

## FORSKNING

TEXT: Eliza Kajanus FOTO: Eliza Kajanus & Kerstin Bergvall



# När kroppen går på SPARLÅGA

## – om forskning kring sköldkörtelrubbning hos hund

Autoimmun sköldkörtelrubbning, lymfocytär thyroidit, är en ärftlig hormonsjukdom som drabbar många olika raser. Den leder till sänkt ämnesomsättning och kan inte botas. Nu har forskare vid SLU hittat gener som påverkar sjukdomens uppkomst. Forskningen stöds av Agria Djurförsäkrings och SKKs Forskningsfond för sällskapsdjur.

Nedsatt sköldkörtelfunktion är en vanlig sjukdom hos oss människor, men precis som många andra av våra folksjukdomar drabbar den även hund. Symptomen är likartade – trötthet, håravfall, viktökning och nedsatt könsfunktion, för att nämna några typiska sjukdomstecken.

Även orsaken är densamma: en felreaktion från immunförsvaret som gör att kroppen

uppfattar den egna sköldkörtelvävnaden som en fiende och bryter ner den med hjälp av antikroppar. Effekten blir att ämnesomsättningen sänks och många av kroppens funktioner går ner på sparlåga: patienten utvecklar hypotyreoos.

### Drabbar många raser

Det veterinärmedicinska namnet på

sköldkörtelrubbning är lymfocytär thyroidit (LT). LT förekommer hos många olika raser och utgör den vanligaste ämnesomsättningsjukdomen hos hund. Riesenschnauzer och hovawart tillhör högriskraserna, men även golden retriever, polski owczarek nizinny (PON), boxer, welsch springer spaniel, dobermann, rhodesian ridgeback och perro de agua espanol drabbas,

*Symptomen på lymfocytär thyroidit, som trötthet, håglöshet och viktökning, smyger sig på långsamt och kan lätt förväxlas med vanliga ålderstecken. Hunden på bilden har inget samband med artikeln. Foto: Eliza Kajanus*

för att nämna några andra raser.

1995 startades det första svenska forskningsprojektet kring sjukdomen. Initiativtagare var Åke Hedhammar och Lennart Swenson, forskare vid Institutionen för kliniska vetenskaper respektive Husdjursgenetik vid Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU).

Katarina Sundberg är husdjursagronom

vid SLU och har arbetat med de tre studier som hittills genomförts inom projektet. I juni 2012 lade hon fram sin doktorsavhandling om sjukdomen.

– Vår forskning syftar till att identifiera både genetiska och miljömässiga faktorer som påverkar utvecklingen av autoimmun sköldkörtelrubbning, berättar hon.

– Ytterligare ett mål är att hundforskningen även ska vara till nytta för förståelsen av motsvarande sjukdom hos människan, Hashimotos thyroidit. Därför stöds projektet inte bara av Agrias och SKKs Forskningsfond för sällskapsdjur, utan även av bland annat det statliga forskningsrådet Formas och EU-projektet LUPA.

### Unga hundar kan vara sjuka

Hittills har sköldkörtelforskarna samlat in runt 1 000 blodprover från hundar av flera olika raser. I fokus för intresset står riesenschnauzer och hovawart.

Den första studien som Katarina och hennes kollegor genomförde syftade till att kartlägga hur vanlig nedsatt sköldkörtelfunktion är i dessa raser. För att få en bred bild av förekomsten studerade de två årskullar per ras, tre-fyra år gamla (födda 1995) respektive sex-sju år (födda 1992). Totalt deltog 236 riesenschnauzer och 95 hovawart i studien.

Knappt någon av de yngre hundarna i studien hade utvecklat några symptom. Däremot visade undersökningen att mer än var tionde hund i den unga gruppen (båda raser) hade blodvärden som indikerade en påverkan på sköldkörteln – trots att inget ännu märktes ”på ytan”:

– LT är en sjukdom som utvecklas långsamt. Den är påvisbar i blodet lång tid, ibland flera år, innan symptomen blir synliga, förklarar Katarina Sundberg. En till synes frisk hund kan därför befinna sig i någon av sjukdomens tidigare faser, trots att ägaren ännu inte märkt det!

Totalt visade 16 procent av riesenschnauzerna och 13 procent av hovawartarna blodvärden som indikerade påbörjad eller långt gående sköldkörtelrubbning. Studien visade ingen skillnad mellan könen – till skillnad från människan, där nio av tio som får Hashimotos sjukdom är kvinnor.

Att LT blivit så utbredd i högriskraserna förklarar Katarina Sundberg med att sjukdomen är svår att åtgärda med traditionellt avelsarbete. Den märks i allmänhet först när hunden är i medelåldern, runt fem-sex års ålder. Då har många hundar redan gått i avel och hunnit sprida sina arvsanlag vidare.

Men samtidigt poängterar hon att ett sådant blodprov är ”färskvare” och endast visar sköldkörtelns status vid provtillfället och inte kan säga något om framtiden. Därför kan ett nytt prov behövas ta efter en tid, om hunden går i avel igen.

Ett annat skäl till att sjukdomen kunnat breda ut sig är att symptomen lätt förväxlas med vanliga ålderstecken, vilket gör att många hundar aldrig får någon diagnos. Det senare är Katarina Sundbergs egen hund, boxern Moa, ett exempel på. Först när Katarina själv började forska om sjukdomen förstod hon att Moa

troligen lidit av LT. Då hade boxertiken redan varit död i flera år.

### Genetiska orsaker

Precis som de flesta sjukdomar som drabbar vissa raser mer frekvent än andra är lymfocytär thyroidit ärftlig. Ett viktigt mål med sköldkörtelprojektet är därför att identifiera vilka gener som orsakar sjukdomen.

Från forskning på människor vet man att ett visst område i genomet (HLA klass II) har betydelse för benägenheten att utveckla Hashimotos sjukdom. Motsvarande genområde hos hunden kallas för DLA klass II och har kunnat kopplas till andra autoimmuna sjukdomar hos hund, bland andra SLE och klosjukdomen SLO (se Hundsport Special 4/2011).

För att se om DLA klass II-generna utgör en riskfaktor även för LT gjorde forskarna en så kallade kandidatgenstudie bland 142 riesenschnauzrar, såväl friska som sjuka. Studien leddes av Maria Wilbe, doktorand vid institutionen för husdjursgenetik vid SLU och kollega till Katarina Sundberg.

Det visade sig att det fanns klara genetiska skillnader mellan de sjuka och friska hundarna. En specifik genvariant förekom hos 18 procent av de sjuka riesenschnauzerna – mot bara tre procent av de friska.

– Hundarna som har riskgenen tycks ha någon störning i immunsystemets förmåga att skilja kroppsegna ämnen från kroppsfrämmande, säger Katarina Sundberg.

### Flera gener inblandade

Maria Wilbe och Katarina Sundberg fann också gener som verkade skydda mot sjukdomen hos riesenschnauzer. Precis som riskgenen förekom de skyddande generna



*Diagnosen lymfocytär thyroidit ställs med hjälp av blodprov, men svaren är inte alltid lätta att tolka. Värdena varierar beroende på var i sjukdomsprocessen hunden befinner sig. Foto: Eliza Kajanus*

dock i båda hundgrupperna – såväl friska som sjuka. Det tyder på att DLA inte ensamt orsakar LT. Även andra gener är inblandade i sjukdomsutvecklingen.

I nästa steg genomförde Katarina och hennes kollegor därför en så kallad helgenomstudie, där hela arvsmassan hos 122 riesenschnauzrar "damsögs" på jakt efter ytterligare genetiska skillnader mellan friska och sjuka hundar.

– Hos riesenschnauzer har vi hittat signifikanta skillnader på två kromosomer till, utöver mutationen i DLA. Även här rör det sig om gener som vi tror har med immunförsvaret att göra, närmare bestämt regleringen av immunsvaret, alltså kroppens förmåga att dämpa immunreaktioner.

Just nu arbetar forskarna med att identifiera den eller de exakta mutationerna som ger uppkomst till sjukdomen. Mot slutet av 2012 tror Katarina att man är i mål när det gäller riesenschnauzer.

Hos hovawart väntar en egen helgenomstudie på 60 hundar, eftersom sjukdomen kan orsakas av olika gener i olika raser.

#### Gentest – inte hundra procentigt

Det övergripande målet för sköldkörtelprojektet är givetvis att minska förekomsten av sjukdomen i de mest drabbade raserna. Under andra hälften av 2013 hoppas Katarina att det finns ett gentest för sjukdomen. Några hundra procentigt säkra svar ska man dock inte hoppas att ett sådant test kan ge, betonar hon.

– Ett gentest för en komplex sjukdom som LT kommer bara utgöra en bedömning av den risk hunden löper att utveckla sjukdomen. Det kommer att ge ett bättre underlag för

avelsurval än de blodprov vi har idag, men uppfödarna kommer fortfarande att ställas inför svåra beslut!

I väntan på ett kommande gentest är Katarina Sundbergs råd att alla avelshundar i högriskraser blodprovstestas för tyroxin (fritt T4), TSH och sköldkörtelantikroppar (TgAA).

– Men det gäller att komma ihåg att sköldkörtelstatusen vid ett blodprov är "färskvärd". Det visar endast sköldkörtelns status vid provtagningsstillfället och inte kan säga något om framtiden. Hunden kan fortfarande bli sjuk senare! Därför kan ett nytt prov behövas ta efter en tid, om hunden går i avel igen.

#### Jod en riskfaktor

Precis som vid andra autoimmuna sjukdomar tros miljöfaktorer också ha betydelse för uppkomsten av LT. Utländska experimentella studier på hund har visat att alltför högt intag av jod kan ha betydelse för LT. Även från människan är det känt att intaget av jod utgör en riskfaktor för sköldkörtelrubbingar.

– Jodhalten i hundfoder varierar och anges sällan på förpackningen. Vill man vara på säkra sidan, undvik fodertillskott av algtyp, som har hög jodhalt, råder Katarina Sundberg. Har hunden ärflig benägenhet utveckla LT kan extra jodtillskott bli den faktor som triggar igång sjukdomen.

Förekomsten av andra autoimmuna sjukdomar, till exempel typ 1-diabetes och reumatism, är en annan välkänd riskfaktor för Hashimoto hos människan. Hos hund har sådana samband hittills inte visats.

Hormonmätningar anses också kunna trigga igång autoimmuna sjukdomar hos människan. Hos gravida kvinnor är sköldkörtelrubbingar efter förlösningen (post partum-thyroidit) relativt vanliga, men detta har inte undersökts hos hund.

– När vi identifierat den genetiska bakgrunden till LT kommer vi mer riktat kunna söka efter andra faktorer som samverkar med generna, sammanfattar Åke Hedhammar.

#### Fler studier väntar

När generna väl är identifierade återstår den kanske viktigaste frågan: vad mutationerna egentligen har för effekt i kroppen – vad de gör med de proteiner generna kodar för.

För att sätta fingret på detta krävs undersökningar av sköldkörtelvävnad, så kallade funktionsstudier.

– I vävnadsstudierna tittar vi på hur cellens och kroppens funktioner påverkas om hunden bär på den genetiska förändringen, berättar Katarina. I förlängningen kan dessa insikter leda fram till metoder för att ställa säkrare diagnoser och användningen av "smartare" mediciner som gör att sjukdomen aldrig utvecklas eller mediciner som bromsar eller helt stoppar sjukdomsförloppet.

Om fem år hoppas hon att antalet drabbade hundar i de två högriskraserna minskat och att forskarna kommit en bit även med andra raser som får lymfocytär thyroidit.

– Drömmen är att vi då även börjat applicera kunskaperna från hunden på människan. Visar det sig att de gener som orsakar LT hos hund också kan förklara Hashimotos sjukdom kan det betyda mycket även för människans hälsa.

Det allra viktigaste är enligt Åke Hedhammar att forskningen genererar nya insikter i samspelet mellan gener och miljöfaktorer. Det kan ge en ökad förståelse för mekanismerna bakom autoimmuna sjukdomar i allmänhet:

– Där kan hundforskningen bidra till allmänbiologisk kunskap som är till nytta både för människan och för hunden.

Fotnot: En längre artikel om sköldkörtelforskningen publicerades i SKKs uppfödartidning Hundsport Special 2/2012.



1. New foundlandshund som egentligen är svart, men på grund av hypotyreoos har pälsen blivit torr, livlös, spröd och brunaktig på nacke och bål. På denna bild syns det också på kroppshållningen att hunden är håglös och trött. Foto: Kerstin Bergvall. 2. Boxer med myxödem i ansiktet på grund av hypotyreoos. Huden är svullen i ansiktet, så att vecken som denna boxer normalt har, har blivit mycket tjockare och mer framträdande. Foto: Kerstin Bergvall. 3. Welsh springer spaniel med hårlöshet på nosryggen på grund av hypotyreoos. Huden helt normal och obesvärad, den har bara ingen päls. Pälsen på huvudet är för övrigt helt normal. Vid behandling återfår hunden normal behåring, men det kan ta några månader. Foto: Kerstin Bergvall. 4. Dandie dinmont terrier med symmetrisk hårlöshet på nacke/hals och bål. Pälsen på huvud och ben är helt normal. Huden känns ofta tjockare och svalare på en hund med hypotyreoos. Foto: Kerstin Bergvall.



I juni 2012 doktorerade husdjursagronomen Katarina Sundberg på den autoimmuna sjukdomen lymfocytär thyroidit. I sin forskning har hon fokuserat på riesenschnauzer och hovawart. Foto: Eliza Kajanus

"LT går inte att bota. Däremot är sjukdomen relativt lätt att behandla med dagliga doser syntetiskt sköldkörtelhormon."

#### KÄLLOR

Källor utöver dem som nämns i texten: hunddna.sl.se, Doggy Rapport 4/07, nationalencyklopedin.se, 1177.se (Landstingens sjukvårdsrådgivning), internetmedicin.se, Läkartidningen 3/2012, Hundens sjukdomar av Birgitta Wikström och Josefine Öberg (Ica Bokförlag), "Gender, age and breed pattern of diagnoses for veterinary care in insured dogs in Sweden during 1996". A. Egenvall et al. The Veterinary Record, May 6, 2000, "Review of the literature and an attempt to evaluate intake levels of iodine and selenium in dogs with and without lymphocytic thyroiditis". Janet Johansson, examensarbete, SLU 2011 m fl.

#### PUBLIKATIONER

Publikationer från det svenska sköldkörtelprojektet (t o m juni 2012):

- > Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. K. Ferm (nu Sundberg) et al. Journal of Small Animal Practice, vol 50, April 2009.
- > Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant schnauzers depends on DLA class II genotype. M. Wilbe, K. Sundberg et al. Tissue Antigens 75, 2010.
- > Unravelling the genetics of lymphocytic thyroiditis using the dog as a model. Katarina Sundberg. Doktorsavhandling, SLU, 2012



Vill du bidra till forskningen? Sköldkörtelprojektet söker fler hundar som kan bidra med blodprov eller vävnad. Framför allt behövs sköldkörteln och andra vävnader som tas ut i samband med avlivning från hundar med säkert fastställd sköldkörtelrubbing, i detta skede främst från de aktuella raserna.

Kontakta Susanne Gustafsson, Hundbiobanken, 018-67 20 12, susanne.gustafsson@slu.se.

#### LITEN SKÖLDKÖRTELORDLISTA:

**Autoimmun sjukdom** – sjukdom där immunförsvaret angriper den egna kroppen

**LT (lymfocytär thyroidit)** – autoimmun sköldkörtelrubbing hos hund

**Hashimotos sjukdom** – autoimmun sjukdom hos människan, som liknar LT

**Hypotyreos (alt. hypotyroidism)** – tillstånd när ämnesomsättningen är sänkt på grund av låga nivåer av sköldkörtelhormoner

**Tyroxin (T4)** – hormon som produceras i sköldkörteln och som styr ämnesomsättningen

**TSH** – hormon från hypofysen i hjärnan som styr sköldkörteln

**TgAA** – antikroppar mot den egna sköldkörtelvävnaden



Hovawart tillhör en av högriskraserna för nedsatt sköldkörtelfunktion – hunden på bilden har inget samband med artikeln. Ett viktigt budskap från forskningen är att även till synes helt friska, unga hundar kan ha sjukdomen, men att symptomen kommer först senare i livet. Foto Eliza Kajanus.

#### FAKTA

##### Sköldkörteln styr ämnesomsättningen

Sköldkörteln (tyroidea) är ett litet organ på halsens framsida, beläget strax under struphuvudet. Den har stor betydelse för ämnesomsättningen. Sköldkörtelns funktion är att bilda hormonerna tyroxin (T4) och tyronin (T3), som bland annat påverkar tillväxt, värmereglering, fettförbränning, hjärtfrekvens, könsfunktionerna, nervsystemets utveckling med mera.

Sköldkörtelns aktivitet styrs av hypofysen i hjärnan. Hypofysens hormon, TSH (tyroideastimulerande hormon), signalerar till sköldkörteln att öka eller minska sin produktion av T4 och T3, beroende på halten av dessa hormoner i blodet.

Vid autoimmun sköldkörtelrubbing ställs diagnosen utifrån nivåerna av T4 och TSH liksom förekomsten av sköldkörtelantikroppar (TgAA) i blodet. Värdena varierar beroende på vilken fas hunden i sjukdomsutvecklingen hunden befinner sig i.

Fakta: Katarina Sundberg, dr i molekylärgenetik, leg vet Kerstin Bergvall m fl

## Det här är sköldkörtelrubbing

**Sköldkörtelrubbing, lymfocytär thyroidit (LT)**, är en autoimmun sjukdom som innebär att hundens immunsystem bryter ner den egna sköldkörtelvävnaden. Sjukdomen leder till att sköldkörteln inte längre kan producera tillräcklig mängd sköldkörtelhormon, tyroxin (T4) och tyronin (T3). Följden blir att ämnesomsättningen sänks och hunden utvecklar hypotyreos (även kallad hypotyroidism).

**Symptom:** De första tecknen på att sköldkörtelns funktion är nedsatt kommer oftast först när hunden är fem-sex år gammal. Symptomen smyger sig på långsamt och kan lätt förväxlas med vanligt åldrande. Trötthet och orkeslöshet är typiska tecken. Hunden kan också öka i vikt trots att den inte äter mer än tidigare.

Andra frekventa symptom är sänkt hjärtfrekvens och att hunden blir frusen. Med tiden uppträder förändringar i hud och päls. Härremmen blir torr och glanslös och lossar lätt så att hårlösa områden kan uppstå. Huden kan kännas kall och förtjockad med mörkare hudpartier (ovanligt). Hunden kan också få sekundära hudinfektioner.



För mycket jod i maten kan eventuellt vara en riskfaktor för lymfocytär thyroidit, men jodhalten i hundfoder anges inte alltid. Däremot bör man, åtminstone om man har en hund av högriskras, undvika fodertillskott av algtyp, som har hög jodhalt, råder sköldkörtelforskaren Katarina Sundberg. Foto: Eliza Kajanus

Ytterligare ett typiskt sjukdomstecken är nedsatt fertilitet, förändrat löpmönster och "tysta" löp, där tiken som löper utan att blöda eller blöder så lite att knappt märks.

Symptomen kan variera mellan olika raser. **Diagnos:** Diagnosen ställs genom att man tar blodprov för att mäta nivån av hormonerna tyroxin (T4) och TSH samt förekomst av antikroppar riktade mot thyroglobulin, ett ämne som tillverkas i sköldkörteln (TgAA). Att enbart mäta T4-värdet räcker inte, eftersom detta kan vara sänkt även vid andra sjukdomar, bland annat infektioner. Värdena säger enbart något om sköldkörtelstatusen vid provtagningstillfället. En hund med normala blodvärden kan fortfarande bli sjuk senare. **Behandling:** LT går inte att bota. Däremot är sjukdomen relativt lätt att behandla med dagliga doser syntetiskt sköldkörtelhormon. För att ställa in hunden på rätt dos krävs ibland flera blodprovstagningar hos veterinären. Efter några månaders behandling går symptomen vanligen tillbaka helt. Biverkningar av medicineringen är sällsynta.

Behandlingen är livslång och kräver årliga återbesök hos veterinären för kontroll av

medicindosen. Kostnaden för att behandla en medelstor hund från cirka fyra års ålder och livet ut är cirka 10 000 kronor. Blodprovstagningarna kan kosta ungefär lika mycket till.

**Prognos:** Om hunden får medicin kan den leva ett fullgott och normalt långt liv trots sin sjukdom.

**Övrigt:** Den som vill tävla med en hund som behandlas för sköldkörtelrubbing måste ansöka om dispens från det nationella dopingreglementet för hund. För vissa hundsporter ges ingen dispens för hormonbehandlingar.



Lymfocytär thyroidit är påvisbar i blodet långt innan symptomen blir synliga. En till synes frisk hund kan alltså mycket väl ha sjukdomen, trots att ägaren inte vet om det. Sjukdomen drabbar ett stort antal olika raser. Hunden på bilden har inget samband med artikeln. Foto: Eliza Kajanus