

Tollarsjuka

Tollarsjuka är benämningen på två olika immunologiska sjukdomar, steroid responsiv meningit och immunmedierad reumatisk sjukdom. Den kliniska bilden vid dessa sjukdomar varierar och drabbar hundar av olika åldrar. Sjukdomarna som omfattas av begreppet tollarsjuka förekommer även hos andra hundraser, men är vanligare hos tollare än hos andra. Det är ovanligt att en och samma hund under sin livstid drabbas av båda sjukdomarna även om det förekommer.

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. Sjukdomstecknen, 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 bakterier. Även blodprov brukar visa tecken på inflammation. I vissa fall kan en trolig diagnos ställas endast utifrån typiska kliniska förändringar 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 i sjukdom 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. Förändringar kan komma smygande eller mer akut. Det vanligaste sjukdomstecknet är stelhet efter vila. Hälta från olika ben/leder, svårighet att resa sig, gå i trappor och hoppa i/ur bilen är också typiskt. En del hundar är allmänpåverkade och kan ha feber. Ibland förekommer sjukdomstecken från huden och andra organ, även om det är mindre vanligt. Graden av förändringar varierar från hund till hund, en del har en lindrig form av sjukdom och andra är mer kraftigt påverkade.

IMRD är en immunmedierad sjukdom, vilket betyder att kroppens immunförsvaret felaktigt angriper den egna vävnaden. Diagnos ställs utifrån typiska kliniska förändringar, uteslutande av andra sjukdomar som kan ge liknande sjukdomstecken och med hjälp av ett antinukleärt antikroppstest (ANA) test. Behandlingen varierar beroende på hur kraftigt påverkad hunden 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 sjukdomstecknet vid SLE är ledsmärta men typiskt för SLE är att även andra organsystem och blod bilden är påverkade av den autoimmuna reaktionen. SLE ses hos människor så väl som hundar.

Antinukleärt antikroppstest (ANA test)

Antinukleära antikroppar (ANA) är antikroppar riktade mot egna cellers cellkärna. ANA förekommer ofta vid immunmedierade 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 vid IMRD hos tollare är cirka 70 % positiva. Ett negativt test utesluter därför inte IMRD. Det är mycket ovanligt att en frisk hund testas positivt. Det är också ovanligt att en hund med SRMA är positiv. 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).

Tollarprojektet

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 disputerade 2018 på studier kring epidemiologi och olika typer av autoantikroppar. Sedan hösten 2020 är Malin Nilsson anställd som doktorand (forskarstuderande) i projektet.

Tidigare studier, som beskriver sjukdomarna, går att läsa här:

[A possible systemic rheumatic disorder in the Nova Scotia duck tolling retriever | Acta Veterinaria Scandinavica | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)

[Steroid-responsive meningitis-arteritis in Nova Scotia duck tolling retrievers - PubMed \(nih.gov\)](#)

Tidigare forskning

Sjukdomsförekomst (epidemiologi)

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

I en studie som publicerades 2015 undersöktes 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 om sjukdomsförekomst hos tollare går att läsa här, [Disease patterns and incidence of immune-mediated disease in insured Swedish Nova Scotia Duck Tolling Retrievers - PubMed \(nih.gov\)](#)

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:

[MHC class II polymorphism is associated with a canine SLE-related disease complex | SpringerLink](#)
[Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex | Nature Genetics](#)
[Multiple Changes of Gene Expression and Function Reveal Genomic and Phenotypic Complexity in SLE-like Disease \(plos.org\)](#)

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 studie publicerad 2015 undersöktes 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 det ska studeras vidare. I en annan studie som publicerades 2018 påvisade Hanna Bremer med flera autoantikroppar mot proteinerna ILF2 och ILF3. Dessa proteiner är ämnen som behövs för att genen för signalsubstansen IL2 ska kunna läsas. IL2 är en viktig signalsubstans i immunförsvaret.

Studierna går att läsa här:

[Identification of specific antinuclear antibodies in dogs using a line immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay - ScienceDirect](#)

[ILF2 and ILF3 are autoantigens in canine systemic autoimmune disease \(nih.gov\)](#)

Aktuell forskning

Under de kommande åren kommer vi att undersöka vad den genetiska bakgrunden till tollarsjuka innebär på molekylnivå. Vi vill veta vad de förändrade generna leder till. Vi kommer också att undersöka den genetiska bakgrunden till cancer hos tollare och även kopplingen mellan immunmedierad sjukdom och cancer.

Genuttryck

Våra gener består av DNA som finns i cellernas kärnor. Generna kodar för proteiner genom att DNA kan läsas av och kopieras till RNA. RNA släpps ut ur cellkärnan och läses av så kallade ribosomer i cellen. Avläsningen gör att proteiner skapas. Proteiner utgör inte bara byggstenar i muskulaturen utan bildar också hormoner, enzymer, signalsubstanser med mera. Genom tidigare studier inom tollarprojektet vet vi vilka gener som är involverade i tollarsjuka. Nu ska vi undersöka vad förändringar i dessa gener leder till på RNA-nivå. Det hjälper oss att förstå vilka gener som uttrycks och i vilken omfattning de uttrycks. Genom att titta på RNA-nivåer i olika celltyper var och en för sig kan vi också se om olika gener uttrycks olika i olika celler.

Vi kommer också att mäta olika signalsubstanser. Signalsubstanser är små proteiner som cellerna använder för att skicka meddelanden mellan varandra. Hos människor har man sett att signalsubstansen interferon-alfa är en trigger (utlösande faktor) till SLE. Vi ska nu mäta nivåerna av interferon-alfa i blodet hos tollare och se om signalsubstansen spelar roll även hos hundar. Vi kommer även att undersöka andra signalsubstanser för att försöka ta reda på i vilken grad de påverkas av immunmedierad sjukdom.

Förhoppningen är att dessa undersökningar ska ge oss en bredare förståelse för vad som går snett i immunförsvaret när immunmedierad sjukdom uppstår.

Cancer hos tollare

I den epidemiologiska studien från 2015 visade Hanna Bremer med flera att tollare, förutom immunmedierad sjukdom, också oftare utvecklar cancersjukdomen lymfom om man jämför med alla andra hundraser. Vi vet från humansidan att immunmedierade sjukdomar ger en

ökad risk för att utveckla vissa cancersorter. Immunmedierade sjukdomar leder till en kronisk inflammation i kroppen och kronisk inflammation kan öka risken för cancer genom att till exempel skada DNA eller genom inflammatoriska signalsubstanser (cytokiner).

Immunförsvaret spelar en central roll i utvecklandet av cancer. I normala fall ska immunförsvaret förstöra celler som är skadade eller på annat sätt avviker mot det normala. Vid cancer fungerar inte detta, antingen för att immunförsvaret inte fungerar som det ska eller för att cancercellerna utvecklar strategier för att gömma sig för immunförsvaret. Cancer är den vanligaste sjukdomsorsakade anledningen till död hos hundar idag. Vi ska de närmaste åren undersöka den genetiska bakgrunden hos tollare med tre olika former av cancer; lymfom, malignt melanom och mastocytom.

Genom blodprover ska vi undersöka dessa hundars gener och deras genuttryck. Vi ska även samla in små vävnadsprover från tumörvävnad och mäta genuttryck i tumörvävnaden. Genom att jämföra genuttrycket i blodet med genuttrycket i tumörvävnaden kan vi se vad som blir annorlunda i tumören. Denna kunskap skulle kunna användas för att i framtiden exempelvis utveckla nya behandlingsstrategier mot cancer.

Lymfom

Malignt lymfom är en cancer som uppstår i lymfoida celler. Lymfom är den vanligaste blodcancer hos hundar. Varför lymfom uppstår vet vi idag inte. På andra djurslag finns kopplingar till virus men det har inte hittats hos hund.

Eftersom blodcellerna finns överallt i kroppen kan man se en bred variation av olika sjukdomstecken. Det vanligaste sjukdomstecknet är att lymfknutorna förstoras. Men andra tecken kan vara blodbrist med åtföljande trötthet, blödningar, kraftig törst, kräkningar eller avmagring.

Malignt lymfom drabbar vanligen medelålders till äldre djur. Sjukdomen delas in i olika kategorier beroende på var tumörcellerna utgår ifrån, det kan vara lymfknutorna, magtarmkanalen eller huden till exempel.

Diagnos ställs vanligen utifrån undersökning, provtagning av lymfknutor, blodprover och ultraljudsundersökning av buken. Man kan också behöva ta vävnadsprover (biopsier) från misstänkt tumörömvandlad vävnad. Man kan också analysera proteinet tymidinkinas (TK). TK är involverat i DNA-syntes och tillverkas i celler innan DNAsyntes och celledelning och är därför en bra markör för celledelning. När snabbt delande celler dör kommer TK ut i blodet och kan mätas. Maligna celler gör att halterna av TK blir högre än hos normala celler. Genom att mäta TK kan man få en uppfattning om prognos och även få en indikation om återfall i sjukdom hos behandlad hund.

Behandlingen vid lymfom är framför allt cellgifter (cytostatika). Behandlingen förlänger vanligen livet för hunden avsevärt. Vid all behandling av cancer hos våra djur är målet med behandlingen att hunden ska må bra och kunna fortsätta att leva ett bra "hundliv". Hundar får lägre doser med cellgifter än människor vilket gör att de inte drabbas av biverkningar i samma utsträckning som människor.

Melanom

Melanom är tumörer som uppstår i en celltyp som kallas melanocyter. Dessa tumörer sitter i huden eller i övergången mellan hud eller slemhinna. De flesta av melanomen i huden är godartade medan melanom som sitter i övergången mellan hud och slemhinna, till exempel i munnen oftast är elakartade.

Melanomen är oftast bruna eller svarta och upphöjda tumörer men de kan också vara opigmenterade (amelanotiska) och det är därför omöjligt att säga huruvida en tumör är ett melanom eller ej utan att ta ett prov. De elakartade melanomen är vanligen mycket spridningsbenägna. Spridningen sker via lymfsystemet till lymfknotor och lungor.

Behandlingen vid melanom är vanligen kirurgiskt avlägsnande av tumören men kirurgin kan också kompletteras med cellgifter eller strålning. Just melanom är dock inte så känsliga för cellgifter och strålning. Det pågår också forskning kring en ny typ av behandling av melanom. Den innebär att man använder sig av kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer (immunoterapi). I USA finns redan ett slags vaccin som innehåller ett enzym som melanocyterna använder sig av för att tillverka melanin registrerat att användas på hund (Oncept melanoma vaccine). Genom att tillföra kroppen ett vaccin med enzymet från en annan art, som är tillräckligt annorlunda och stimuleras immunförsvarets celler att rikta sig mot celler som innehåller detta enzym. På SLU har vi möjlighet att ge detta vaccin via licensförskrivning. Det förekommer flera andra projekt med immunoterapi mot melanom hos hund. Flera av dessa studier genomförs tillsammans med humanonkologer för att snabbare även hitta en behandling för malignt melanom hos människa.

Mastocytom

Mastocytom är hundens vanligaste hudtumör. Mastocytom uppstår från mastceller. Mastceller är en celltyp i immunförsvaret som är med och bekämpar infektioner. Mastcellerna finns framför allt i huden, lungorna, magtarmkanalen och levern. Dessa celler innehåller bland annat histamin och heparin, ämnen som cellen använder när infektioner ska bekämpas men även vid olika allergiska reaktioner.

Mastocytom kan se ut på alla möjliga olika sätt, de kan vara små eller stora, hårlösa eller behårade. Vissa mastocytom får en sårig yta. Ibland kan man uppleva att mastocytomet ändrar storlek så att det är större ena dagen och mindre nästa. Det har att göra med histaminet. Då histamin frisätts från cellerna i tumören så lockar det till sig andra inflammatoriska celler och det blir en lokal reaktion där tumören verkar svullen och ofta rodnad och varmare än omkringliggande vävnad. När reaktionen lägger sig går tumören tillbaka till ursprunglig storlek.

Mastocytom klassas i tre olika grader där grad 3 är extremt malign (elakartad). Graderingen bestäms genom att man tittar på små bitar av tumörvävnad (biopsier) i mikroskop.

- Grad 1 innebär att tumören inte sprider sig till andra delar av kroppen och hundar med denna gradering kan bli friska genom enbart kirurgi.
- Grad 2 innebär att mastocytomet kan sprida sig (metastasera).

- Grad 3: 80 % av dessa mastocytom sprider sig. Vid behandling av dessa tumörer rekommenderar man kirurgi i kombination med annan behandling så som cellgifter (cytostatika) eller så kallade target therapies.

Genom att ta ett finnålsaspirat, ett litet nålprov, från tumören kan man ofta få en misstanke eller bekräfta mastocytom. Gradering kräver dock biopsi. Ofta gör man också en utvärdering av hundens övriga status med blodprover och bildiagnostik innan man går vidare till kirurgi.

Behandlingen av mastocytom är vanligen kirurgi i första hand. Det är viktigt att kirurgin sker med väl tilltagna marginaler, alltså att man skär bort både tumören och ett visst mått av frisk vävnad runt om för att försäkra sig om att verkligen ta bort hela tumören. Vanligen skickas sedan tumören på analys där man bestämmer malignitetsgraden. Därefter fattas beslut om kompletterande behandling med ex cellgifter behövs. För vissa fall av mastcellstumörer finns idag en ny typ av behandling där man injicerar tumören med en speciell substans som dödar tumörcellerna.

Vid mastocytom är paraneoplastiska syndrom vanligt. Ett paraneoplastiskt syndrom är en effekt av tumören som inte beror på den lokala tumörväxten i sig utan snarare på grund av hormoner, signalämnen eller annat som tumören producerar. Exempelvis kan mastocytom frisätta hormonet histamin som kan påverka halten magsyra i magsäcken och leda till kräkningar och magsår. Kräkningar vid mastocytom är ett paraneoplastiskt syndrom.

Jämförelse

Vi ska också genomföra jämförande studier av genetiken bakom tollarsjuka och cancer. Vi vet att tollare är mer benägna än andra hundraser att utveckla immunmedierad sjukdom samt vissa cancersorter, vi vill försöka ta reda på varför det är så och vad som kan vara kopplingen mellan immunmedierad sjukdom och cancer. Vår förhoppning är att denna kunskap ska leda till en bättre diagnostik, behandling och prognos för tollare med dessa sjukdomar så väl som andra hundar och även människor.

Om man misstänker tollarsjuka eller cancer

Om man misstänker att ens hund drabbats av tollarsjuka eller cancer 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. Prof Henrik Rönneberg är med i projektet och har europeisk specialistkompetens inom onkologi (ECVIM-CA diplomate) och bedriver specialistmottagning vid universitetsdjursjukhuset (UDS).

Vi är alltid tacksamma för blodprover från tollare med både misstänkt och bekräftad tollarsjuka 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 för sjuka hundar, provsvar skickas till remitterande veterinär.

Den särskilda "tollarremissen" för analys av ANA går att hämta här:

Vi söker också blodprover från tollare med cancer i olika former. Vi önskar då ett till två rör med blodserum och ett rör med EDTA-blod som skickas tillsammans med en remiss till "Tollarprojektet" Husdjursgenetiska Laboratoriet, Sveriges Lantbruksuniversitet Box 7023 750 07 Uppsala. Om man har en tollare som ska opereras för cancer och kan tänka sig att delta i projektet genom att donera hundens blod och även en liten del av den utopererade tumören är vi tacksamma för kontakt innan operation. Men även hundar som tidigare opererat bort tumörer tar vi tacksamt emot blodprover från. Kontakta oss gärna så berättar vi mer och ordnar med remisser.

Vi tar tacksamt emot prover även från friska tollare, men kan som regel inte bekosta provtagning för dessa hundar. Om man bor så att man kan ta sig till Uppsala tar vi gärna proverna på Universitetsdjursjukhuset, kontakta oss i förväg för tidsbokning. Provtagningen är då självklart kostnadsfri.

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!

Helene Hamlin

Leg. vet. docent SLU
helene.hamlin@slu.se

Malin Nilsson

Leg. vet. doktorand SLU
malin.nilsson@uds.slu.se

018-671354

Henrik Rönnberg

Leg. vet. Dipl ECVIM-CA
Professor

henrik.ronnberg@slu.se