling för att dämpa immunreaktionen och minska destruktionen av erythrocyter är hörnstenen i behandlingen av IMHA (21, 39, 52). Klassiskt har kortikosteroider använts som huvudsaklig immunmodulator vid immunmedierade tillstånd hos hund, detta trots att man aldrig genom randomiserade dubbelblindade placebostudier har påvisat deras effektivitet (37, 53). Ett flertal studier har de senaste åren försökt bevisa effekt av andra immundämpande preparat, ensamma eller i kombination med kortikosteroider. En del av dessa studier har inte kunnat påvisa bättre effekt av kombination av kortikosteroider med azatioprin, ciklosporin eller humant intravenöst immunglobulin (28, 36, 43, 52). Andra visar att kombinationen kortikosteroid och azatioprin skulle ge bättre överlevnad medan en tredje grupp studier visar bäst effekt av enbart kortikosteroid (1, 34, 43, 48). Mykofenolatmofetil har visat god effekt men i en mindre studie sågs uttalade biverkningar (47, 51).

Kombinationsbehandling med kortikosteroider och cyklofosfamid har antingen ingen, eller negativ effekt på överlevnad (1, 21). Monoterapi med azatioprin påverkade överlevnaden negativt (48).

Hos de hundar som överlevde den hemolytiska krisen rekommenderades historiskt ofta livslång immunsuppression, men senare studier har visat att behandling i ca tre månader i de flesta fall är tillräcklig. Recidiv ses hos ca tio procent av fallen inom fyra år (34, 36).

Alla här nämnda immunmodulatorer har potentiella biverkningar och/eller negativa egenskaper som bör beaktas vid behandling (10, 26, 37, 53).

Koagulationsterapi

Koagulationsrubbingar är vanliga och ►

- speciellt hyperkoagulabilitet, som ses redan vid diagnos (5). Terapeutisk och profylaktisk behandling med heparin är beskriven, dock utan studerad effekt av behandlingen på koagulationen (21, 52). Aspirinbehandling i mycket låg dos (0,5 mg/kg), i kombination med glukokortikoider och azatioprin, alternativt individanpassad högdos heparinbehandling eller enoxaprin resulterade i både bättre överlevnad och färre tromboemboliska sjukdomstillfällen (9, 30, 48).

Transfusioner med blodprodukter och syntetiska syrebärare

Många patienter får blodtransfusioner med helblod, packade röda blodkroppar eller Oxyglobin® (1, 12, 21, 28, 34, 39, 52) (Figur 4). Transfusionsreaktioner är ovanliga och det ses ofta en bättre överlevnad bland transfunderade hundar (1). Hundar som får tidig transfusion har snabbare normalisering av cirkulationen mätt med fallande laktatvärden (11). Syrgasbehandling gör sällan nytta eftersom hemoglobinet syremättad påverkas minimalt när de cirkulerande erytrocyterna har kvar sin förmåga att binda och transportera syre. Vid en normalt fungerande respiration påverkar en ökad halt syre i inandad luft endast i liten grad mätningen av hemoglobin (39, 41).

Understödjande behandling

De flesta hundar får förutom nämnd behandling även kristalloider intravenöst och gastroprotektiva som cimetidin, misprostol och sukralfat (21, 28, 52). Behandling med antibiotika är utbredd i litteraturen och syftar främst till profylax mot infektion i samband med immunsuppression (21, 28). Bakteriemi har dock inte kunnat påvisas i en mindre studie hos hundar med IMHA (24).

Splenektomi

Extravaskulär IMHA är den vanligaste formen av IMHA hos hund. Hos människor är splenektomi en vanlig del i behandlingen mot IMHA, medan detta är relativt lite studerat hos hund. Det finns dock studier med mindre antal hundar utförda som visar att splenektomi leder till snabbare stigande hematokrit, behov av färre transfusioner, färre återfall och god överlevnad (12).



FIGUR 4. Blodtransfusion med helblod eller packade röda blodkroppar är en relativt vanlig komponent vid behandling av IMHA.

PROGNOS

IMHA är en sjukdom med hög mortalitet, 25–58 procent (1, 6, 7, 22, 32, 34, 43, 48). Störst mortalitet ses de första två veckorna efter diagnos, prognosen för överlevnad är därefter relativt god (1, 7, 32, 34, 43, 48). Yngre hundar överlever i större utsträckning än äldre (28).

När det gäller prognostiska faktorer

finns en rad resultat av olika forskarlag, men de är inte samstämmiga (Tabell 2). 2015 publicerades dock två multicenterstudier. Swann och Skelly (44) konkluderar att de sex publikationer de valt att granska (13, 17, 33, 36, 38, 43), som alla undersökte förekomst av prognostiska faktorer, är relativt få och är för olika i sin utformning och kvaliteten för

Tabell 2. PROGNOSTISKA FAKTORER OCH DE STUDIER SOM STÖDJER RESPEKTIVE PARAMETER. PT: PROTROMBINTID, APTT: AKTIVERAD PARTIELL TROMBOPLASTINTID, ALAT: ALANIN AMINOTRASFERAS, ALP: ALKALIN FOSFATAS, CRP: C-REAKTIVT PROTEIN, IL-18: INTERLEUKIN 18, MCP-1: MONOCYTE KEMOATTRACTANT PROTEIN 1, ASA: AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS.

PARAMETER	Neg prognostisk faktor	Ej påvisad prognostisk faktor
Leukocytos	1, 23, 48	11, 22, 34
Vänsterförskjutning	23, 34, 48	
Grad av anemi	13, 18	1, 22, 34, 48
Autoagglutination	22, 48	2, 6
Trombocytopeni	2, 13, 34, 48	22
Monocytos	33	17
PT	2, 13, 48	2
APTT	33	2, 34, 48
Förhöjd bilirubin	2, 6, 11, 13, 18, 23, 43, 48	1, 17, 22
Förhöjd ALAT	48	1, 6
Förhöjd ALP	11	1, 48
Hypoalbuminemi	2, 13, 48	11, 17
Förhöjd kreatinin	6, 32, 34	11, 48
Förhöjd urea	6, 11, 13, 34, 43	17
CRP		8, 17
IL-18, MCP-1	17	
ASA-klassning	6	

att möjliggöra statistiskt säkerställande av enskilda faktors roll. Goggs och medarbetare (6) konkluderar något mer långtgående utifrån sin studie som både tittat på enskilda faktorer och sammanvägt dem i prognostiska grupperingar.

Monocytos har rapporterats som negativ faktor (31). Dock är Kjellgaard-Hansen och medarbetare oeniga och visar att monocytalen i sig inte verkar ha prognostisk betydelse, men koncentrationerna av interleukin-18 och monocyt kemoattraktant protein-1 som är förknippade med makrofag/monocytaktivering var tydligt högre hos hundar med IMHA och framför allt hos dem som avled i IMHA (4, 17).

Flera studier har påvisat störd koagulation och en uttalad hyperkoagulabilitet. Man har, något kontroversiellt, påvisat sämre prognos hos dem som vid diagnostillfället presenteras med normal koagulation (7, 40). En möjlig förklaring kan ligga i det faktum att hundar med minskad aktivitet av antitrombin, som är den rikligast förekommande och viktigaste fysiologiska inhiberande faktorn för koagulationen, har mer uttalade abnormaliteter avseende leukocytos, hemostas, hypoalbuminemi och hyperbilirubinemi. Även ökad dödlighet sågs hos de IMHA-drabbade hundar som uppvisade låg effekt av antitrombin (19).

Förhöjt serumlaktat har vid initialprovtagning inget prognostiskt värde, men seriemätningar visar att de hundar som överlever generellt faller mot normala nivåer snabbare än de som dör (11).

American Society of Anesthesiologists har en så kallad ASA-klassning för att gradera systemsjukdom. Patienter graderas på en stigande skala från 1–5, där 1 är normal. IMHA-hundars prognos påverkades negativt om klassningen översteg 3 (grav systemisk sjukdom) (6).

DISKUSSION

Det är svårt att dra slutsatser gällande de resultat som de olika studierna presenterar då de är väldigt heterogena i sina upplägg. De flesta studier är retrospektiva och utförda vid större remissinstanser utan användande av kontrollgrupper eller i förväg standardiserade grupper. Patienter som bedöms som sjukare behandlas sannolikt mer aggressivt och/

eller omfattande vilket leder till att utgången är svår att associera till effekt av behandling eller hundens från början grava sjukdom. Att studierna utförts på remissinstanser gör troligen att mindre allvarliga fall inte inkluderas då dessa blir kvar hos mindre vårdgivare. Avsaknad av standardisering gäller även vid vilken tidpunkt efter insjuknande eller behandling man bedömer överlevnad, samt timing av olika tester för diagnos, prognos och monitorering av sjukdomsutveckling (53).

Immundämpningen som önskas i behandlingen av IMHA åstadkoms i de flesta fall genom behandling med kortikosteroider, ibland i kombination med azatioprin (Figur 5). Azatioprin finns endast registrerat för humant bruk i Sverige, ciklosporin däremot finns registrerat för användning till hund med atopi men det finns ingen litteratur som stödjer användande till hund med IMHA. De lovande resultaten avseende kombinationsbehandling med mykofenolatmofetil är intressanta för framtida studier (47, 51). Nya rön om t ex den genetiska bakgrunden kan göra att man hittar mer specifikt verkande terapier. IMHA finns mer utbrett i vissa raser och detta gör att man misstänker att det finns en genetisk predisposition att utveckla IMHA (15).

Fynden angående monocyt- och makrofaginducerande cytokiners roll i IMHAs patogenes är intressanta och kan fungera som prognostiska indikatorer. De kan även vara en orsak till den ökade erytrocytfagocyttering som sker vid IMHA, istället för att som många av de nu kända prognostiska indikatorerna vara en följd av den grava anemi och tromboemboliska sjukdom som drabbar dessa hundar (17).

De flesta laboratorier på mindre och medelstora vårdinstanser är begränsade till sin möjlighet att värdera koagulation

in vivo. TEG kommer som ett viktigt komplement till APTT och PT som har låg både sensitivitet och specificitet för att påvisa patologi i samband med IMHA, och är oanvändbara då det gäller hyperkoagulabilitet (5). Individualiserad, behandlingskontrollerad heparinbehandling har indikationer att fungera bra. Tät uppföljning av heparinkoncentrationen vilket skulle möjliggöra individualiserad dosering är tyvärr inte tillgänglig i en klinisk situation då denna analys sker på referenslaboratorium (9). Studierna som undersökt effekten av antikoagulativering saknar alla kontrollgrupper vilket gör det svårt att jämföra dem både inbördes och mot protokoll utan antikoagulantia.

Uppfattningarna skiljer sig åt vad gäller behandlingsstrategier och prognostiska faktorer avseende överlevnad, men slutsatsen efter genomgång av tillgänglig litteratur är att IMHA bevisligen bör behandlas med kortikosteroider, eventuellt i kombination med azatioprin. Det krävs fortfarande vidare undersökning avseende både immunmodulatorer och antikoagulantia, inklusive hur behandling ska monitoreras, för att kunna ge väl underbyggda behandlingsrekommendationer (16, 47). Splenektomi är ett behandlingsalternativ till medicinskt refraktära fall men hade varit intressant att studera som behandlingsalternativ i ett tidigare skede av sjukdomen (12). Det kan utifrån det nu publicerade litteraturunderlaget inte konkluderas när det gäller vilka faktorer som med statistisk ►



FIGUR 5. De läkemedel som i högst utsträckning används vid behandling är prednisolon och azatioprin.

FOTO: MARI MOUIN

► säkerhet ger oss information angående prognos vid IMHA. Detta är viktigt att hålla i minnet vid diskussion, vi kan bara uttala oss om trender och indicier. Swann och Skelly kom som tidigare nämnts med en studie 2015, som just pekar på brister i både studiedesign och stringenta resultat. Då faktorer studeras i grupper ökar det prognostiska underlaget markant (6, 13, 34).

SUMMARY

Immune-mediated haemolytic anaemia in the dog

The diagnostics of IMHA in dogs are not standardized and the tests are dependent on cytological diagnostic skills. Some tests are only available at referral laboratories or not commercially available at all. The studies that have investigated treatments and prognostic factors lack standardization which further complicates these aspects.

In dogs, the clinical signs most frequently presented are pale mucosal membranes and lethargy due to acute onset of anemia.

The diagnosis is based on clinical findings, hematological and biochemical results in combination with the analysis of blood smear and the finding of spherocytosis. The treatment consists of immunosuppressive therapy with corticosteroids sometimes with addition of azathioprine and if indicated anticoagulatives and blood products. Supportive care should be given and gastroprotective treatment is often needed. The literature does not support the need for antibiotics.

The prognosis is guarded for dogs with IMHA and factors which indicate poor prognosis are left shift, thrombocytopenia, serially drawn high blood lactate values and elevated urea, creatinine, bilirubin, PT and hypoalbuminemia. In cases that survive the hemolytic crisis and discharge from the hospital the prognosis is usually fair.

Referenser

- Burgess K, Moore A, Rand W & Cotter SM. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *J Vet Intern Med*, 2000, 14, 456–462.
- Carr AP, Panciera DL & Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med*. 2006, 16, 504–509.
- Fenty RK, deLaforcade AM, Shaw SP & O'Toole TE. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of tromboelastography. *J Am Vet Med Ass*, 2011, 238, 4, 463–467.
- Goggs R, Dennis SG, Di Bella A et al. Predicting outcome in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: results of a multicenter case registry. *J Vet Intern Med*, 2015, 29, 1603–1610.
- Goggs R, Wiinberg B, Kjelgaard-Hansen M & Chan DL. Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anemia using tromboelastography. *Vet J*, 2012, 191, 347–353.
- Griebsch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ & Kohn B. C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol*, 2009, 421–425.
- Helmond SE, Polzin DJ, Armstrong PJ et al. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. *J Vet Intern Med*, 2010, 24, 597–605.
- Holahan ML, Brown AJ & Drobatz KJ. The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003–2006). *J Vet Emerg Crit Care*, 2010, 20, 4, 413–420.
- Horgan JE, Roberts BK & Schermerhorn T. Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003–2006). *J Vet Emerg Crit Care*, 2009, 19, 3, 254–261.
- Ishihara M, Fujino Y, Setguchi A et al. Evaluation of prognostic factors and establishment of prognostic scoring system for canine primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Med Sci*, 2010, 72, 465–470.
- Kjelgaard-Hansen M, Goggs R, Wiinberg B & Chan DL. Use of serum concentrations of interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein 1 as prognostic indicators in primary immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med*, 2011, 25, 76–82.
- Klag AR, Giger U & Shofer FS. Idiopathic immune-mediated hemolytic in dogs: 42 cases (1986–1990). *J Am Vet Med Assoc*, 1993, 202, 783–788.
- McManus PM & Craig LE. Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994–1999). *J Am Vet Med Ass*, 2001, 218, 1308–1313.
- Miller SA, Hohenhaus AE & Hale AS. Case-control study of blood type, breed, sex and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Ass*, 2004, 224, 232–235.
- Morley P, Mathes M, Guth A & Dow S. Anti-erythrocyte antibodies and disease associations in anemic and nonanemic dogs. *J Vet Intern Med*, 2008, 22, 886–892.
- Paes G, Paepe D, Meyer E et al. The use of rapid osmotic fragility test as an additional test to diagnose canine immune-mediated haemolytic anaemia. *Acta Vet Scand*, 2013, 55, 74.
- Piek CJ. Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anemia: a review with recommendations for future research. *Vet Q*, 2011, 31, 129–141.
- Piek CJ, Junius G, Dekker A et al. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *J Vet Intern Med*, 2008, 22, 366–378.
- Piek CJ, van Spil WE, Junius G & Dekker A. Lack of evidence of a beneficial effect of azathioprine in dogs treated with prednisolone for idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective cohort study. *BMC Veterinary Research*, 2011, 7:15.
- Shaw N & Herrel K. IMHA: Diagnosing and treating a complex disease. *Vet Med*, 2008, 103, 660–671.
- Swann JW & Skelly BJ. Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anemia: a retrospective study of 42 dogs. *J Small Anim Pract*, 2011, 52, 353–358.
- Swann JW & Skelly BJ. Systematic review of prognostic factors for mortality in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med*, 2015, 29, 7–13.
- Wang A, Smith JR & Creevy KE. Treatment of canine immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007–2011). *J Small Anim Pract*, 2013, 54, 399–404.
- Weinkle TK, Center SA, Randolph JF et al. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993–2002). *J Am Vet Med Assoc*, 2005, 226, 1869–1880.
- Weiss DJ. Bone marrow pathology in dogs and cats with non-regenerative immune-mediated haemolytic anemia and pure red cell aplasia. *J Comp Path*, 2008, 138, 46–53.
- Whitley NT, Day MJ. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract*, 2011, 51, 70–85.

En fullständig referenslista (53 referenser) kan fås från författaren.

*MARI MOLIN, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Djursjukhuset Gammelstad, Företagsvägen 5, 954 33 Gammelstad.