

Tollarsjuka hos hund: en  
retrospektiv studie med  
journalsammanställning av  
18 hundar

av

Kristi Anne Veien

Uppsala 2004



# **Tollarsjuka hos hund: en retrospektiv studie med journalsammanställning av 18 hundar**

**Kristi Anne Veien**

Handledare: Helene Hansson

Institutionen för kirurgi och medicin, smådjur

Examensarbete 2004:25

Veterinärprogrammet

Veterinärmedicinska fakulteten

SLU

ISSN 1650-7045

Uppsala 2004

## Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b> .....	<b>2</b>
<b>Summary</b> .....	<b>3</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>3</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>5</b>
<b>Material och metoder</b> .....	<b>6</b>
Patienter.....	6
Blodprovsanalyser.....	6
<i>Hematologi</i> .....	6
<i>Serum- och plasmaanalyser</i> .....	7
<i>Borrelia/ehrlichia</i> .....	7
<i>IIF-ANA test</i> .....	7
Urinalys.....	7
Cerebrospinalvätska samt synovia.....	8
Muskelbiopsi.....	8
Röntgen och ultraljud.....	8
<b>Resultat</b> .....	<b>8</b>
Symtombild.....	8
Ålder och kön.....	9
Blodprovsanalyser.....	10
<i>Hematologi</i> .....	10
<i>Serum- och plasmaanalyser</i> .....	10
<i>Borrelia/ehrlichia</i> .....	11
<i>IIF-ANA test</i> .....	11
Urinalys.....	11
Cerebrospinalvätska samt synovia.....	11
Muskelbiopsi.....	12
Röntgen och ultraljud.....	12
<b>Behandling samt behandlingsresultat</b> .....	<b>12</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>13</b>
<b>Tack</b> .....	<b>16</b>
<b>Litteraturförteckning</b> .....	<b>17</b>

## Summary

”Tollarsjuka” is a disease with a suspected immunopathological background seen in Nova Scotia duck tolling retrievers. Pyrexia, lameness, stiffness and joint- or musclepain are typical clinical signs.

The purpose of this study is to describe case histories from dogs with a possible evidence of ”tollarsjuka”. 18 private dogs were included in this report.

Generalised stiffness, lameness and fatigue were the most frequent manifestations of the disease. Radiographical examination of painful joints and joint fluid analysis from two dogs indicated an immune-mediated, non-erosive arthritis in evaluated dogs. Hematological and serological examination of the blood revealed no changes of importance for the development of ”tollarsjuka”. Serum protein electrophoresis was performed in 12 dogs and documented a mild decrease in the concentration of albumin. This may be due to an early glomerulonephritis often seen in dogs manifesting a systemic, autoimmune disease.

Antibodies specific for *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia equi* (*Anaplasma phagocytophilum*) were detected in the blood from three evaluated dogs. It is uncertain whether borrelia/ehrlichia is actually causing an immunemediated arthritis in these cases. Corticosteroid and/or NSAID-treatment performed in 15 dogs resulted in a clinical improvement, but not always in complete recovery.

This study reveals no certain correlation between evaluated findings and ”tollarsjuka”. However, further investigations are needed in order to characterize the disease.

## Sammanfattning

”Tollarsjuka” är en sjukdom som sedan flera år blivit allt vanligare inom rasen Nova Scotia duck tolling retriever. Sjukdomen tycks vara av autoimmun karaktär, men bakgrunden är ännu oklar. Hundarna visar en varierande symtombild, men det ger sig ofta uttryck i form av hälta, stelhet, led- och muskelsmärta samt feber.

Syftet med studien var att sammanställa journaler från hundar med misstänkt ”tollarsjuka”. Patienterna som ingår i studien är 18 privatägda tollare.

Den dominerande symtombilden bland de undersökta tollarna är problem med trötthet, hälta och stelhet. Röntgenundersökning av smärtande leder samt undersökning av ledvätska från två hundar indikerar att det är en immunmedierad, icke erosiv artrit som drabbar hundarna. Blodprovsundersökningar visar hos ett fåtal hundar lindriga hematologiska förändringar som tycks ha liten betydelse för utvecklingen av ”tollarsjuka”. Vid elektrofores av proteinfraktionen i blodet har sex av 12 hundar lindrigt sänkta albuminvärden. Detta skulle kunna vara tidiga symtom på glomerulonefrit, som kan ses hos hundar med systemiska, autoimmuna sjukdomar.

Tre av 10 undersökta tollare i studien har antikroppar avseende *Borrelia burgdorferi* samt *Ehrlichia equi* (*Anaplasma phagocytophilum*) i blodet. Det är osäkert om borrelia/ehrlichia hos dessa hundar kan ha utlöst en immunmedierad artrit, eller om antikroppstitrarna är att betrakta som bifynd.

Av totalt 18 insjuknade tollare, har 15 behandlats med kortison och/eller NSAID. Effekten av behandlingen verkar vara individuell, även om de flesta hundar uppges ha blivit bättre, dock inte alltid symptomfria.

I denna studie har inget tydligt samband mellan undersökta parametrar och ”tollarsjuka” gjorts. Många frågetecken kvarstår sålunda runt sjukdomen och dess orsaker.

## Inledning

”Tollarsjuka” är en sjukdom som sedan flera år blivit allt vanligare inom rasen Nova Scotia duck tolling retriever (även kallad ”tollare”). ”Tollarsjuka” är inte vetenskapligt dokumenterad internationellt, då studier på sjukdomen tycks saknas. Den tros vara av autoimmun karaktär, men bakgrunden är ännu oklar. En autoimmun sjukdom uppstår när immunförsvaret känner igen och reagerar mot kroppsegen vävnad (Day, 1999, Bennett & Kirkham, 1987, Roitt et al., 1998). Vid primära autoimmuna sjukdomar är immunförsvaret riktat mot egna proteiner. Vid sekundära immunmedierade sjukdomar är immunförsvaret också riktat mot egna antigen, men responsen orsakas av exempelvis en annan underliggande sjukdom. (Gorman & Werner, 1986, Lahita, 1997)

”Tollarsjuka” är numera ett relativt stort problem för rasen i Sverige (Hansson, 2003, pers.medd.). Hundarna visar en varierande symtombild, men det ger sig ofta uttryck i form av hälta, stelhet, led- och muskelsmärta samt feber. Ibland ses även påverkan på lever, njurar samt förändringar i huden. Sjukdomen har ofta ett cykliskt förlopp, med t ex återkommande hälta, stelhet och febertoppar. Ofta ses såkallad vandrande hälta, där hunden växelvis haltar på olika ben (Hansson, 2003, pers.medd.). Flera av dessa symtom liknar de som uppträder vid olika systemiska autoimmuna sjukdomar, som t ex systemisk lupus erytematosus (SLE). SLE är en sjukdom som drabbar flera organ. Oftast drabbas rörelseapparaten vilket ger upphov till en återkommande, oftast icke-erosiv, polyartrit. Andra symtom som kan uppträda är autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) och/eller immunmedierad trombocytopeni. Hudproblem i form av alopeci, hyperkeratos och krustbildningar förekommer också som en del av sjukdomskomplexet, liksom i vissa fall även glomerulonefrit. Intermittenta febertoppar, leukopeni och neurologiska symtom ses också ibland hos hundar med SLE (Halliwell, 1982). Det finns ett klart samband mellan förekomst av antinukleära antikroppar (ANA) i blodet och vissa systemiska autoimmuna sjukdomar. ANA är en grupp autoantikroppar riktade mot antigen i cellkärnan. ANA-positiva hundar har visat sig kunna delas upp i olika undergrupper, där SLE tycks vara ett av flera sjukdomskomplex (Hansson, 1996, Hansson & Karlsson-Parra, 1999). IIF (indirekt immunfluorescens) påvisar förekomst av antinukleära antikroppar med hjälp av en immunofluorescens teknik. Testet utvärderas sedan avseende fluorescensmönster (Bennet & Kirkham, 1987, Hansson et al., 1996, McCarty et al., 1984).

Immunmedierade polyaritrit kan delas in i erosiva och icke erosiva artrit. Reumatoid artrit hos hund är ett exempel på erosiv artrit. Sjukdomen debuterar med vandrande hälta och svullna leder (Pedersen et al., 2000). Hundar med reumatoid artrit är oftast ANA-negativa.

Vissa tollare visar tecken på smärta från nacken, ibland i kombination med feber. Steroid-responsiv meningit/artrit är en sjukdom som uppges kunna drabba rasen. Feber, stelhet, smärta från nacken samt nackstelhet är typiska symtom. Förändringar ses även i cerebrospinalvätskan (Redman, 2002). Det är oklart om detta är en del av syndromet ”tollarsjuka”, eller om det tillhör ett annat sjukdomskomplex.

Syftet med studien var att sammanställa journaler från hundar med misstänkt ”tollarsjuka”. I denna studie ingår sammanfattning av hundarnas symtombild, provsvar avseende blodprovs- och urinundersökningar samt röntgen- och ultraljudsfynd. Behandlingen av insjuknade hundar har sammanställts avseende preparat, dos, behandlingstid och behandlingsresultat. En målsättning har varit att på sikt ta fram en gemensam utredningsgång och behandlingsstrategi för nyinsjuknade hundar.

## Material och metoder

### Patienter

Patienterna som ingår i studien är 18 privatägda tollare med misstänkt så kallad ”tollarsjuka”. Hundarna har undersökts och provtagits på smådjurskliniken vid SLU i Uppsala under perioden 1995.01.01-2003.10.30. En patient ingående i studien har även undersökts och provtagits på djursjukhuset Albano i Stockholm.

Åtta av patienterna ingående i denna studie ingår även i ett vid smådjurskliniken nystartat projekt om ”tollarsjuka”, där 20 sjuka samt 20 friska hundar planeras att jämföras. Dessa har undersökts, och därefter har en mer omfattande blodprovstagning skett. Övriga patienter har provtagits enligt den enskilda patientens ansvariga veterinär.

För att få inkludera en hund med misstänkt ”tollarsjuka” i studien, skulle minst ett av följande urvalskriterier vara uppfyllda:

Alt 1: Ont i två eller flera leder

Alt 2: Ont i en led samt nacke och/eller rygg

Alt 3: Ont i en led alternativt nacke och/eller rygg samt allmän stelhet

Alt 4: Ont i käkled med dess muskulatur samt allmän stelhet

Hundarna skulle dessutom ha uppvisat problem med hälta och/eller stelhet under minst två veckors tid.

### Blodprovsanalyser

#### *Hematologi*

Tollarna har provtagits i samband med (n=15) eller dagen efter (n=1) uppvisande av akuta symtom. Detta har skett antingen första gången eller i förbindelse med ett återfall (så kallat skov) av sjukdomen. De två kvarvarande hundarna var symtomfria vid provtagningsstillfället, varav den ena hade stått på långvarig kortisonbehandling, och den andra hade en symtomfri period. Båda hundarna visade dock en smärteaktion vid provokation av leder. Analyserna har utförts vid Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala. De hematologiska parametrar som har undersökts är trombocyter (TPK) (n=9),



hemoglobin (Hb) (n=16), hematokrit (EVF) (n=11), totalantalet vita blodkroppar (LPK) (n=18) samt differentialräkning (n=18). Analyserna har utförts med automatiska cellräknare av typen Cell-Dyn 3500 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, US) eller Sysmex 800 (TOA Industries, Kobe, Japan). Manuella metoder har använts för vissa trombocyträkningar och differentialräkningar. En patient har fått sina prover analyserade vid Djursjukhuset Albano i Stockholm. De hematologiska parametrarna EVF, LPK samt differentialräkning har analyserats med hjälp av en cellräknare. Maskinen använder sig av en impedansteknik liknande den teknik som används vid Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala.

### *Serum- och plasmaanalyser*

Gallsyror (n=10), kreatinin (Crea) (n=14), asparat aminotransferase (ASAT) (n=11), proteinkoncentration i serum (n=12) samt fibrinogen (n=4) i plasma har analyserats med Konelab 30 (Konelab Corporation, Espoo, Finland) eller Ciba's Mira (Hoffman-La Roche Ltd, Switzerland) enligt standardmetoder på Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala. Serum protein elektrofores (n=12) har utförts på agarose gel-system. Proteinfraktionerna har delats in i albumin,  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- samt  $\gamma$ -globulinfraktion som sedan påvisats med hjälp av laserdensitometer.

### *Borrelia/ehrlichia*

Serumprov från 10 hundar har analyserats avseende borrelia/ehrlichia på Avdelningen för Bakteriologi, SVA, Uppsala. Med hjälp av immunofluorescens har man testat för förekomst av antikroppar mot *Ehrlichia equi* (*Anaplasma phagocytophilum*) (Egenvall et al., 1998, Madigan et al., 1990) samt mot *Borrelia burgdorferi* (Artursson et al., 1999). En titer på 1/40 räknas som positiv för ehrlichia, och motsvarande räknas en titer på 1/80 som positiv för borrelia.

### *IIF-ANA test*

IIF-ANA test (n=17) har utförts vid Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala enligt tidigare beskrivning (Hansson et al, 1996). Odlade humana epitheloida celler har använts som substrat (Immuno Concepts, Sacramento, CA). För att bedömas som positivt skall provet ge utslag vid spädning  $\geq$ 1:100. Med hjälp av så kallat fluorescensmikroskop har positiva prover även bedömts avseende fluorescensmönster.

## **Urinalys**

Hos åtta hundar har urinalys utförts. För att analysera urinens pH, hemoglobin, glukos, aceton samt bilirubin, har en urinsticka använts. Bunnfällning med hjälp av sulfosalicylsyra har använts för att bestämma mängden protein i urinen. Refraktometer har använts för att undersöka urinens specifika vikt, och urinens sediment har undersökts manuellt med hjälp av mikroskopiering.

## Cerebrospinalvätska samt synovia

Prov på cerebrospinalvätskan (CSF) har tagits på tre hundar med misstänkt meningit, och synovia från tre leder på två olika hundar med uttalad hälta. Protein i CSF och synovia har analyserats med Konelab 30 (Konelab Corporation, Espoo, Finland) eller Ciba's MIRA (Hoffman-La Roche Ltd, Schweiz). Celler i CSF- och ledvätskeproven har räknats manuellt. Alla analyser har utförts enligt standardmetoder vid Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala.

## Muskelbiopsi

Muskelbiopsier togs från *m.temporalis* hos en hund med problem att öppna munnen. Provet skickades in för preparatundersökning till Institutionen för patologi, SLU, Uppsala.

## Röntgen och ultraljud

Röntgen samt ultraljudsundersökningar har utförts vid Institutionen för klinisk radiologi, SLU, Uppsala. Röntgenundersökning av smärtande leder har utförts hos nio av hundarna. Hos vissa har olika leder röntgats, och ibland samma led flera gånger. Det är oftast metacarpus, falanger, tarsus samt metatarsus som undersöks, men ibland också höftleder, bogled samt armbåge. Vid besvär från nacke och rygg har även röntgenundersökning av rygg- och/eller halskotpelaren gjorts (n=4). Ultraljudsundersökningar har gjorts på tre av hundarna för att utvärdera bukorgan. Undersökningarna som inkluderats i studien har gjorts i samband med att hunden har visat symtom som bedömts kunna ingå i sjukdomskomplexet ”tollarsjuka.”

## Resultat

### Symtombild

En sammanställning av de *dominerande* symtomen hos tollarna som ingick i studien redovisas i tabell 1. Problem med hälta och ont i leder ses hos 16 av tollarna i studien. Tretton hundar visar symtom från två eller flera leder. En hund visar smärta från en led och är allmänt stel, och en annan visar smärta från ryggen samt allmänna symtom på stelhet. En tredje hund har ont i käken och är allmänt stel. De två resterande hundarna visar smärta från en led samt nacke. Tre tollare visar symtom från huden i form av krustabildningar perifert på öronlapparana (n=2) samt skorvig nosrygg (n=1).

	Antal hundar
Feber	9 (50%)
Hälta/smärta från led	16 (89%)
Trötthet	13 (72%)
Stelhet/smärta från muskel	14 (78%)
Smärta från nacke	7 (39%)
Smärta från rygg	3 (17%)
Muskelatrofi	5 (28%)
Polyuri/polydipsi	3 (17%)
Hudproblem	3 (17%)
Svullna leder	3 (17%)
Svullna lymfknotor	3 (17%)
Inappetens	6 (33%)

Tab 1. Antal hundar med olika kliniska symtom

## Ålder och kön

Sju av tollarna är tikar, 10 är hanar och en är hankastrat.

Ålder vid första insjuknandet redovisas i figur 1. Medianålder för symtomdebut är 2 ½ år.

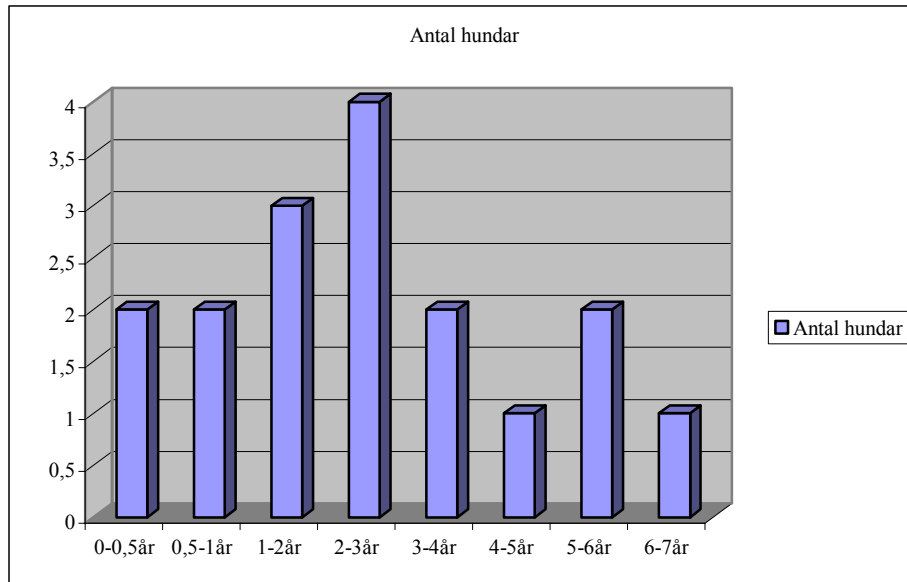


Fig 1. Ålder vid symtomdebut hos tollare

## Blodprovsanalyser

### *Hematologi*

Två hundar visar en lindrig trombocytopeni ( $116$  respektive  $125 \times 10^9/L$ ). En tollare har en lindrig anemi med lågt hemoglobin ( $118$  g/L) samt hematokrit. Den röda blod bilden är dock utan anmärkning, och inga kärnförande erythrocyter ses. Fyra hundar visar en lindrig till måttlig stegring i totalantalet vita blodkroppar ( $15,6$ -  $25,9 \times 10^9/L$ ). Neutrofilier ses hos samtliga av dessa, dock visar bara en hund tecken på vänsterförskjutning. Lymfopeni ( $0,4$ -  $1,3 \times 10^9/L$ ) ses hos tre hundar. Lindrig monocytos kan påvisas hos en tollare. Blodprovsresultaten redovisas även i tabell 2.

	Antal över referensvärden	Antal under referensvärden	Antal ej undersökta
B-TPK	0	2 (20%)	8 (44%)
B-Hb	0	1 (6%)	2 (11%)
B-EVF	0	1 (9%)	7 (39%)
B-LPK	4 (22%)	0	0
B-Neutrofiler	4 (22%)	0	0
B-Eosinofiler	0	0	0
B-Basofiler	0	3 (17%)	0
B-Monocyter	1 (6%)	0	0

Tab 2. Antal tollare med förändrade hematologivärden. Procentandelen är presenterad inom parentes. Denna är beräknad som kvoten mellan antalet hundar med förändrade värden och antalet undersökta hundar i respektive grupp.

### *Serum- och plasmaanalyser*

Tabell 3 visar serum- och plasmavärden utanför gällande referensvärden. Fem av totalt tolv analyserade prov har lindrigt sänkta halter albumin ( $28$  –  $30$  g/L). En individ har markant lägre albuminhalt än de övriga ( $20$  g/L), och denna visar sig också ha lindrigt sänkt halt av protein och kreatinin i blodet. Hos de kvarvarande sex tollarna kan noteras att normala albuminvärden ligger i området för nedre gränsen i referensintervallet ( $31$  g/L). Alla sex hade värden  $\leq 33$  g/L. Vid elektrofores av proteinfraktionen ses hos två patienter höjda halter globuliner i  $\beta$ -2 samt  $\gamma$ -fraktionen. Bara en av dessa visar samtidigt sänkt halt albumin i blodet ( $30$  g/L). Förhöjd globulinhalt i  $\beta$ -1 samt  $\gamma$ -fraktionen observeras hos en hund. Denna visar sig samtidigt ha sänkt albuminvärde ( $28$  g/L). Ingen av hundarna har förhöjda ASAT-, Crea- eller gallsyravärden.

	Antal över referensvärden	Antal under referensvärden	Antal ej undersökta
s-Gallsyror	0	0	8 (44%)
s-Kreatinin	0	1 (7%)	4 (22%)
p-Fibrinogen	0	0	14 (78%)
s-ASAT	0	0	7 (39%)
s-Protein	0	1 (8%)	6 (33%)
s-Albumin	0	6 (50%)	6 (33%)
s-Alfa 1 fraktion	0	0	7 (39%)
s-Alfa 2 fraktion	0	0	7 (39%)
s-Beta 1 fraktion	1 (8%)	0	6 (33%)
s-Beta 2 fraktion	2 (17%)	1 (8%)	6 (33%)
s-Gammafraktion	3 (25%)	0	6 (33%)

Tab 3. Antal tollare med förändrade serum- och plasmavärden. Procentandelen är presenterad inom parantes. Denna är beräknad som kvoten mellan antalet hundar med förändrade värden och antalet undersökta hundar i respektive grupp.

### *Borrelia/ehrlichia*

Av de prov som analyserats (n=10), är sju negativa avseende antikroppar mot *Borrelia burgdorferi* samt *Ehrlichia equi* (*Anaplasma phagocytophilum*). Två tollare visar antikroppar mot borrelia, där den maximala titern hos båda ligger på 1:640. Titern är därefter sjunkande. En hund har en antikroppstiter på 1:640 mot ehrlichia.

### *IIF- ANA-test*

Sjutton hundar har provtagits och testats för förekomst av antinukleära antikroppar i blodet. Av dessa var fem positiva, och fluorescensen visade antingen ett homogent (n=3) eller ett kornigt (n=2) utseende.

## Urinalys

Urinprov har tagits på åtta av tollarna, och sex av dessa prov visar små förändringar. Lindrig glukosuri ses hos en tollare, och hos fem hundar ses ett lindrigt förhöjt antal vita blodkroppar (3-5/synfält). Lindrig proteinuri förekommer hos tre av åtta hundar, 1-2+ med densitet varierande från 1,035-1,042 kg/L.

## Cerebrospinalvätska samt synovia

Hos två av tollarna har prov från ledvätskan tagits från armbåge och knä, respektive karpalled. Den första hunden visar en kraftig stegring av antalet vita blodkroppar i vänster knäled ( $104\ 900 \times 10^6/L$ ), där neutrofila leukocyter totalt utgör 94%. I vänster armbåge ses en måttlig stegring av antalet vita blodkroppar ( $31\ 200 \times 10^6/L$ ), och neutrofila leukocyter utgör 89%. Hos den andra hunden ses en måttlig stegring i antalet vita blodkroppar i vänster

karpalled ( $50\ 600 \times 10^6/L$ ), varav neutrofila leukocyter utgör 79%. Protein- samt glukoshalten i synovian från denna hund är lindrigt förhöjd. Makroskopiskt kan blod i ledvätskan påvisas, och många makrofager visar tecken på fagocytos. Ingen växt av bakterier kunde påvisas i ledvätskan hos någon av hundarna.

CSF-prov togs på tre hundar med misstanke om meningit. Två av dessa prov ser normala ut. Den tredje hunden fick en stickblödning i samband med provtagningen, vilket gör provet svårtolkat. Vid en blödning förväntas förhållandet leukocyter:erythrocyter maximalt vara 1:500. Förhållandet leukocyter:erythrocyter i detta provet är 1:14. Polymorfonukleära celler utgjorde 85% av antalet vita blodkroppar. Proteinkoncentrationen i provet var förhöjd. Bakteriedodning på cerebrospinalvätskan har inte utförts.

## **Muskelbiopsi**

Muskelbiopsi från den enda provtagna hunden visar inga tecken på avvikande fynd.

## **Röntgen och ultraljud**

Hos nio av totalt 18 tollare har röntgenundersökning av smärtande led/leder utförts. Tre av tollarna visar tecken på mjukdelsansvällning runt en ( $n=1$ ) eller flera ( $n=2$ ) leder. En av dessa hundar har även svullna leder vid den kliniska undersökningen. Ospecifika röntgenfynd som små fragment/mineraliseringar i området för mediala kollateralligamentet ( $n=1$ ), samt mineraliseringar av ett eventuellt extraartikulärt fragment ( $n=1$ ) ses hos två tollare. Hos dessa har även andra ömmande leder röntgats, och resultatet bedömts vara utan anmärkning. En hund visar tecken på lindrig till måttlig osteoartros i båda höfter. Röntgenundersökning av denna hund i samband med symtomdebut fyra år tidigare visade en lindrig mjukdelsansvällning runt vänster karpalled samt femte tån vänster fram. I övrigt kunde inga onormala fynd påvisas. Lytiska förändringar observeras i intervertebralled C3-6 hos en annan tollare. Denna hund har dock inga kliniska symtom på smärta från ryggen. Inga påvisbara förändringar ses vid röntgenundersökning av övriga leder hos denna hund. Hos fyra tollare kan inga onormala fynd påvisas vid röntgenundersökningarna.

Ultraljudsundersökning har utförts på fyra hundar, och hos en av dessa ses en lindrigt förstörd prostata med multipla cystor. Hos övriga hittas inga onormala fynd.

## **Behandling samt behandlingsresultat**

Hos samtliga tollare i studien framgår behandlingen av journaltexten. Totalt 10 hundar har behandlats med kortison och 10 hundar med NSAID. Tre hundar har varken behandlats med kortison eller NSAID.

Fem hundar har behandlats med enbart NSAID, och då huvudsakligen Rimadyl (carprofen). Dessa hundar har rapporterats bli bättre, dock inte alltid helt symtomfria (n=1). Efter initial veterinärkontakt har i vissa fall djurägaren själv fått sätta in behandling med NSAID när hunden visar tecken på skov av hälta (n=2). Hos tre av de fem hundarna återkommer problemen under behandlingsfria perioder.

Hos totalt sju hundar har behandling med kortison (Prednisolon) satts in utan inledande behandling med NSAID. Två av dessa hundar har vid senare tillfälle även fått NSAID. Initial kortisondos har oftast varit 1-2 mg/kg och dag, och därefter nedtrappning i varierande intervall. Tre av dessa hundar står på kontinuerlig behandling med kortison. Hos en hund har dosen fått ökas successivt, och hunden står för tillfället på 12,5 mg/dag. Två patienter fungerar bra på en låg dos, ¾ tablett 5mg var tredje dag respektive 1 tablett 5 mg varannan dag. En tollare väger normalt 17-23 kg. Fyra av sju hundar har behandlats med kortison under en begränsad tidsperiod, men sedan avslutat behandlingen. Tre av dessa fyra har behandlats flera gånger, ofta i kombination med olika sorters antibiotika. Hundarna verkar bli bättre under pågående kortisonterapi, men återfår problemen ca 2 – 20 dagar efter avslutad behandling. En hund av de fyra ovan har behandlats med kortison i 10 dagar, och har nu varit symtomfri i åtta månader.

I tre fall har man börjat behandla med NSAID, men sedan varit tvungen att sätta in behandling med kortison vid ett senare tillfälle då den initiala behandlingen haft dålig effekt. En av dessa tre hundar fick avlivas efter 2 ½ års kontinuerlig behandling med successivt ökande dos kortison, då hunden slutade svara på behandlingen.

De resterande tre hundarna har enbart behandlats med antibiotika, och är idag symtomfria. Hundarna behandlades med amoxicillin, kloramfenikol respektive doxycyclin (Ronaxan).

Flera av hundarna som behandlats med NSAID eller kortison har också behandlats med olika sorters antibiotika. Sex av tollarna i studien har behandlats med Ronaxan. Två av sex hundar som behandlats med Ronaxan har varit symtomfria efter avslutad behandling, borrelia/ehrlichia status hos dessa två hundar är okänt respektive negativ. Två av sex tollare har behandlats med Ronaxan vid ett enstaka tillfälle, men återfått symtomen efter avslutad behandling. I ena fallet var hunden positiv avseende ehrlichia och negativ avseende borrelia, och i det andra negativ avseende båda. De två kvarvarande av de sex tollarna har behandlats med Ronaxan två respektive ett okänt antal gånger, men alltid återfått symtomen efter avslutad behandling. Dessa visar en måttlig stegring av antikroppstiter mot borrelia.

## Diskussion

Tollare som skulle inkluderas i studien valdes ut efter tidigare angivna urvalskriterier. Detta gjordes för att utesluta exempelvis tillfälliga traumatiska skador, samt för att inkludera hundar som visade tecken på systemisk, immunmedierad sjukdom.

Medianåldern hos insjuknade tollare i studien är 2 ½ år.

Vissa undersökningar gjorda på hund visar att tikar är predisponerade att utveckla vissa autoimmuna sjukdomar (Day, 1999). En ökad prevalens av "tollarsjuka" bland tikar har dock ej påvisats i studien.

Den viktigaste symtombilden hos en hund drabbad av "tollarsjuka" är stelhet, hälta och ont i leder. Hos 13 av hundarna är två eller flera leder och/eller extremiteter involverade. "Tollarsjuka" verkar alltså i stor utsträckning ge upphov till polyartriter. Ledvätska från två tollare med klinisk hälta har undersökts. Analyserna visar en neutrofiledominerad inflammation, där antalet celler varierade mellan  $31\,200 \times 10^6/L$  och  $104\,900 \times 10^6/L$ . Vid odling kan ingen växt av bakterier påvisas. Synovia från hundar med SLE uppges kunna innehålla mellan  $10\,000 \times 10^6$  och  $200\,000 \times 10^6$  celler per liter, och cellpopulationen domineras av neutrofiler. Odling på synovia visar ingen bakterieväxt vid autoimmuna artriter (Day, 1999). Ledvätskeundersökningarna hos dessa tollarna kan alltså tala för en immunmedierad/autoimmun artrit.

Röntgenundersökning av smärtande leder har utförts hos 10 av tollarna i studien. Inga tecken på skelettdefekter som indikerar en erosiv form av artrit har observerats. Troligen är det en icke-erosiv, autoimmun artrit, liknande den som ses vid SLE, som drabbar tollarna.

Av de 18 undersökta tollarna har 14 problem med stelhet och/eller smärtande muskler, varav en även har svårt att öppna munnen. Kliniskt kan det vara svårt att skilja på smärta från leder respektive omgivande muskulatur. Ingen av hundarna visar dock höjda ASAT-värden. Då ASAT är en indikator på akut cellskada, bedöms kroniska myositer inte orsaka höjda ASAT-värden. Primär myosit uppges vara ovanligt hos hund (Day, 1999). En variant av polymyosit kan tänkas vara en orsak till stelhet och smärtande muskler som ses hos flertalet tollare i studien. En kronisk muskelinflammation kan i slutändan ge upphov till muskelatrofi som observerats hos fem av hundarna. Flera undersökningar av muskelbiopsier skulle dock behövas för att kunna bedöma detta.

Prov på cerebrospinalvätska har tagits från tre tollare med symtom på smärta från nacken. Två prov var utan anmärkning, och det sista provet svårtolkat. Ett relativt förhöjt antal leukocyter jämfört med antalet erythrocyter påvisades dock i provet, vilket kan tala för en inflammatorisk process (Lilliehöök, 2003, pers.medd.). Polyartrit/meningit är ett autoimmunt syndrom som har beskrivits drabba vissa andra hundraser. Cerebrospinalvätskan från hundar med denna form av meningit visar förändringar som förhöjd proteinkoncentration och ett förhöjt antal leukocyter (Day, 1999). Detta är förändringar liknande det som ses hos tollaren med svårtolkat CSF-prov. Meningiten skulle alltså kunna vara av autoimmun karaktär.

Bland de undersökta tollarna i studien, har sju hundar symtom på smärta från nacke. En tänkbar orsak är inflammation i halskotpelarens intervertebralleder och/eller muskulatur. En annan tänkbar förklaring är att symtomen orsakats av en immunmedierad meningit. Då cerebrospinalvätskan ej har undersökts hos flera av dessa individer, kan orsaken till symtomen ej fastställas.

Lindrig trombocytopeni ses hos två av nio undersökta tollare. Då antalet hundar undersökta avseende TPK är litet, och endast två av dessa har drabbats, är det tveksamt om detta har betydelse för sjukdomen "tollarsjuka". En tollare visar tecken på lindrig anemi. Manuell



inspektion av blodet från en hund med immun-medierad anemi visar i de flesta fall karakteristiska kännetecken (Day, 1999). Den röda blod bilden hos tollaren är dock utan anmärkning. Immun-medierad anemi tycks i denna undersökning därför ej vara en del av ”tollarsjukakomplexet”. En lindrig-måttlig stegring i antalet leukocyter, med samtidig neutrofil, ses hos 22% av hundarna i studien. Vid olika studier av SLE har såväl leukopeni som leukocytos kunnat påvisas (Day, 1999, Pedersen et al., 1976). Blod bilden med leukocytos och neutrofil hos tollarna kan vara orsakad av en pågående inflammation i kroppen. Leukopeni vid t ex SLE orsakas av autoantikroppar riktade mot leukocyter (Day, 1999).

Tre av de undersökta tollarna visade tecken på lymfopeni. I denna studie har enbart ett fåtal hundar drabbats, varför detta inte bedöms ha någon större betydelse för utvecklingen av ”tollarsjuka”.

Elektrofores av proteinfraktionen i blodet utfördes på 12 av 18 tollare. Av dessa visade sig 50% ha för låga halter albumin i blodet, och de resterande 50% hade albuminhalter som låg på nedre gränsen av referensintervallet. En tänkbar orsak till hypoalbuminemi är glomerulinfrit, vilket kan ses som en del av symtombilden hos hundar med SLE, och orsakas av deposition av immunkomplex på basalmembranen i glomeruli (Halliwell, 1982). Tidiga symtom är proteiner i urinen samt hypoalbuminemi (Day, 1999). Proteiner i urinen sågs hos tre av åtta undersökta tollare. 17% av tollarna i studien har även symtom på polyuri/polydipsi. Glomerulinfrit orsakat av immunkomplexdeposition liknande det man ser hos hundar drabbade av SLE, kan alltså tänkas ingå i komplexet ”tollarsjuka”. Hos två undersökta tollare sågs hyperglobulinemi i  $\beta$ -2 samt  $\gamma$ -fraktionen, och hos en tollare i  $\beta$ -1 och  $\gamma$ -fraktionen. Detta kan bero på förhöjd halt av immunoglobuliner, vilket i sin tur kan ha orsakats av en ökad antigenstimulering och en kronisk inflammation.

Av hundarna som testats för förekomst av antinukleära antikroppar (ANA), var 29% positiva. Förekomst av antinukleära antikroppar i blodet är en stark indikation på autoimmun systemisk reumatisk sjukdom (Hansson, 1998). Att tollarna i denna studie i stor utsträckning även är ANA-negativa, gör sjukdomsbilden extra komplex och svårtolkat.

Hos två av tollarna har antikroppar avseende *Borrelia burgdorferi* påvisats i blodet, och en har antikroppar avseende *Ehrlichia equi*. En infektiös och/eller en immunmedierad artrit kan orsakas av dessa vektorburna agens (Day, 1999). Två tollare med antikroppar avseende borrelia har behandlats med doxycylin (Ronaxan) två respektive flera gånger. Hundarna har sedan återfått symtomen trots upprepade behandlingar och sjunkande titrar mot borrelia. Bakgrunden till den återkommande hältan hos dessa hundar kan vara en immunmedierad artrit utlöst av infektionen. Huruvida sjukdomen hos dessa tollare primärt orsakats av borrelia eller av primär ”tollarsjuka” med borreliatiter som bifynd är oklart. Hos en annan tollare i studien kunde antikroppar avseende ehrlichia påvisas. Problematiken för denna hund avseende primärorsak till den immunmedierade artriten är likartad den som beskrivits ovan för borrelia. En hund, vars borrelia/ehrlichia-status är okänd, blev symptomfri efter behandling med Ronaxan. I detta fall kan sålunda borrelia/ehrlichia vara en möjlig förklaring till hundens symtom.

Tre av de undersökta tollarna visar symtom från huden. Samtliga hade förändringar på öronlappen, där två hade problem med skorviga öronlappar perifert. En tollare hade även problem med skorvig nosrygg. Hudproblem ses ofta hos hundar med SLE. Förändringarna är då orsakade av depositioner av IgG i området mellan dermis och epidermis (Halliwell, 1982). Ytterligare undersökningar krävs för att utröna om hudförändringarna hos tollarna kan tänkas vara orsakade av liknande mekanismer.

Olika hundar i studien har genomgått olika behandlingsstrategier. Vissa hundar har behandlats med flera läkemedel samtidigt, vilket kan göra det svårt att utvärdera vilket läkemedel som gett önskad effekt. Hundar som drabbats av det som bedöms vara "tollarsjuka", svarar i vissa fall på enbart behandling med NSAID. Ofta räcker dock inte behandling med enbart NSAID till, och behandling med kortison får sättas in. Totalt 10 tollare har behandlats med kortison. Vissa hundar får successivt öka dosen, och andra fungerar bra på låg dos under längre tid. I ett fall har hunden varit symtomfri i åtta månader efter en kortisonbehandling. Effekten av kortison och vilken dos och behandlingstid som behövs för att hunden skall hålla sig symtomfri, verkar vara individuell.

I denna studie har inget tydligt samband mellan förändrade blod- och urinprovparametrar och "tollarsjuka" gjorts. Inga specifika röntgen- eller ultraljudsfynd har gjorts på de undersökta hundarna. Många frågetecken kvarstår sålunda runt sjukdomen och dess orsaker. I möjligaste mån har dock annan sjukdom uteslutits, varvid "tollarsjuka" återstår som en tänkbar förklaring till hundarnas symtombild.

Då undersökningsmaterialet är så litet, kan inga säkra slutsatser dras.

Flera undersökningar behövs för att kunna kartlägga sjukdomen. Det är också viktigt att ta reda på vilken form av defekt i immunsystemet som orsakar sjukdomen. I ett senare skede av projektet planeras därför blodanalyser avseende cytokinundersökningar för att kunna påvisa eventuella störningar i kommunikationen mellan celler i immunförsvaret. Förhoppningen är att kunna utveckla en metod för cytokinanalyser som är tillämpbar på hund, och som kan användas i diagnostiken av "tollarsjuka" samt ev andra autoimmuna sjukdomar.

## Tack

Tack till min handledare Helene Hansson för god vägledning och konstruktiv kritik. Jag är också tacksam för att du alltid hade tid att hjälpa mig, ibland på mycket kort varsel. Tack till Lisa samt övrig personal på smådjurskliniken, SLU, för att ni hjälpte mig att hitta tollarna i projektet, samt hjälpte mig med kopian och andra tekniska finesser. Tack till Lars Holm för allt arbete du lagt ned på oss EEF-studenter. Tack till pojkvän Bosse Lundgren för att du alltid lyssnat och stöttat mig i mitt arbete. Tack till kompisar och medstudenter för fina år tillsammans.

## Litteraturförteckning

- Artursson, K., Gunnarsson, A., Wikström, U-B., et al. 1999. A serological and clinical follow-up in horses with confirmed equine granulocytic ehrlichiosis. *Equine veterinary Journal*, 31, 473-477.
- Bennett, D & Kirkham, D. 1987. The laboratory identification of serum antinuclear antibody of the dog. *J Comp Path*, 97, 523-539.
- Day, M. J., 1999. *Clinical Immunology of the Dog and Cat*, 47-58, 59-68, 69-87, 126-145, 171-180, 243-249. London: Manson Publishing Ltd.
- Egenvall, A., Bjöersdorff, A., Lilliehöök, I., et al. 1998. Early manifestations of granulocytic ehrlichiosis in dogs inoculated experimentally with a Swedish Ehrlichia species isolate. *Vet rec*, 143, 412-417.
- Gorman, N. T & Werner, L. L. 1986. Immune-mediated disease of the dog and cat. I. Basic concepts and the systemic immune-mediated disease. *Br Vet J*, 142, 395-402.
- Halliwell, E. W. 1982. Autoimmune diseases in domestic animals. *JAVMA*, 181, 1088-1096.
- Hansson, H. 1998. Antinuclear antibodies (ANA) in the dog. *Svensk Veterinär tidning*, 50, 14, 653-655.
- Hansson, H. 2003. Institutionen för kirurgi och medicin, smådjur, SLU, Uppsala. Personligt meddelande, 2003-12-08.
- Hansson, H & Karlsson-Parra, A. 1999. Canine antinuclear antibodies: Comparison of immunofluorescence staining patterns and precipitin reactivity. *Acta Vet Scan*, 40, 205-212.
- Hansson, H., Trowald-Wigh, G., Karlsson-Parra, A. 1996. Detection of Antinuclear Antibodies by Indirect Immunofluorescence in Dog Sera: Comparison of Rat Liver Tissue and Human Epithelial-2 Cells as Antigenic Substrate. *J Vet Int Med*, 10, 199-203.
- Lahita, R.G. 1997. *Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus*. 5 upplaga. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Lilliehöök, I. 2003. Institutionen för klinisk kemi, SLU, Uppsala. Personligt meddelande 2003.12.08.
- Madigan, J. E., Hietala, S., Chalmers, S., et al. 1990. Seroepidemiologic survey of antibodies to Ehrlichia equi in horses of northern California. *JAVMA*, 196, 1962-1964.
- McCarty, G. A., Valencia, D. V., Fritzler, M. J. 1984. ANA standardization and interpretation. New York: Oxford University Press.
- Pedersen, C. N., Morgan, P. M., Vasseur, B. P. 2000. Joint Diseases of Dogs and Cats. I: Ettinger J. S., Feldman, C. E., *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, vol 2, 5 upplaga, 1862-1886. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Pedersen, C. N., Weisner, K., Castles, J. J., et al. 1976. Noninfectious Canine Arthritis: The Inflammatory, Nonerosive Arthritides. *JAVMA*, 169, 304-311.
- Redman, J. 2002. Steroid-responsive meningitis-arteritis in the Nova Scotia duck tolling retriever. *Vet Rec*, 151, 712.
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. 1998. *Immunology*. 5 upplaga. London: Mosby.







