

Tollarprojektet

Uppdatering våren 2016

Tollarsjuka

Tollarsjuka är benämningen på två olika immunologiska sjukdomar med olika symtombild och som drabbar hundar av olika åldrar. Sjukdomarna förekommer även hos andra hundraser, men är vanligare hos tollare än hos andra. Det är ovanligt att en hund under sin livstid drabbas av båda sjukdomarna även om det förekommer. Nedan följer en beskrivning av de två sjukdomarna.

Hjärnhinneinflammation/meningit (Steroid responsive meningitis arteritis, SRMA)

SRMA är en typ av hjärnhinneinflammation som drabbar unga hundar, vanligtvis är de 6 till 18 månader vid insjuknande. Symtomen, som ofta uppkommer mycket akut, är feber, nacksmärta och nedsatt allmäntillstånd. Hunden upplevs ofta som mycket stel och vill inte röra på sig. Diagnos ställs med hjälp av ett ryggmärgsvätskeprov som visar tecken på inflammation, dvs en ökad reaktion från immunförsvaret med ökad mängd celler i provet. Däremot saknas tecken på infektion såsom tex bakterier. Även blodprov brukar visa tecken på inflammation. I vissa fall kan en trolig diagnos ställas endast utifrån typiska symtom och ålder på hunden. Orsaken till sjukdomen är inte helt klarlagd men ett överaktivt immunförsvaret bidrar sannolikt.

Sjukdomen behandlas i första hand med kortison. Ofta behöver man behandla med höga doser i början, vilket kan medföra en del biverkningar. Behandlingen måste oftast pågå under flera månader, men i successivt nedtrappande doser. De allra flesta hundar svarar bra på behandling och prognosen på sikt är god, däremot är det vanligt med återfall av sjukdomssymtom upp till cirka tre års ålder.

Reumatisk ledvärk (även kallad SLE-liknande sjukdom eller Immune mediated rheumatic disease, IMRD)

Reumatisk ledvärk eller IMRD drabbar lite äldre hundar jämfört med SRMA. De flesta hundar är 2 till 6 år vid insjuknande. Symtomen kan komma smygande eller komma mer akut. Det vanligaste symtomet är stelhet efter vila. Hälta från olika ben/leder, svårighet att resa sig, gå i trappor och hoppa i/ur bilen är också typiska symtom. En del hundar är allmänpåverkade och kan ha feber. Ibland förekommer symtom från huden och andra organ, även om det är mindre vanligt. Graden av symtom varierar från hund till hund, en del har en lindrig form av sjukdom och andra har mer kraftiga symtom.

IMRD är en autoimmun sjukdom, vilket betyder att kroppens immunförsvaret felaktigt angriper den egna vävnaden. Diagnos ställs utifrån typiska kliniska symtom, uteslutande av andra sjukdomar som kan ge liknande symtom och med hjälp av ett antinukleärt antikropps (ANA) test. Behandlingen varierar beroende på hur kraftiga symtomen är, men de flesta drabbade hundar behöver, i perioder eller kontinuerligt, behandlas med kortison. Sjukdomen är kronisk och vissa hundar blir aldrig helt

symtomfria även om många svarar bra på behandling. Ofta kan dock hunden må bra och ha en aktiv livsstil trots sin sjukdom.

IMRD liknar på flera sätt den autoimmuna sjukdomen systemisk lupus erythematosus. (SLE). Det vanligaste symtomet vid SLE är ledsmärta men typiskt för SLE är att även andra organsystem är påverkade av den autoimmuna reaktionen.

Antinukleärt antikroppstest (ANA test)

Antinukleära antikroppar (ANA) är antikroppar riktade mot egna cellers cellkärna. ANA förekommer vid autoimmuna sjukdomar såsom IMRD och SLE. Att testa för ANA är en viktig del i utredning av misstänkt IMRD och SLE. Nästan alla hundar med SLE är ANA positiva men endast cirka 70 % av tollare med IMRD är positiva. Ett negativt test utesluter därför inte IMRD. Det är mycket ovanligt att en frisk hund, eller en hund med SRMA, testar positivt. Däremot förekommer det i sällsynta fall att testet blir positivt i samband med exempelvis en annan inflammation i kroppen, därför rekommenderas, vid positivt resultat, ett omprov efter 2-3 månader. Testet kan alltså inte användas för att förutsäga sjukdom. En ANA negativ frisk individ kan senare utveckla sjukdom och då bli ANA positiv.

Testet utförs på blodserum, på bland annat Klinisk kemiska laboratoriet i Uppsala. Det går bra att skicka serumet via post. Testresultatet påverkas inte av kortisonbehandling i lägre doser och det går därför bra att ta provet även om hunden behandlas. Om man har en tollare med misstänkt IMRD och vill ingå i det sk Tollarprojektet, så bekostar projektet analysen av ANA om blodprover skickas till Klinisk kemiska laboratoriet och om den särskilda remissen används (se nedan).

Aktuell forskning

Tollarprojektet initierades av Helene Hamlin, SLU i samverkan med svenska Tollarklubben, cirka år 2002. Under åren har intensiv forskning utförts vilket har resulterat i flera vetenskapliga publikationer. Många personer har under åren varit involverade i forskningen, Maria Wilbe disputerade 2013 på den genetiska bakgrunden till tollarsjuka och Hanna Bremer är sedan 2013 doktorand i projektet.

Tidigare studier, som beskriver sjukdomarna, går att läsa här

<http://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0147-51-16>

<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/173/21/527.2.full?sid=02e96606-2758-46ba-a057-9961f55a1b6f>

Sjukdomsförekomst (epidemiologi)

Exakt hur stor risk det är att drabbas av IMRD eller SRMA är svårt att beräkna.

I en studie som publicerades 2015 undersökte vi förekomsten av olika sjukdomar hos tollare jämfört med andra hundraser. Studien baserades på data från Agria djurförsäkringar och 2890 tollare var inkluderade. Resultaten visade vilka sjukdomar som är vanligast inom rasen och vilka sjukdomar som tollare löper en ökad risk att

drabbas av jämfört med andra raser. Studien visade att tollare, som misstänkt, löper en kraftigt ökad risk att drabbas av IMRD och SRMA jämfört med alla andra hundraser sammanslaget, men också att sjukdomarna i sig inte är särskilt vanligt förekommande.

Studien går att läsa här

<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/177/3/74.full?sid=7b4fc386-93e9-4c84-a655-06ee60635e40>

Studier av ärftlighet (genetik)

IMRD och SRMA är delvis genetiska sjukdomar vilket betyder att de har ärftliga komponenter. Sjukdomarna är av en komplex natur, vilket betyder att flera genetiska förändringar samverkar, troligtvis också med okända miljöfaktorer, för uppkomst av sjukdom. Det finns en särskild grupp gener som kallas MHC (major histocompatibility complex) och som kodar för en mängd olika funktioner i immunförsvaret. Maria Wilbe med flera har studerat MHC gener hos sjuka och friska tollare. Studierna visade att hos nordiska tollare finns det totalt fem olika "varianter" (haplotyper) av MHC där fyra är ganska vanligt förekommande och en är väldigt ovanlig. Jämfört med friska hundar förekommer en variant oftare hos hundar med IMRD. I studien hade drygt hälften av ANA-positiva hundar med IMRD denna variant jämfört med en tredjedel av de friska hundarna. Vidare så har vi visat att det är flera andra gener som är inblandade i uppkomst av IMRD och även SRMA. Flera av de misstänkta generna styr regleringen av immunförsvaret och förändringar i de dessa gener skulle kunna förklara varför sjukdom utvecklas. Det är viktigt att poängtera att flera gener, inte bara MHC, har betydelse för utvecklande av sjukdom.

De slutsatser vi kan dra av de hittills genomförda genetiska studierna är att flera genetiska riskfaktorer och vissa kombinationer av dessa, samt trolig samverkan med idag okända miljöfaktorer, bidrar till IMRD och SRMA. Idag finns ännu inget genetisk test som lämpar sig för att testa om hunden kommer att drabbas av dessa sjukdomar.

Ytterligare studier behövs för att undersöka den ärftliga bakgrunden till sjukdomarna, för att mer exakt kunna visa på hur olika genförändringar, och kombinationer av dessa, kan ge upphov till sjukdom.

De vetenskapliga studierna om den ärftliga bakgrunden till IMRD och SRMA går att läsa här

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00251-009-0387-6>

<http://www.nature.com/ng/journal/v42/n3/full/ng.525.html>

<http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1005248>

Autoantikroppar

Autoantikroppar är antikroppar som felaktigt riktats mot kroppsegna strukturer. Antinukleära antikroppar (ANA) är exempel på autoantikroppar, där dessa är riktade mot olika delar av den egna cellkärnan. Exakt vilka strukturer som dessa antikroppar

är riktade mot, och vilken betydelse det har, är dock inte helt klarlagt hos hund. Hos människa kan man testa för olika typer av ANA, så kallade specifika ANA. Vissa av dessa tester har visat sig användbara i klinisk diagnostik. I en nyligen publicerad studie undersökte vi förekomsten av specifika ANA hos olika hundraser, däribland tollare. Studien identifierade flera specifika ANA, både kända och sådana som inte tidigare påvisats hos hund. Vilken betydelse de har för sjukdom vet vi dock inte idag men vi hoppas kunna studera detta vidare. Vi planerar också studier med målet att upptäcka tidigare okända autoantikroppar hos tollare med IMRD. Vår förhoppning är, att detta ska kunna hjälpa oss att förstå hur sjukdomen uppkommer, och att vi i framtiden ska kunna få fler och bättre test som i bästa fall kan utmynna i skraddarsydd behandling.

Studien går att läsa här

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165242715300027>

Om man misstänker tollarsjuka

Om man misstänker att sin hund drabbats så bör man i första hand kontakta veterinär för en undersökning. Har man funderingar så går det också bra att kontakta oss, vi bidrar gärna med råd till djurägare och veterinärer. I viss mån tar vi också emot tollarpatienter.

Vi är alltid tacksamma för blodprover från tollare med både misstänkt och bekräftad sjukdom till Tollarprojektet. Vi önskar ett till två rör med blodserum och ett rör med EDTA-blod som skickas tillsammans med en speciell "tollarremiss". Vi analyserar ANA utan kostnad på sjuka hundar, provsvar skickas till remitterande veterinär.

Den särskilda "tollarremissen" går att hämta här

http://hunddna.slu.se/info_blanketter/RemissTollarprojektet.pdf

Vi tar tacksamt emot prover även från friska tollare, men kan som regel inte bekosta provtagning eller analys av ANA för dessa hundar.

Slutligen vill vi tacka Tollarklubben och alla djurägare som genom åren har lämnat blodprov från sina tollare. Utan ert engagemang hade detta projekt aldrig varit möjligt!

Hanna Bremer

Leg. vet., doktorand SLU

hanna.bremer@slu.se

018-672957

Helene Hamlin

Leg. vet., docent SLU

helene.hamlin@slu.se

018-671468