

Samband mellan sjukdom och hudveck

Shar pei-hundars febersjukdom ärftligt betingad

En stor andel av alla shar pei-hundar drabbas av återkommande utbrott av inflammation och feber. Efter flera års forskning och med mycket hjälp från shar pei-entusiaster har författarna funnit den mutation som ligger bakom dessa sjukdomstecken. Mutationen finns inte beskriven hos någon annan ras och nu är det klaggjort varför så många shar pei drabbas av sjukdomen: samma mutation ger den tjocka och veckade huden som utmärker rasen.

Den kinesiska shar pei-hunden är en av de äldsta raserna i världen och tros härstamma åtminstone så långt tillbaka som från Handynastin för ca 2000 år sedan. Långt senare, i början av den kommu-

nistiska eran i Kina, var det belagt med höga skatter att äga hund och den inhemska rasen försvann nästan helt. En handfull shar pei exporterades till USA i slutet av 1960-talet och blev omedelbart

populära. Från detta fåtal individer (och den mycket begränsade genpool de representerade) har rasen uppnått en population på ca 100 000 individer i Europa och USA på knappt 40 år. Shar pei-hundarna kom till västvärlden med sin karaktäristiska tjocka och veckade hud men detta utseende har förstärkts betydligt på grund av ett starkt selektivt tryck. Kvar i Kina (och i form av några få importer till västvärlden) finns traditionella shar pei med ett mindre extremt utseende (Figur 1). ➤



FOTO: KATHLEEN LONG

FIGUR 1. Hela det fenotypiska spektrumet hos shar pei. Hunden till höger representerar en traditionell shar pei som har "växt ur" den mest accentuerade rynkigheten. Övriga tre är den typ av shar pei som förekommer mest frekvent i västvärlden. Denna population har utsatts för ett starkare selektivt tryck för rynkigheten och behåller utseendet i vuxen ålder.

► DEN UTMÄRKANDE RYNKIGHETEN

Källan till shar pei-hundens förtjockade och veckade hud är hyaluronan (HA) och en eskalerad produktion av denna vitala molekyl (7). Detta särdrag kallas därför *hyaluronanos* likt det syndrom som beskrivits hos enstaka människor (4).

HA har många funktioner i kroppen varav en är som huvudkomponent i hudens mucin och "utfyllnadsmaterial" mellan celler. Förutom ansamlingen av HA i dermis kan vissa shar pei-hundar uppvisa vaskulär hyaluronanos som små blåsor där HA trängt ut genom huden (Figur 2 A och B). Blåsorna går lätt sönder om hunden kliar sig och blir snabbt inflammerade. Det beror på att HA i huden har sönderdelats och dessa mindre molekyler har som uppgift att rapportera vävnadsskadan till immunförsvaret (6). Resultatet blir en direkt försvarsreaktion i form av inflammation.

En shar pei behöver noggrann pälsvård för att minska förekomsten av jäst och bakterier som kan irritera den känsliga huden ytterligare. Regelbundna bad och att dagligen torka av hunden med en fuktig handduk rekommenderas. Den karaktäristiska huden är också mer utpräglad under valptiden och gradvis "växer de i" huden. Kvar blir rastypiska veck på nacken, pannan och vid svansroten. Detta utseende är vida debatterat eftersom det i vissa fall utsätter hunden, särskilt valpen, för högre risk att drabbas av entropion. Många shar pei-valpar åtgärdas därför profylaktiskt genom en suturering (så kallad "eye-tacking") för att undvika att huden skadar ögonen. I en tidigare artikel redogjordes för det

projekt som syftar till att förbättra rasens hud och ögonhälsa i detta avseende (2).

Ansamling av HA ligger troligen även till grund för komplikationer som "tight lips" som resulterar i en onormal ställning av tänderna samt kroniska öronproblem. Det är extra viktigt att vara uppmärksam på att rengöra de trånga öronen hos en shar pei där en inflammation snabbt eskalerar.

SPONTANA FEBERATTACKER

Rasens allvarligaste problem är dock det autoinflammatoriska syndrom som bara förekommer hos shar pei och därför kallas shar pei-feber. Denna och andra autoinflammationer skiljer sig från autoimmuna sjukdomar genom att främst involvera det medfödda immunförsvaret och dess direkta funktioner som feber och inflammation. Liknande syndrom uppträder, om än sparsamt, hos människor och kallas oftast för "periodiska febrar"(6).

Den typiska sjukdomsbilden för en shar pei med autoinflammatoriskt syndrom är att de drabbas av ca 12–72 timmar långa attacker med hög feber (39,4–41,7°C), ofta tillsammans med ledaffektion där hasen är särskilt drabbad (Figur 2 C). Skoven kommer plötsligt och utan någon infektiös eller autoimmun bakgrund och försvinner lika snabbt igen – inflammationen är därför steril. Trots sin episodiska karaktär bör skoven ses som markörer och symptom på den kroniska autoinflammatoriska sjukdom som ligger bakom. Återkommande febrar är den vanligaste markören men somliga hundar uppvisar endast ledaffektion, ömmande muskler och all-

män lojhet. Efter någon dag är hunden pigg igen och är helt symptomfri mellan attackerna. Enstaka shar pei-hundar har avlidit under ett särskilt allvarligt skov, men i regel går det att kontrollera febern. Många shar pei-ägare lär sig att se när ett skov är i antågande och bör då behandla så tidigt som möjligt med antipyretika för att febern inte ska bli livshotande.

Autoinflammation leder också till en ökad produktion av akutfasproteiner (APPs) som ansamlas i organen som amyloid, vilket utsätter många shar pei för risken att drabbas av amyloidos i njurarna med njursvikt som följd (5). Denna tragiska utgång bidrar till det faktum att det autoinflammatoriska syndromet är rasens allra största hälsoproblem.

UNIK GENETIK HOS SHAR PEI-HUNDAR

Genom genetiska studier av shar pei ville vi identifiera de mutationer som låg bakom de rastypiska förhållanden som beskrivs här: den autoinflammatoriska sjukdomen och den karaktäristiska huden (hyaluronanos).

Eftersom inte alla shar pei drabbas av feberattacker förväntade vi oss att det fanns en region i arvsmassan där friska och sjuka individer skiljer sig avsevärt och där den genetiska förändring som orsakar sjukdomen kan identifieras. Genom att använda en så kallad associationsstudie fann vi en signifikant skillnad mellan grupperna av friska och kliniskt affekterade shar pei-hundar på kromosom 13 (3). Motsatt strategi användes i sökandet efter mutationen bakom



FIGUR 2 A–C. Vaskulär hyaluronanos hos shar pei (A och B) och den typiska ledaffektion (C) som ofta ses vid ett autoinflammatoriskt skov.

hyaluronanos eftersom vi visste att detta anlag bör finnas hos alla shar pei. Här jämförde vi istället arvsmassan hos gruppen shar pei med den hos 100 hundar från 24 andra raser för att se var i arvsmassan shar pei-hundar är unika. Än en gång kom den starkaste signalen från kromosom 13 där en lång region såg likadan ut hos alla shar pei och därmed skiljde sig tydligt från alla andra raser.

Regioner som denna, med låg genetik variation, är utmärkande för att innehålla de gener som utsatts för selektion. I olika hundraser representerar dessa signaler i arvsmassan egenskaper som selekterats för artificiellt genom människans påverkan på aveln. Signalen för febersjukdomen överlappar denna region och mitt i den dubbla signalen ligger genen HAS2 som är en av de tre gener som kodar för enzymer som i sin tur tillverkar hyaluronan.

UNIK MUTATION

Genom att studera denna region i detalj med hjälp av sekvensering fann vi en mutation alldeles framför genen HAS2 som finns i alla shar pei-hundar men inte i någon annan ras (3).

Den typ av mutation vi fann är en så kallad kopietalsvariation där en liten bit av arvsmassan har duplicerats flera gånger. Antalet kopior varierade mellan individer och en individ kunde ha så många som 15 kopior. Framför gener sitter ofta regulatoriska element som kan fungera som den genens ”på- och avknappar” och som styr hur aktiv den ska vara. Om en på-knapp kopierats 15 gånger kommer genen den reglerar att producera mer av sitt protein. Resultaten visade att aktiviteten av HAS2 ökade med antalet kopior och det är därför troligt att det som kopierats just är en sådan ”på-knapp”. En ökad aktivitet av genen ger en ökad produktion av dess protein och därför har shar pei-hundar så mycket mer hyaluron i sin förtjockade och rynkiga hud. Efter att ha lagt till information om hundarnas kliniska status i studien såg vi att antalet kopior också var signifikant förknippat med risken att uppvisa tecken på en autoinflammation (3). Mutationen som ger den ökade mängden HA i huden påverkar således även immunförsvarets basala

Behandlingsråd för shar pei-hundar med autoinflammation

En shar pei med autoinflammatoriska sjukdomstecken är svårbehandlad. På grund av det överkänsliga immunförsvaret kan skov triggas dels av sönderdelat hyaluronan (som beskrivits i artikeln) men även av infektioner och stress. Nyckeln till att stabilisera en shar pei med allvarliga sjukdomstecken är att eliminera de framkallande faktorerna (sönderdelat hyaluronan, infektioner och stress) och dämpa den inflammatoriska responsen. Man bör dock inte undvika att utreda alla andra möjliga orsaker till feber, trots stark misstanke om att det är ett autoinflammatoriskt skov.

En shar pei med tätt återkommande skov av feber och inflammation kan behandlas mer eller mindre permanent med colchicin som har en antiinflammatorisk effekt och reducerar aktiviteten av neutrofiler. Det tar inte alltid bort skoven helt men har visat sig dämpa och minska frekvensen av dessa och troligen även risken för njursvikt till följd av amyloidos. Den rekommenderade dosen är 0,025–0,03 mg/kg två gånger per dag. Vissa shar pei-hundar tolererar inte denna dos utan att få intestinala problem och kan då få en lägre dos. Det kan vara klokt att starta med halva dosen på grund av detta. Observera att colchicin och cyklosporin inte bör ges tillsammans då det ökar risken för myeloid suppression.

funktioner. Därmed blir en shar pei med autoinflammatoriska sjukdomstecken också svårbehandlad (se faktaruta).

HYALURONAN OCH INFLAMMATION

Allt detta hänger ihop med den dubbla roll som HA spelar i immunförsvaret. Funktionen avgörs av dess storlek (molekylärvikt) och i processen inflammation blir det särskilt tydligt då effekten av små och stora molekyler blir helt motsatta. Som beskrivits tidigare kan små HA-fragment aktivera immunförsvaret och fungera som en livsviktig varningssignal. Långa fragment däremot hjälper till att nybilda vävnad, dämpa inflammation och signalera till immunförsvaret att allt är som det ska i kroppen. Hela tiden nybildas och sönderdelas hyaluronan i kroppen och balansen mellan korta och långa fragment avgör hur immunförsvaret ska reagera. Den enorma produktionen av hyaluronan i shar pei rubbar troligen denna balans av långa och korta fragment och resulterar i onormala mängder av den storleksvariant som triggar immunförsvaret som en varningssignal.

Genom att avla på ökad mängd HA i shar pei för att accentuera det karaktäristiska utseendet har man oavsiktligt

också avlat på benägenheten för autoinflammation.

Vår studie skulle aldrig kunnat genomföras utan shar pei-ägarnas/uppödnarnas genuina önskan att få bort sjukdomen ur rasen. Vi arbetar nu vidare med att utveckla ett genetiskt test som ska kunna ge en indikation på hur stor risken är för varje hund att drabbas av autoinflammation. Arbetet går ut på att noggrant gå igenom hundratals medicinska journaler från shar pei-hundar provtagna i hela Europa och USA och sammankoppla denna information med kopietalet i varje enskild hund. Testet indikerar vid ett högt kopietal en ökad risk och vid lågt kopietal en minskad risk. Vår förhoppning är att uppödnare i framtiden med ett sådant test som verktyg kan avla på hundar med ett lågt kopietal där shar pei-hundarna behåller en måttligare rynkighet och slipper den allvarliga sjukdomen shar pei-feber.

SUMMARY

Familial shar pei fever genetically connected to wrinkled skin phenotype

Shar pei dogs have two unique features: a breed defining ”wrinkled” skin phenotype and a genetic disorder called familial shar pei fever (FSF). The wrinkled phenotype is strongly selected for and is the ➤

► result of excessive hyaluronan (HA) deposited in the skin. HA is a molecule that may behave in a pro-inflammatory manner and create a "danger signal" by being analogous to molecules on the surface of pathogens. FSF is characterized by unprovoked episodes of fever and/or inflammation and resembles several human autoinflammatory syndromes. The article describes how the two features are connected and have the same genetic origin, a regulatory mutation located close to a HA synthesizing gene (HAS2). We suggest that the large amount of HA responsible for the skin condition predisposes to sterile fever and inflammation. This investigation also demonstrates how strong artificial selection may affect not only desired and

selected phenotypes, but also the health of domestic animals.

Referenser

1. Hedhammar Å & Martinsen C. Ögonhälsoprojekt för shar pei. Svensk VetTidn, 2010, 16, 17–20.
2. Kastner DL et al. Autoinflammatory disease reloaded: A clinical perspective. Cell, 2010, 140, 784–790.
3. Olsson M et al. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese shar pei dogs. PLoS Genet, 2011, 7, e1001332.
4. Ramsden CA et al. A new disorder of hyaluronan metabolism associated with generalized folding and thickening of the skin. J Pediatr, 2000, 36, 62–68.
5. Rivas AL et al. Inheritance of renal amyloidosis in Chinese shar pei dogs. Journal of

Heredity, 1993, 84, 6, 438–442.

6. Yamasaki K et al. NLRP3/Cryopyrin is necessary for Interleukin-1b (IL-1b) release in response to hyaluronan, an endogenous trigger in inflammation in response to injury. J Biol Chem, 2009, 284, 19, 12762–12771.
7. Zanna G et al. Cutaneous mucinosis in shar pei dogs is due to hyaluronic acid deposition and is associated with high levels of hyaluronic acid in serum. Vet Dermatol, 2008, 19, 314–318.

***MIA OLSSON**, molekylärbilog, doktorand, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet, BMC, Box 582, 751 23 Uppsala.

ÅKE HEDHAMMAR, leg veterinär, VMD, professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

Nominera kandidater

till förtroendeposter senast 1 juli



Veterinärförbundets medlemmar direktväljer vice ordförande och tre övriga ledamöter i förbundsstyrelsen, vice ordförande i SVS samt ledamöter och ersättare i fullmäktige. Valet sker under hösten men kandidater till posterna ska nomineras senast den 1 juli.



Nominering – hur gör man?

- Valet 2012 avser:
 - Vice ordförande och tre övriga ledamöter i förbundsstyrelsen
 - vice ordförande i SVS
 - Ledamöter samt ersättare i fullmäktige

- Alla förbundsmedlemmar som är röstberättigade kan nominera kandidater till förtroendeposterna och är också valbara. Mandatperioden för samtliga poster är två år med tillträde den 1 januari 2013.

- Nominering ska vara skriftlig (kan även ske via e-post) och innehålla följande uppgifter för att vara giltig:
 - Namn på den nominerade kandidaten, personnummer och alla kontakt- och adressuppgifter.
 - Vilken av ovanstående förtroendeposter som avses.
 - Skriftlig bekräftelse av den som nominerats att

hon/han accepterar att kandidera till den aktuella posten för den gällande mandatperioden.

- Kontaktadresser till den person som står bakom nomineringen.

Det finns en särskild nomineringsblankett på veterinärförbundets hemsida www.svf.se, Förbundet/Blanketter/Övriga blanketter. Den går även att beställa via e-post, office@svf.se, alt. ring kansliet, 08-545 558 20.

- Nuvarande innehavare av posterna som valet avser kan naturligtvis nomineras för omval om de accepterar det.
- Samtliga ledamöter i förbundsstyrelse respektive SVS kollegium finns publicerade i varje nummer av SVT.
- Nomineringen ska vara förbundskansliet tillhanda senast den 1 juli 2012.