



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Muskuloskeletala och neuromuskulära yttringar vid hypotyreos hos hund

-En litteraturstudie om förekomst av smärta i
rörelseapparaten hos hypotyreoida hundar

Greta Eklund

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:15

Muskuloskeletala och neuromuskulära yttringar vid hypotyreos hos hund

Musculoskeletal and neuromuscular manifestations in hypothyroid dogs

Greta Eklund

Handledare: Jeanette Hanson, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:15

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Hypotyreos, myalgi, artralgi, myopati, neuropati, neuromyopati

Key words: Hypothyroidism, myalgia, arthralgia, myopathy, neuropathy, neuromyopathy

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	7
SUMMARY	8
INLEDNING	9
MATERIAL OCH METODER	9
LITTERATURÖVERSIKT	10
Tyreoidas anatomi och fysiologi.....	10
Hypotyreoos.....	Fel! Bokmärket är inte definierat.
<i>Olika former av hypotyreoos</i>	11
<i>Kliniska sjukdomstecken vid hypotyreoos</i>	11
<i>Diagnos och behandling</i>	12
Smärta vid hypotyreoos	12
<i>Neuromuskulär smärta</i>	14
Patogenes.....	14
<i>Muskuloskeletal smärta</i>	15
Patogenes.....	15
<i>Led- och skeletal smärta</i>	16
Patogenes.....	16
Diskussion	16
Referenser.....	19

SAMMANFATTNING

De tyreoida hormonerna T3 och T4 spelar en stor roll i de flesta av kroppens vävnader. De ökar metabolismen i alla celler och är viktiga för gonadernas utveckling. På cellulär nivå aktiverar de tyreoida hormonerna transkriptionen av många gener. Sköldkörtelinsufficiens kan således få stora konsekvenser för många processer i kroppen. Det finns många klassiska sjukdomstecken vid hypotyreos till exempel alopeci, viktuppgång, trötthet, svaghet och intolerans mot fysisk aktivitet.

Hypotyreoida patienter på humansidan beskriver ofta en värk i leder och muskler. Studier har visat på att samtidig förekomst av myopati och polyneuropati samt neuromyopati är vanligt i samband med hypotyreos. Ett kliniskt fynd vid exempelvis myopati kan vara förhöjda värden av muskelnedbrytande enzymer som kreatinkinase och kreatinfosfokinase samt en remodelering av muskelfibrer och muskelatrofi. Perifer neuropati visar onormala utslag vid elektromyografi och kan också leda till muskelatrofi om nervsignalerna till muskeln minskar.

Muskuloskeletal och neuromuskulär smärta hos hund nämns mycket sällan i litteraturen och hypotyreoida hundar uppvisar ofta de mer vanligt förekommande sjukdomstecknen. Dock beskrivs myopati och neuropati ibland och de fall som beskrivs har liknande biokemisk karaktär som hos människa. Det är dock mycket svårt att avgöra omfattningen av smärta i rörelseapparaten i samband med hypotyreos eftersom det beskrivs så sällan, och vi saknar idag säkra metoder för att objektivt kunna kvantifiera smärta hos hund vilket gör att dessa tillstånd kan vara underrapporterade. I den här litteraturstudien har sökningen fokuserats på de fall där smärta nämns eller hundar uppvisat kliniska sjukdomstecken som skulle kunna vara smärtrelaterade. Det är relevant med fler studier inom detta område eftersom det i praktiken innebär att smärta kan vara ett tecken på hypotyreos, och att man därför bör ha endokrinologiska differentialdiagnoser i åtanke när dessa hundar utreds.

SUMMARY

Thyroid hormones play an important role in most body tissues. They increase metabolic rate in all cells and are of importance for the development of the gonads. On the cellular level, thyroid hormones regulate transcription of many genes. Thyroid insufficiency may therefore cause great consequences for many processes in the body. There are classical clinical signs of hypothyroidism such as alopecia, weight gaining, lethargy, weakness and exercise intolerance.

In humans, hypothyroid patients do often complain over painful muscles and joints. Concurrent diseases such as myopathies, polyneuropathies and neuropathies are common. Myopathy is associated with increased values of muscle enzymes (e.g., creatine kinase and creatine phosphokinase), muscle fiber remodeling and muscle atrophy. Peripheral neuropathy may contribute to muscle atrophy, and is characterized by abnormal electromyographic recordings.

The aim of this study was to review the literature for information on hypothyroid-associated pain from the locomotor apparatus, as it may be an important differential diagnose to orthopedic and neurologic conditions. Musculoskeletal and neuromuscular pain in hypothyroid dogs are rarely described in the literature. However, myopathies and neuropathies are sometimes mentioned and have similar biochemical characteristics in dogs as in humans. From the resources, it is difficult to estimate the true occurrence of pain from the locomotor apparatus in hypothyroid dogs. Because pain has been difficult to objectively quantify, and hypothyroid dogs may present with other, more prominent clinical features, myopathies and neuropathies may be an underreported condition.

INLEDNING

Hypotyreos (sköldkörtelinsufficiens) är den vanligaste endokrina sjukdomen hos hund (Sjaastad *et al.*, 2010). Tyreoideahormoner (T3 och T4) verkar i kroppens alla celler, vilket medför många olika kliniska yttringar vid insufficiens. De mest väldokumenterade sjukdomstecknen på hypotyreos är metaboliska tecken som trötthet, övervikt, intolerans mot fysisk aktivitet och intolerans mot kyla (Dixon *et al.*, 1999; Panciera, 2001; Scott-Moncrieff, 2007). Även dermatologiska tecken som alopeci, försämrad pälskvalitet, hyperpigmentering, pyodermi och seborré finns väldokumenterat (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Hypotyreos hos människa yttrar sig vanligen i metabola och kardiovaskulära symptom, men även smärta och besvär i muskler och leder beskrivs ofta av patienter i samband med hypotyreos (Monzani *et al.*, 1999; Duyff *et al.*, 2000; Cakir *et al.*, 2003; Papi *et al.*, 2014). Myopatier hos hund i samband med hypotyreos är sällan beskrivet men redan i tidiga studier på hund finns muskuloskeletal och neuromuskulär påverkan vid hypotyreos dokumenterat (Bush, 1969; Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Syftet med denna litteraturstudie är att kort beskriva muskuloskeletal och neuromuskulär påverkan på hund vid hypotyreos och undersöka hur vanligt förekommande detta kan vara jämföra detta med vad som beskrivs hos människor med hypotyreos.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen till denna studie genomfördes på databaserna Web of Science, PubMed och Google Scholar. Sökorden som använts i grundsökningen är bland annat (hypothyroidism OR hypothyreos OR hypothyroid) AND (dog OR dogs OR canine) AND (pain OR lameness OR painful). Sökningarna har utökats med sökord som (muscle OR musculoskeletal OR myopathy) AND (joint OR skeletal OR orthopedic) AND (neuropathy OR neuromuscular). Dessa sökord har kombinerats på olika sätt för att både få fram artiklar om humanfall och fall på hundar. Referenser från flera artiklar har också använts som källor i den här litteraturstudien.

LITTERATURÖVERSIKT

Tyreoidas anatomi och fysiologi

Tyreoida (sköldkörteln) är lokaliserad vid trakea lateralt om larynx. Thyreoida består av kolloidfyllda folliklar omgivna av follikulära celler. Syntetiseringen av thyreoida hormoner tyroxin (T4) och trijodtyronin (T3) sker i kolloiden med hjälp av de follikulära cellerna. Det finns även C-celler i bindväven mellan folliklarna, vilka syntetiserar kalciumreglerande hormon, som har en helt egen reglering och omfattas inte av detta arbetet (Sjaastad *et al.*, 2010).

Hormonerna T4 och T3 syntetiseras från joderat tyrosin. Jod är en viktig beståndsdel i syntesen av thyreoidahormoner och T4 och T3 innehåller 4 respektive 3 jodatomer. Syntetisering av hormonerna i sköldkörteln är också den enda kända funktionen av jod i kroppen. Utsöndringen av hormonerna styrs centralt från hypotalamus och hypofysen. Thyreotropinfrisättande hormon (TRH) stimulerar adenohipofysens syntes och utsöndring av thyreoidastimulerande hormon (TSH), vilket i sin tur stimulerar bildandet av de thyreoidahormonerna i sköldkörteln (Sjaastad *et al.*, 2010).

Av de hormoner som utsöndras från thyreoida består 90 % av T4. Den fria fraktionen som inte är bunden till transportproteiner utgör endast 0,03 % av den totala mängden T4 i plasma och 0,3 % av T3, och det är bara den fria fraktionen hormon som är fysiologiskt aktiv. T4 metaboliseras i de flesta vävnader genom att dejoderas till den mer potenta T3 eller en inaktiv form av T3. Omvandlingen av T4 till T3 regleras av det kroppsegna behovet av T3. De obundna hormonerna är lipofila och kan diffundera genom cellmembran. Det är främst den mer potenta T3 som styr de biologiska processerna genom att binda till nukleära receptorer på DNA och aktivera transkription. Sköldkörtelhormonerna regleras genom negativ återkoppling av T3 och T4 på de TSH respektive TRH utsöndrande cellerna i adenohipofysen respektive hypothalamus (Sjaastad *et al.*, 2010).

Effekterna av thyreoida hormoner i kroppen är många och spelar en viktig roll i kroppens alla celler. De ökar metabolismen i de flesta av kroppens vävnader och ökar således både syreförbrukning och värmeproduktion. De är också viktiga för tillväxt, normal utveckling och funktion av nervsystemet och gonadernas funktion. På cellulär nivå aktiverar de thyreoida hormonerna transkriptionen av många gener och ökar syntetiseringen av strukturella proteiner, enzymer och transportproteiner. Thyreoidahormoner ökar också receptorer för adrenalin och noradrenalin vilket ger ett ökat svar vid sympatikuspåslag (Sjaastad *et al.*, 2010).

Hypothyreos

Vid hypothyreos uppstår brist på thyreoida hormoner i kroppen. Vanligen uppstår hypothyreos av endogena orsaker, men det kan även uppstå iatrogen genom administrering av radioisotoper av jod, andra goitrogener (ämnen som hämmar syntesen av sköldkörtelhormoner) eller kirurgiska ingrepp (Chastain, 1982; Scott-Moncrieff, 2007). Jodbrist kan leda till en onormal utveckling av thyreoida vilket också kan leda till hypothyreos. Prevalensen av hypothyreos hos hund har

beräknats till mellan 0,2 – 0,8 % (Panciera, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Dock har hypotyreos visats vara mer frekvent förekommande hos vissa raser som Golden retriever, Dobermann pinscher och vissa blandrashundar (Scott-Moncrieff, 2007). Hovawart och Riesenschnauzer är ytterligare två raser som uppmärksammas ha en högre frekvens av hypotyreos. Dessa raser har större risk att utveckla en autoimmun sjukdom (lymfocytär tyreoidit) och det verkar finnas en genetisk koppling till detta (Ferm *et al.*, 2009).

Olika former av hypotyreos

Med primär hypotyreos menas att den underliggande orsaken till sköldkörtelns funktionsnedsättning finns i sköldkörteln. Detta är den vanligaste formen av hypotyreos hos hund och beror i regel på en autoimmun process (lymfocytär tyreoidit), vilket sker i ca 50% av fallen (Panciera, 1990). I de fall en helt eller delvis bindvävsinfiltrerad och omvandlad sköldkörtel hittas brukar diagnosen idiopatisk follikulär atrofi ställas. Troligtvis är detta ett slutskede vid en immunmedierad process (Chastain, 1982).

Med sekundär hypotyreos menas att den underliggande orsaken till sköldkörtelns funktionsnedsättning finns i hypofysen. Det är ovanligt hos hund, men finns beskrivet hos riesenschnauzer där det orsakat dvärgväxt (Greco *et al.*, 1991). Sekundär hypotyreos kan uppstå vid minskad syntes av TSH på grund av tex tumörer eller andra sjukdomar som drabbar hypofysen. Kongenital hypotyreos beror oftast på en missbildning i hypofysen och orsakar således sekundär hypotyreos (Scott-Moncrieff, 2007).

Tertiär hypotyreos uppstår vid brist på TRH från hypotalamus och kan även denna uppstå vid tumörer eller andra sjukdomar som drabbar hypotalamus. Detta är mycket ovanligt och har endast dokumenterats med säkerhet en gång på hund (Shiel *et al.*, 2007).

Kliniska sjukdomstecken vid hypotyreos

Eftersom tyreoida hormoner verkar i hela kroppen blir de fysiologiska följderna omfattande vid hypotyreos, och det finns många kliniska tecken associerat till hypotyreos. De mest klassiska kliniska sjukdomstecknen är metabol påverkan vilka inkluderar viktuppgång, trötthet, svaghet samt intolerans mot fysisk aktivitet och kyla. Även dermatologiska tecken som alopeci, dålig pälskvalité, torr och flagnande hud, hyperpigmentering, seborré och pyodermi ses ofta vid hypotyreos (Scott-Moncrieff, 2007).

Bland de mindre vanliga kliniska sjukdomstecknen har neurologiska tecken, diarré, oregelbunden östrus, megaesofagus, larynxparalys, ögonsjukdomar och cirkulatorisk påverkan dokumenterats (Mooney, 2011). Dessa tecken kan vara mer subtila och förekomma enskilt eller i kombination med eller utan de andra mer vanliga kliniska tecknen. Vanligast är det att hypotyreoida hundar uppvisar flera kliniska tecken (Panciera, 1994), men det händer att djurägare söker vård enbart på grund av någon mer ovanlig yttring (R. Platt, 2002).

På grund av den breda sjukdomsbilden kan det vara svårt att veta vilka hundar som bör utredas för hypotyreos. På humansidan beskriver hypotyreoida patienter ofta en smärta i leder och muskler vilket också dokumenterats i flera studier (Monzani *et al.*, 1999; Cakir *et al.*, 2003).

Det är också konstaterat att hypotyreoidea hundar kan uppvisa muskuloskeletal smärta (Rossmeisl *et al.*, 2009).

Diagnos och behandling

Hypotyreos kan vara komplicerat att diagnosticera, dels på grund av de ibland ospecifika kliniska yttringarna som gör att det kan vara svårt att veta vilka hundar som bör provtas. Om de tyreoida hormonnivåerna i serum ligger på en låg nivå kan detta tyda på hypotyreos, men kan även ses vid så kallad eutyreoid-sick syndrome där annan sjukdom eller läkemedel inverkar på sköldkörtelhormonkoncentrationen utan att hunden är hypotyreoid (Mooney, 2011). Den fria fraktionen tyreoida hormoner varierar också beroende på ålder och fysisk status (Scott-Moncrieff, 2007).

Diagnosen ställs i regel med hjälp av analys av total T4-koncentration (TT4) och endogen TSH-koncentration. I det klassiska fallet vid primär hypotyreos är TT4-koncentrationen låg och TSH-koncentrationen hög, men det har visats att TSH-koncentrationen minskar med tiden och kan därför vara låg vid provtagningstillfället. Genom att också mäta förekomst av eventuella autoantikroppar mot tyroglobulin kan förekomst av lymfocytär tyreoidit utredas (Espineira *et al.*, 2007).

Det säkraste sättet att mäta tyreoidernas funktion är att mäta hormonnivåerna före och efter stimulering av syntetiskt TSH. Om skillnaden i koncentrationen är obetydlig eller liten kan en tyreoida insufficiens vara förklaringen. Provsvarerna från hormonanalyserna vägs samman med den kliniska bilden som kan inkludera tecknen som alopeci, trötthet, svaghet och viktuppgång. Detta är dock en dyr metod som sällan används vid rutinmässiga provtagningar på klinik (Mooney, 2011).

Behandlingen innebär livslång medicinerings av syntetiskt tyroxin. Hypotyreoidea patienter brukar generellt svara mycket bra på behandling och prognosen anses vara god. Brist på tyreoida hormoner kan som sagt ge många kliniska sjukdomstecken, men trots detta är de inte livsnödvändiga (Scott-Moncrieff, 2007; Sjaastad *et al.*, 2010).

Smärta vid hypotyreos

Data i tabell 1 är hämtade från kliniska fall och retrospektiva studier. Det är fall där det nämnts eller förekommit tecken på smärta, neuromuskulära och muskuloskeletal yttringar samt avvikelser i rörelseapparaten som skulle kunna vara smärtrelaterade. Det kan vara svårt att skilja neuropatier och myopatier eftersom båda kan ge svaghet, försämrad fysik och generell påverkan i rörelseapparaten (Mooney, 2011). Därmed har både neurologiska och muskuloskeletal symptom inkluderats i litteraturstudien.

Referens	n	Nämns smärta?	Antal med smärta	Symptom			Andra fynd			Övriga samtidiga sjukdomar	
				stelhet	svaghet	muskelatrofi	hålla hälsa	Förhöjt kreatinkinas	Elektromyografi		Biopsi
Kaelin et al., 1986	16	nej						3 av 5	Abnorma utslag (4 av 4)		
Indrieri et al., 1987	3	nej		2	1			1	Abnorma utslag (3 av 3)	Atrofi typ 1 och/eller typ 2-fibrer (3 av 3)	
Budsberg et al., 1993	4	ja	4		1		4				
Panciera, 1994	66	nej		14				9 av 51			1 myastenia gravis 1 botulism 1 polyneuropati 1 CSP
Delauche et al., 1998	1	nej		1	1				Abnorma utslag		Nemaline rods
Dixon et al., 1999	50	nej						12 av 34			1 osteoartrit 1 främre korsbandsruptur 1 patellaluxation 1 tarsal ligamentkollaps 1 CSP

Tabell 1. Sammanställning av kliniska fynd och sjukdomstecken i fallrapporter och retrospektiva studier. (CSP = cervikal spondylomyopati)

Neuromuskulär smärta

Neuromuskulära symptom vid hypotyreos är vanligt förekommande hos människa. I en prospektiv kohortstudie undersöktes man om nyligen diagnostiserade hypotyreoida patienter utvecklade neuromuskulära symptom. Av de 45 personer som deltog i studien hade 79 % neuromuskulära besvär, 38 % hade kliniska svaghetsymptom, 42 % utvecklade axonal sensorisk motorneuropati och 29 % hade karpaltunnelsyndrom (Duyff *et al.*, 2000).

De dokumenterade neurologiska fynden hos hypotyreoida hundar inkluderar polyneuropati, fokal neuropati och dysfunktion i centrala nervsystemet (Scott-Moncrieff, 2007). En stor retrospektiv studie dokumenterade kliniska sjukdomstecken från 66 hypotyreoida hundar mellan 1987 och 1992 (Panciera, 1994). Neurologiska symptom noterades hos 19 av 66 hundar (29 %). Bland de neurologiska symptomen hade tre hundar generaliserad neuromuskulär sjukdom.

Smärta i samband med neuromuskulära sjukdomar och hypotyreos har dokumenterats (Budsberg *et al.*, 1993). Fyra hundar med ensidig frambenshåla diagnostiserades med hypotyreos och sekundär generaliserad neuromyopati. De visade vaga tecken på smärta vid palpering över olika områden på frambenen. Ingen av hundarna förutom en hund med alopeci över nosen hade några av de andra klassiska hypotyreoida tecknen. Hundarna svarade bra på tyroxinbehandling och inga andra förklaringar till neuromyopati kunde hittas. Dock poängterades att neuromuskulära sjukdomar kan läka ut självmant och inte nödvändigtvis berodde på tyroxinbehandlingen (Budsberg *et al.*, 1993).

Polyneuropati kan yttra sig på många sätt. Ett visst samband mellan larynxparalys, ansiktsnervparalys och tecken på cerebral påverkan (systemisk påverkan och vestibulär sjukdom) har setts vid hypotyreos. Perifer polyneuropati är väldokumenterat hos hypotyreoida hundar och yttrar sig som generell svaghet, ataxi, paralys och försämrad fysik (Scott-Moncrieff, 2007). Patogenesen vid polyneuropati är okänd men kan vara av metabolisk grund i axonal transport eller dysfunktion i Schwanska celler (Panciera, 2001).

Myastenia gravis har ibland förekommit i samband med hypotyreos (Dixon *et al.*, 1999). Bevisningen för kausalt samband mellan myastenia gravis och hypotyreos är dock tveksam (Dixon *et al.*, 1999), men i de fall där båda sjukdomarna förekommer kan sjukdomstecknen sannolikt förvärras (Scott-Moncrieff, 2007).

Patogenes

Vid diagnostisering kan man med hjälp av elektromyografi (EMG) upptäcka fibrillering och skarpa positiva vågor samt ökad spontan nervaktivitet. Detta uppstår vid exempelvis denervation av muskler på grund av förändringar i natriumjonkanaler, som förändrar nervaktiviteten och ger minskat svar i muskelfibrerna. Denervation i muskelfibrer kan snabbt leda till muskelatrofi (Zachary & MacGavin, 2012). Myastenia gravis som ibland förekommit i samband med hypotyreos (Scott-Moncrieff, 2007) ger liknande kliniska tecken, men beror på en bristande neuromuskulär transmission där den neuromuskulära kontakten är intakt (Zachary & MacGavin, 2012).

Vid en studie visade fyra av fyra hundar onormala EMG-utslag utan kliniska tecken på polyneuropati (Kaelin *et al.*, 1986). Subklinisk polyneuropati kan vara mer frekvent förekommande eftersom dessa hundar inte alltid uppvisar några kliniska sjukdomstecken (Panciera, 2001).

Med EMG har även fördröjda och långsamma nervsignaler uppmätts i samband med hypotyreos. Tyreoida hormoner stimulerar mitokondriefunktion (Na⁺/K⁺-pumpar) och produktion av ATP, vilket följaktligen vid hypotyreos kan leda till minskad nervtransduktion (Budsberg *et al.*, 1993).

Muskuloskeletal smärta

På människa finns det flera studier som visar en relativt hög prevalens av muskuloskeletal symptom. Hos 23 hypotyreoida patienter uppmättes prevalensen av adhesiv kapsulit till 13%, dupuytren's kontraktur (en bindvävssjukdom som förkortar fascian i handflatan och gör den kortare över tid) till 21,7 %, minskad ledrörlighet 8,7 %, trigger finger syndrome (en förträngning i senskidorna som omger böjsenorna i fingrarna och ger ett låsningsfenomen) till 4,3 %, karpaltunnelsyndrom (en förträngning i karpaltunneln vilket leder till stickningar och domningar i fingrarna) till 30,4 % och fibromyalgisyndrom (ett kroniskt smärttillstånd i framförallt muskler och leder) till 8,7 %. Vid samma undersökning hade 10 patienter subklinisk hypotyreos och de muskuloskeletal problemen i gruppen var minskad ledrörlighet (10 %) och fibromyalgisyndrom (20 %) (Cakir *et al.*, 2003). Trots den relativt höga prevalensen är de muskuloskeletal besvären är oftast inte de dominerande symptomen hos hypotyreoida patienter (Cakir *et al.*, 2003).

Påverkan på skelettmuskler i samband med hypotyreos har uppmärksamats så tidigt som 1952 hos hund. Det som beskrivs är muskeldegeneration, svaghet och fysisk intolerans (Bush, 1969).

I en retrospektiv studie på 16 hundar hade 3 av 5 testade hundar höga nivåer av muskelnedbrytande enzymer (Kaelin *et al.*, 1986). Ökade nivåer av CK kan vara tecken på myopati (Aktas *et al.*, 1993).

I en studie hade 14 hundar svaghetsymptom, dock kunde 11 av dessa diagnosticeras med andra sjukdomar som kunde ligga till grund för dessa symptom (Panciera, 1994). I flera fall har muskelsvaghet dokumenterats, och i samband med många av dessa fall har även förhöjda nivåer av CK uppmätts (Indrieri *et al.*, 1987; Panciera, 1994). I studien på människa av Duyff *et al.*, 2000 kunde man dock inte finna någon korrelation mellan muskelsvaghet och förhöjda nivåer CK.

Patogenes

Tyreoida hormoner har stor betydelse för skelettmuskler. Vid brist ser man bland annat minskat mitokondrieinnehåll och minskad aktivitet av citratsyntas (McAllister *et al.*, 1991). I ett kliniskt försök (McAllister *et al.*, 1991) undersöktes muskelfunktion hos råttor med inducerad hypotyreos. De hypotyreoida djuren hade en lägre syreförbrukning och muskelkraft än kontrollgruppen och förhöjda nivåer av kreatinkinaser. Det skedde även remodelering av muskelfibrer med en ökning av typ 1-fibrer och minskning av typ 2-fibrer. Detta fenomen har

även uppmärksammats på människa där man i en tidigare studie (McKeran *et al.*, 1975) visade på typ 2-fiberatrofi i samband med hypotyreos.

Kreatinkinas (CK) och kreatinfosfokinas (CPK) har uppmätts i högre nivåer hos hypotyreoida hundar (Scott-Moncrieff, 2007). Kreatinkinas och CPK är enzymer, som är aktiva i nedbrytning av muskelmassa och kan i förhöjda nivåer tyda på pågående myopatier (Aktas *et al.*, 1993). I en studie var CK i serum högt hos 9 av 51 (18 %) provtagna hundar (Panciera, 1994). I en annan prospektiv studie inducerades hypotyreos på 6 hundar för att undersöka de muskuloskeletala förändringarna över tid (Rossmeisl *et al.*, 2009). Hos samtliga hundar kunde förhöjda nivåer CK uppmätas. Muskelbiopsier visade atrofi av typ 2-fibrer, ökning av typ 1-fibrer och så kallade ”nemaline rod bodies” – trådliknande strukturer i muskelcellerna. Enligt studier har mellan 10 till 50 % av hypotyreoida hundar förhöjda CK som kan tyda på myopati (Panciera, 1990).

Led- och skeletal smärta

Hos människa är ledsmärta ofta beskrivet i samband med hypotyreos (McLean & Podell, 1995; Cakir *et al.*, 2003). En man i 25-årsåldern upplevde smärta i knä och höftled. Inga tecken på inflammation kunde hittas, men en mild demineralisering av högra femurhuvudet upptäcktes vid radiologi, MR och benskanning (McLean & Podell, 1995).

Hos hund nämns ledproblem mycket sällan men ledsvullnad, stelhet och smärta kan vara de kliniska sjukdomstecknen (Panciera, 1990).

I en studie hade 5 hundar muskuloskeletala förändringar (osteoartrit, korsbandsruptur, cervikal spondylomyopati, patellaluxation och ligamentkollaps i tarsalleden). Det var dock inte fastställt i studien att dessa förändringar hade något samband med hypotyreos (Dixon *et al.*, 1999).

Patogenes

TSH stimulerar bildandet av hyaluronsyrarika mukopolysackarider i bindväv och T3 inhiberar bildandet av glukosaminoglukaner (GAGs) (McLean & Podell, 1995). Överskott av GAGs och mukopolysackarider kan dra till sig vattenmolekyler och bilda myxomatösa ödem. Brist på T3 kan därför vara en förklaring till ansamling av dessa hyaluronrika mukopolysackarider i bindväv, leder och subkutis vilket i sin tur kan leda till exempelvis uppsvällda leder och smärta (McLean & Podell, 1995). Myxomatösa ödem förekommer dock oftast i hud, särskilt i ansiktsområdet och ögonlock och bidrar till ett karaktäristiskt ansiktsuttryck (Rössner *et al.*, 1977; Scott-Moncrieff, 2007).

Diskussion

Syftet med denna litteraturstudie var att kort beskriva hypotyreos hos hund och undersöka förekomst av muskuloskeletal och neuromuskulär smärta i muskler hos hund i samband med sjukdomen. I de fall där smärta, eller tecken på smärta, nämns finns det stora likheter med vad som beskrivs hos människa.

På människa är prevalensen av muskuloskeletala besvär hög. I en studie uppmättes andelen hypotyreoida patienter med muskuloskeletala besvär till 79 % (Duyff *et al.*, 2000). Det är ett

uppmärksammat symptom som studerats flertalet gånger (Duyff *et al.*, 2000; Cakir *et al.*, 2003; Reuters *et al.*, 2012). Alltså verkar detta vara ett relativt vanligt förekommande symptom vid hypotyreos hos människor.

Prevalensen av hypotyreos hos hela hundpopulationen har uppmätts till mellan 0,2 % till 0,8 % (Pancieri, 1994; Dixon *et al.*, 1999). Detta är förvisso äldre siffror, men till författarens vetskap finns i dagsläget inga större senare studier på sjukdomsförekomst hos hela hundpopulationen. Jämförelsevis uppmättes prevalensen av human kongenital primär hypotyreos i USA till ca 0,0002 till 0,0004 % (Olney *et al.*, 2010) och i England har förekomst av central hypotyreos hos hypotyreoida patienter uppskattats till 1:1000 (Persani, 2012). Muskuloskeletal påverkan hos hund förekommer och har beskrivits några gånger, men fallen är få, och smärta nämns endast ett fåtal gånger (Budsberg *et al.*, 1993). Muskuloskeletal och neuromuskulär smärta är alltså inte lika väldokumenterat på hund som hos människa.

Det som finns dokumenterat hos hund är neuromuskulär påverkan och myopatier i samband med hypotyreos (Braund, 1986; Delauche *et al.*, 1998; Rossmesl *et al.*, 2009). Hos människa verkar detta kunna orsaka smärta då patienter i ord uttryckt detta (Duyff *et al.*, 2000). Baserat på att nervuppbyggnad och fysiologiska processer är i grunden väldigt lika mellan djur och människor kan man enligt analogiprincipen utgå från att djur kan uppleva smärta i samma situationer och sjukdomstillstånd som vi människor (Bateson, 1991).

Varför är smärta så sällan beskrivet? Det kan bero på att hundar inte kan uttrycka smärta i ord som vi människor. Det kan också bero på att våra metoder för att utvärdera smärta är bristfälliga. Smärtbedömning idag är en subjektiv metod (Crompton, 2010). Det finns metoder som är mer objektiva till exempel objektiva rörelseanalyser (Vilar *et al.*, 2016). Att utföra en sådan skattning är tidskrävande och används ännu inte rutinmässigt vid kliniska undersökningar.

Eftersom det också finns sjukdomstecken som räknas som mer klassiska vid hypotyreos, ter det sig naturligt att man kanske förlitar sig på dem i kombination med hormontester när man diagnostiserar. Det kanske till och med är så att man inte utför en grundlig klinisk undersökning och letar efter ovanligare och dolda kliniska sjukdomstecken om man misstänker hypotyreos. Det kan troligen också fungera åt andra riktingen, det vill säga att hundar med muskuloskeletal sjukdomstecken utreds som ortopediska fall snarare än endokrina. Därmed finns en risk att muskuloskeletal och neuromuskulär smärta i samband med hypotyreos är ett underrapporterat tillstånd.

Felkällor till denna litteraturstudie ligger främst i sökningen. Det finns många fallrapporter rörande hypotyreoida hundar, men det krävs att smärta och synonyma ord finns i rubrik eller nyckelorden för att de ska synas i en sökning som innehåller sökorden. Därför kanske några relevanta fallrapporter inte tagits med. Det fanns också några möjligen relevanta studier och fall som inte kunde läsas på grund av otillgänglighet eller språkförbistringar (Rössner *et al.*, 1977; Neumann, 1997; Cizinauskas *et al.*, 2000; Radu *et al.*, 2016).

Det är ibland en otydlig gräns mellan några sjukdomstecken som nämns, exempelvis trötthet (lethargy) och svaghet (weakness). I denna litteraturstudie har endast svaghet (weakness) betraktats som en muskelpåverkan, eftersom att trötthet kan bero på den allmänt nedsatta

metabolismen vid hypotyreos. Det är dock svårt att veta vad författarna till artiklarna har för definition och skiljekriterium mellan trötthet och svaghet och ibland omnämns bara det ena sjukdomstecknet. Detta gör att många hundar med muskulär påverkan kanske inte fångats upp i denna undersökning.

I en av de större studierna som nämnts (Dixon *et al.*, 1999) bör äldre epidemiologiska data för hypotyreos värderas kritiskt eftersom man använt olika och ibland osäkra metoder för att diagnostisera hypotyreos hos hund. De fallrapporter som tagits med i detta arbete har dock utgått ifrån de kriterier man använder idag när man ställt diagnosen. Detta ökar säkerheten vid ställd diagnos. Dock kan det på grund av att sjukdomstecknen kan variera stort vara svårt att veta vilka hundar som bör utredas för hypotyreos. Detta kan alltså vara en anledning till att möjligen hypotyreoida hundar inte undersökts.

Mycket av den data som redovisas har samlats in vid stora institutioner. Därför finns en risk att referensmaterialet inte symboliserar populationen i stort. Många av de mindre vanliga sjukdomstecknen kan därför förekomma i högre frekvens. Detta poängterar också författarna i flera artiklar som en möjlig bias till undersökningarna (Panciera, 2001; Mooney, 2011).

Eftersom man på humansidan föreslår att hypotyreos bör finnas i åtanke som differentialdiagnos vid svårtolkade led- och muskelsmärter (McLean & Podell, 1995) borde detta även tas i åtanke för hund. Det behövs säkrare metoder för att kunna bedöma smärta hos hund och fler studier som kartlägger förekomsten av muskuloskeletal och neuromuskulär smärta vid hypotyreos hos hund.

Referenser

- Aktas, M., Auguste, D., Lefebvre, H. P., Toutain, P. L. & Braun, J. P. (1993). Creatine kinase in the dog: A review. *Veterinary Research Communications*, 17(5), 353–369.
- Bateson, P. (1991). Assessment of pain in animals. *Animal Behaviour*, 42(5), 827–839.
- Braund, K. G. (1986). Myopathies in dogs and cats: recognizing endogenous causes. *Veterinary Medicine*, 81(9), 803–813.
- Budsberg, S. C., Moore, G. E. & Klappenbach, K. (1993). Thyroxine-responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(11), 1859–1860.
- Bush, B. M. (1969). Thyroid Disease in the Dog—A Review: Part I. *Journal of Small Animal Practice*, 10(2), 95–109.
- Cakir, M., Samanci, N., Balci, N. & Balci, M. K. (2003). Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 59(2), 162–167.
- Chastain, C. (1982). Canine Hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 181(4), 349–353.
- Cizinauskas, S., Bilzer, T., Srenk, P., Pilloud, C., Bley, T. & Jaggy, A. (2000). Hypothyroid-associated gait abnormalities in the dog. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 142(5), 251–256.
- Crompton, S. (2010). Pain assessment and pain scoring models: a review. *The Veterinary Nurse*, 1(1), 22–27.
- Delauche, A. J., Cuddon, P. A., Podell, M., Devoe, K., Powell, H. C. & Shelton, G. D. (1998). Nemaline Rods in Canine Myopathies: 4 Case Reports and Literature Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 424–430.
- Dixon, M., Reid, S. W. J. & Mooney, C. T. (1999). Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*, 145(17), 481–487.
- Duyff, R., Van den Bosch, J., Laman, D., Potter van Loon, B.-J. & Linssen, W. (2000). Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(6), 750–755.
- Espineira, M. M. D., Mol, J. A., Peeters, M. E., Pollak, Y. W. E. A., Iversen, L., van Dijk, J. E., Rijnberk, A. & Kooistra, H. S. (2007). Assessment of Thyroid Function in Dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 25–32.
- Ferm, K., Björnerfeldt, S., Karlsson, Å., Andersson, G., Nachreiner, R. & Hedhammar, Å. (2009). Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(4), 176–179.
- Greco, D. S., Feldman, E. C., Peterson, M. E., Turner, J. L., Hodges, C. M. & Shipman, L. W. (1991). Congenital Hypothyroid Dwarfism in a Family of Giant Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(2), 57–65.
- Indrieri, R., Whalen, L., Cardinet, G. & Holliday, T. (1987). Neuromuscular Abnormalities Associated with Hypothyroidism and Lymphocytic Thyroiditis in 3 Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190(5), 544–548.
- Kaelin, S., Watson, A. D. J. & Church, D. B. (1986). Hypothyroidism in the dog: a retrospective study of sixteen cases. *Journal of Small Animal Practice*, 27(8), 533–539.

- McAllister, R. M., Ogilvie, R. W. & Terjung, R. L. (1991). Functional and metabolic consequences of skeletal muscle remodeling in hypothyroidism. *The American Journal of Physiology*, 260(2 Pt 1), 272–279.
- McKeran, R. O., Slavin, G., Andrews, T. M., Ward, P. & Mair, W. G. (1975). Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. *Journal of Clinical Pathology*, 28(8), 659–663.
- McLean, R. M. & Podell, D. N. (1995). Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 24(4), 282–290.
- Monzani, F., Caraccio, N., Del Guerra, P., Casolaro, A. & Ferrannini, E. (1999). Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 51(2), 237–242.
- Mooney, C. T. (2011). Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(3), 105–114.
- Neumann, S. (1997). Hypothyroidism as a possible cause of lameness in two dogs. *Praktische Tierarzt*, 78(12), 1040.
- Olney, R. S., Grosse, S. D. & Vogt, R. F. (2010). Prevalence of Congenital Hypothyroidism—Current Trends and Future Directions: Workshop Summary. *Pediatrics*, 125(Supplement 2), 31–36.
- Panciera, D. (1990). Canine Hypothyroidism .1. Clinical Findings and Control of Thyroid-Hormone Secretion and Metabolism. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 12(5), 689-
- Panciera, D. L. (1994). Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(5), 761–767.
- Panciera, D. L. (2001). Conditions associated with canine hypothyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 31(5), 935–950.
- Papi, G., Corsello, S. M. & Pontecorvi, A. (2014). Clinical Concepts on Thyroid Emergencies. *Frontiers in Endocrinology* [online], 5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00102/abstract>. [Accessed 2017-03-16].
- Persani, L. (2012). Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3068–3078.
- R. Platt, S. (2002). Neuromuscular complications in endocrine and metabolic disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(1), 125–146 (Neuromuscular Diseases).
- Radu, L., Groppa, L. & Vudu, L. (2016). Musculoskeletal Impairment in Primary Hypothyroidism. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 120(2), 244–51.
- Reuters, V. S., Almeida, C. de P., Teixeira, P. de F. dos S., Vigário, P. dos S., Ferreira, M. M. F., de Castro, C. L. N., Brasil, M. A., da Costa, A. J. L., Buescu, A. & Vaisman, M. (2012). Effects of subclinical hypothyroidism treatment on psychiatric symptoms, muscular complaints, and quality of life. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 56(2), 128–136.
- Rossmesl, J. H., Duncan, R. B., Inzana, K. D., Panciera, D. L. & Shelton, G. D. (2009). Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(7), 879–889.
- Rössner, B., Schambach, H., Görlitz, N. & Schäfer, W. (1977). The paraneuritic syndrome in thyroid diseases. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 32(19), 513–516.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2007). Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and

Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 709–722 (The Thyroid).

Shiel, R. E., Acke, E., Puggioni, A., Cassidy, J. P. & Mooney, C. T. (2007). Tertiary hypothyroidism in a dog. *Irish Veterinary Journal*, 60, 88.

Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN 978-82-91743-07-3.

Vilar, J. M., Cuervo, B., Rubio, M., Sopena, J., Domínguez, J. M., Santana, A. & Carrillo, J. M. (2016). Effect of intraarticular inoculation of mesenchymal stem cells in dogs with hip osteoarthritis by means of objective force platform gait analysis: concordance with numeric subjective scoring scales. *BMC Veterinary Research* [online], 12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055672/>. [Accessed 2017-03-12].

Zachary, J. F. & MacGavin, M. D. (Eds) (2012). *Pathologic basis of veterinary disease*. 5th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Mosby. ISBN 978-0-323-07533-6.