



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Inflammatory bowel disease hos hund: etiologi, patogenes och patologi.**

*Johannes Larsson*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:14

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Inflammatory bowel disease hos hund: etiologi, patogenes och patologi**

Inflammatory bowel disease in dogs: etiology, pathogenesis and pathology

*Johannes Larsson*

**Handledare:**

Karin Olofsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:14  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** inflammatory bowel disease IBD hund etiologi patogenes patologi

**Key words:** inflammatory bowel disease IBD dog canine etiology pathogenesis pathology

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	2
INLEDNING .....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT .....	4
Tarmslemhinnans normala histologi.....	4
Allmänt om IBD .....	4
<i>Symptom</i> .....	4
<i>Olika former av IBD</i> .....	4
Etiologi .....	6
<i>Genetisk predisposition</i> .....	6
<i>Immunsvär</i> .....	6
<i>Permeabilitet i tarmmucosa</i> .....	7
<i>Tarmfloras betydelse</i> .....	7
Patologiska förändringar .....	7
<i>Lesioner</i> .....	7
<i>Cellbild</i> .....	7
Patogenes .....	8
<i>Permeabilitet i tarmmucosa</i> .....	8
<i>Bakteriell infektion</i> .....	9
<i>Mucosal vävnadsskada</i> .....	9
<i>Patogenes för kliniska symptom</i> .....	9
DISKUSSION .....	10
LITTERATURFÖRTECKNING .....	13

## **SAMMANFATTNING**

Inflammatory bowel disease (IBD) är ett samlingsnamn för en grupp av tarmsjukdomar som kännetecknas av kroniska gastrointestinala symptom och inflammation i lamina propria i slemhinnan i tunn- eller tjocktarm. IBD förekommer i flera olika former, som åtskiljs av vilken celltyp som dominerar inflammationen i lamina propria och vilken del av tarmen som är drabbad. De vanligast förekommande formerna hos hund är lymfocytär-plasmacytär enterit, eosinofil enterit, granulomatös enterit och histocytisk ulcerativ colit. Symptomen vid IBD är kräkningar, diarréer, anorexi, viktnedgång och buksmärter. I tarmslemhinnan ses lesioner av olika slag, och ibland villipåverkan i form av atrofi och fusioner. Lamina propria infiltreras av lymfocyter, plasmaceller, neutrofiler och eosinofiler.

Etiologin för IBD är ännu inte fastställd, men rådande teorier innefattar genetisk predisposition, felaktigt immunsvaret och förändrad tarmbakterieflora. Det felaktiga immunsvaret tros bero på att den immunologiska toleransen i tarmslemhinnan mot oskadliga agens i tarmen går förlorad och ett immunsvaret därmed startas mot harmlösa agens. Hundar med IBD har även visat sig ha högre permeabilitet i tarmslemhinnan, vilket gör det lättare för patogener att passera över slemhinnan. Den kommensala tarmbakteriefloran är dessutom förändrad hos hundar med IBD. En specifik patogen vid IBD har inte kunnat isoleras, och mycket talar för att IBD är en multifaktoriell sjukdom, med många områden kvar för forskningen att undersöka i framtiden.

## SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) is the name of a group of intestinal diseases characterized by chronic gastrointestinal symptoms and inflammation in the *lamina propria* of the *mucosa* of the small and large intestine. There are several different types of IBD, distinguished by the predominant type of cell in the inflammatory response in the *lamina propria*, and what part of the intestine that is affected. The most common types of IBD in dogs are lymphocytic-plasmacytic enteritis, eosinophilic enteritis, granulomatous enteritis and histocytic ulcerative colitis. Clinical signs associated with IBD are vomiting, diarrhea, anorexia, weight-loss and abdominal pain. Lesions of different types are seen the intestinal *mucosa*, as well as occasional atrophy and fusion of *villi*. The *lamina propria* is infiltrated by lymphocytes, plasma cells, neutrophils and eosinophils.

The etiology for IBD is unknown, although there are several theories, including genetic predisposition, inappropriate immunologic response and an altered intestine luminal bacterial flora. The inappropriate immunologic response is considered to depend on a loss of immunologic tolerance to the resident bacterial flora of the intestine. This loss of tolerance will cause the immune system to react on agents that are harmless. An increased permeability in the intestinal *mucosa* has been measured in dogs with IBD. This makes it easier for pathogens to cross the mucosal barrier. In addition, the resident bacterial flora of the intestine seems to be changed in dogs with IBD. A specific pathogen associated with IBD has not been isolated. Many theories point towards a multifactorial etiology of IBD, with many issues still to be investigated.

## **INLEDNING**

Inflammatory bowel disease (IBD) är en grupp av kroniska tarmsjukdomar. IBD är ansedd som den vanligaste orsaken till kroniska kräkningar och diarréer hos hund (Hall & German, 2008). IBD drabbar flera djurslag, förutom hund även katt, häst, nötkreatur (Maxie, 2007) och människa (Hall & German, 2008). Hos människa är de dominerande formerna av IBD Crohn's sjukdom och ulcerativ colit (Hall & German, 2008).

I detta arbete ska följande frågor försöka besvaras:

1. Vilken etiologi föreligger IBD hos hund?
2. Vilken är patogenesen för IBD hos hund?
3. Vilka patologiska förändringar ses vid IBD hos hund?

Etiologin och patogenesen för IBD är aktuella och mycket intressanta frågeställningar, då de ännu inte är fullt utredda. Teorierna är många och forskningen är extensiv, men ännu har en fullständig förklaring till sjukdomens orsaker och utveckling inte presenterats. Forskningen kring IBD har nått längre inom humanmedicinen än veterinärmedicinen. Många studier med lyckade resultat inom humanmedicinen har därför senare upprepats inom veterinärmedicinen och även där ofta visat sig ge signifikanta resultat. Skillnader djurslagen emellan förekommer dock (Hall & German, 2008).

Kräkningar och diarréer kan uppkomma av flera olika anledningar (McGavin & Zachary, 2007) vilket gör det intressant att utröna vilka patologiska förändringar som IBD orsakar och huruvida dessa är kopplade till symptomen.

## **MATERIAL OCH METODER**

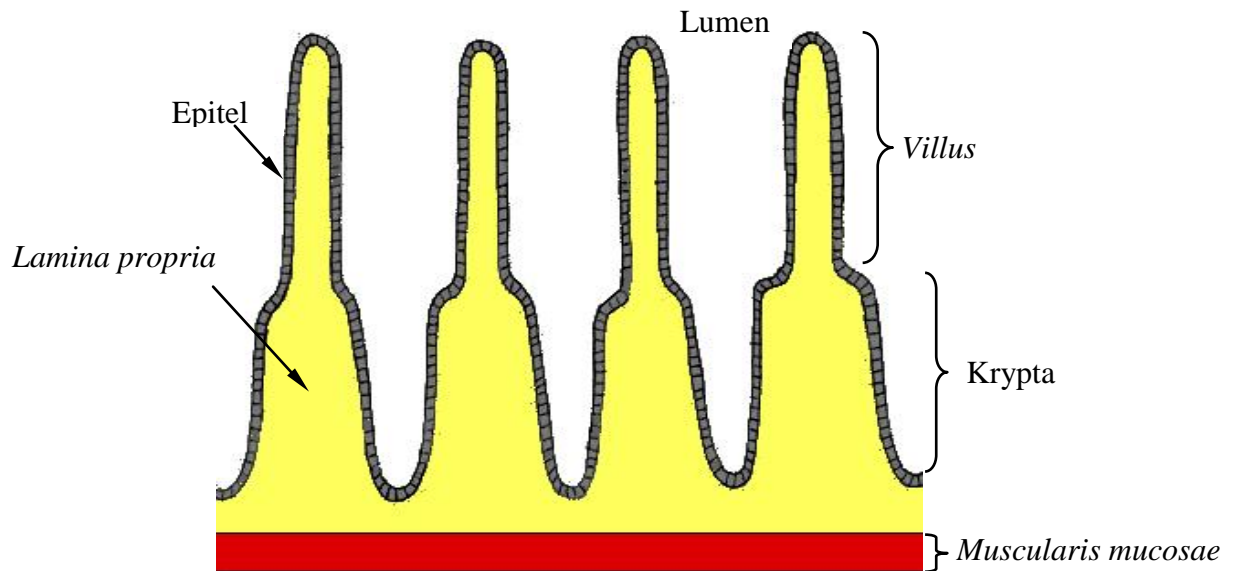
Artikelsökningen till denna litteraturöversikt gjordes i databaserna PubMed och Science Direct. Inledande sökning gjordes med sökbegreppet ((inflammatory bowel disease) OR IBD) AND (canine OR dog). Detta gav i PubMed cirka 300 träffar, varav flera mycket användbara artiklar och review-artiklar. Med hjälp av referenserna från både artiklarna och review-artiklarna kunde ytterligare artiklar hittas. Sökningen fick till slut kompletteras med sökning efter patogenes, patologiska förändringar och tarmslemhinnepermeabilitet.

Flera veterinärmedicinska och medicinska fackböcker användes som referenser för grundläggande fakta om sjukdomen, histologi, patologi och immunologi.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Tarmslemhinnans normala histologi

Tarmens slemhinna består av fyra lager, kallade *mucosa*, *submucosa*, *muscularis* och *serosa*. Mucosan är den del som är närmast lumen (Junqueira & Carneiro, 2003) och den del av tarmslemhinnan som är påverkad vid IBD (Jergens *et al.*, 1992; Hall & German, 2008). Mucosans yta har ytförstorande veck, *villi*, och täcks av epitel. Mellan *villi* finns kryptor innehållande bland annat körtel- och stamceller. Under mucosans epitelskikt finns *lamina propria*, vilken till stor del består av bindväv och innehåller blodkärl, lymfkärl, nervfibrer och glatt muskulatur. Det understa lagret i mucosan är ett muskellager, kallat *muscularis mucosae*.



Figur 1. Tarmmucosa, efter Junqueira och Carneiro (2003).

I *mucosa* och *submucosa* finns lymfoid vävnad kallad gut-associated lymphoid tissue (GALT). GALT består av plasmaceller, makrofager och lymfocyter och utgör tillsammans med IgA tarmslemhinnans huvudsakliga immunförsvar (Junqueira & Carneiro, 2003).

### Allmänt om IBD

IBD är ett samlingsnamn för flertalet tarmsjukdomar som kännetecknas av kroniska gastrointestinala symptom och inflammation i *lamina propria* i tunn- eller tjocktarm (Guilford, 1997). Prevalensen för IBD hos hund är okänd, men Hall och German (2008) hävdar att IBD är ansedd som den vanligaste orsaken till kroniska kräkningar och diarréer. Sjukdomen drabbar främst medelålders och äldre hundar (Jergens, 1992).

### Symptom

Kräkningar, diarréer, anorexi, viktnedgång och buksmärtor är vanliga symptom vid IBD. Hundar med ulcerationer i tarm och magsäck kan även ha blodiga diarréer och kräkningar. Sjukdomen är kronisk, men symptomen kan vara cykliskt avtagande och återkommande. (Jergens, 1992)



## ***Olika former av IBD***

Det finns flera olika former av IBD, vilka klassificeras utifrån vilken typ av inflammation som dominerar den histologiska bilden och vilken del av magtarmkanalen den drabbar (Hall & German, 2008). Hall och German (2008) föreslår nedan redovisad klassificering av IBD. Dock är klassificering av IBD inte helt enkelt, då de olika formerna kan ha flera kliniska och patologiska karaktäristika gemensamt (Guilford, 1997). Nomenklaturen för olika former av IBD skiljer sig därav ibland författare emellan.

### ***Lymfocytär-plasmacytär enterit, LPE***

Lymfocytär-plasmacytär enterit (LPE) är den vanligaste formen av IBD (Jergens, 1992; Hall & German, 2008). LPE definieras som en infiltration av lymfocyter och plasmaceller i tunntarmens *lamina propria*. En variant där tjocktarmen drabbas, kallad lymfocytär-plasmacytär colit (LPC) förekommer också. Huruvida LPC är en egen form av IBD eller associerad med LPE är oklart (Hall & German, 2008). Hos basenjihund förekommer en ärftlig allvarlig form av LPE, kallad immunoproliferativ enteropati (Hall & German, 2008).

### ***Eosinofil enterit, EE***

Den näst vanligaste formen av IBD är eosinofil enterit (EE) (Jergens 1992; Hall & German, 2008). EE drabbar tunntarm, magsäck och tjocktarm och karaktäriseras av en diffus infiltration av inflammatoriska celler där eosinofiler är den mest förekommande celltypen (Hall & German, 2008).

### ***Granulomatös enterit***

Granulomatös enterit är en ovanlig form av IBD hos hund. Granulombildning och makrofaginfiltration kännetecknar den histologiska bilden. (Hall & German, 2008)

### ***Histocytisk ulcerativ colit, HUC***

Histocytisk ulcerativ colit (HUC) är likt granulomatös enterit en ovanlig form av IBD (Hall & German, 2008). HUC karaktäriseras av en diffus inflammation och ulcerationer i tarmslemhinnan (German *et al.*, 2000). Vilken celltyp som dominerar inflammationen vid HUC är inte fullständigt utrett (German *et al.*, 2000).

### ***Protein-losing enteropathy***

Protein-losing enteropathy (PLE) är en enteropati som innefattar proteinförlust via tarmen, och ofta förekommer i samband med IBD. I en studie av Littman *et al.* (2000) med 222 soft coated wheaten terrier med PLE hade 56 % IBD. Huruvida PLE är en orsak till IBD eller en komplikation av det är ej fastställt (Vaden *et al.*, 2000).

PLE har sannolikt en genetisk predisposition, av sin höga förekomst hos soft coated wheaten terrier att döma (Littman *et al.*, 2000). Foderallergi och immundefekt är misstänkta etiologier till PLE (Vaden *et al.*, 2000). Vid PLE hos soft coated wheaten terrier ses ofta även påverkan i njurarna, så kallad protein-losing nephropathy (Littman *et al.*, 2000).

## **Etiologi**

Etiologin för IBD hos hund är ännu inte fullt utredd. Forskningen är dock omfattande och genetiska, immunologiska, mikrobiologiska och dietära orsaker har presenterats som tänkbara etiologier för IBD (Vaden *et al.*, 2000; Locher *et al.*, 2001; Kobayashi *et al.*, 2007; McMahon *et al.*, 2010).

### **Genetisk predisposition**

I Jergens' (1992) studie av 58 hundar diagnostiserade med IBD (som valdes utan hänsyn till ras), visade sig 81 % vara renrasiga, vilket Jergens menar tyder på att det finns genetisk predisposition för IBD. Lymfocytär-plasmacytär enterit är enligt Hall och German (2008) vanligast hos schäfer, shar-pei och norsk lundehund. År 2010 visade Kathrani *et al.* att polymorfism hos schäfer i genuppsättningen för Toll-lika receptorer har betydelse för IBD. Ärftlighet av IBD är inte fullt utrett, men förutom att LPE, som ovan nämnt, ofta ses hos schäfer, har HUC rapporterats vara speciellt frekvent hos boxer (German *et al.*, 2000) och PLE mest förekommande hos soft coated wheaten terrier (Littman *et al.*, 2000).

### **Immunsvär**

#### *Förlorad tolerans*

Immunförsvaret har normalt en tolerans mot ofarliga antigen, till exempel födoämnen och tarmens normala bakterieflora. Toleransen innebär att immunförsvaret inte reagerar på antigen som tillhör den kommensala tarmfloran eller är födoämnen. Immunologisk tolerans kan felaktigt brytas, varvid ett immunsvär mot ett ofarligt antigen genereras. (Tizard, 2009)

Duchmann *et al.* (1995) visade att toleransen mot den kommensala tarmbakteriefloran är bruten hos människor med IBD. Mononukleära celler från tarmens *lamina propria* (LPMC) och mononukleära blodceller isolerades från såväl IBD-sjuka som friska individer och cellerna exponerades för bakterier. Duchmann *et al.* (1995) visade att LPMC från individer med IBD prolifererade vid exponering för den kommensala tarmbakteriefloran. Proliferation av mononukleära blodceller vid exponering för den kommensala tarmbakteriefloran sågs inte. LPMC från friska individer och friska tarmsegment i IBD-sjuka individer prolifererade inte vid exponering för kommensal tarmflora. Samtliga celltyper i studien av Duchmann *et al.* (1995) prolifererade vid exponering för främmande bakterieflora. I studien av Duchmann *et al.* (1995) drogs slutsatsen att toleransen mot den kommensala tarmbakteriefloran finns hos friska individer, men har gått förlorad hos individer med IBD.

Hall och German (2008) nämner defekt i immunförsvaret, ökad permeabilitet i tarmens *mucosa* och förändrad tarmbakterieflora som möjliga orsaker till att toleransen mot ofarliga antigen i tarmen går förlorad.

#### *Överkänslighet*

Locher *et al.* (2001) fann att IBD-sjuka hundar jämfört med friska individer har en signifikant ökning av mastceller i magsäcken och av IgE-positiva celler i hela tarmkanalen. En ökning av IgE och mastceller tyder på att en överkänslighetsreaktion av typ I pågår (Tizard, 2009).

Huruvida överkänslighetsreaktion vid IBD är orsaken till inflammationen eller en konsekvens av den kunde Locher *et al.* (2001) inte utröna.

### **Permeabilitet i tarmmucosa**

En ökad permeabilitet i tarmens *mucosa* har föreslagits ha en roll i etiologin för IBD (Hall & German, 2008). Ökad permeabilitet i tarmens *mucosa* innebär en ökad passage av antigen över mucosans epitelbarriär, och därmed en högre exponering av antigen för inflammatoriska celler i den underliggande *lamina propria*. Kobayashi *et al.* (2007) undersökte om permeabiliteten i tarmmucosa skiljer sig mellan friska och IBD-sjuka hundar. Permeabiliteten i tarmmucosa undersöktes genom att två sockerarter med olika molekyllmassa administrerades oralt, och deras koncentrationer i urinen, vilka ger ett mått på upptaget i tarmen, mättes. Kobayashi *et al.* (2007) fann att tarmmucosans permeabilitet var signifikant högre hos hundar med IBD än hundar i den friska kontrollgruppen.

### **Tarmflorans betydelse**

Patogener har diskuterats som etiologiskt agens för IBD hos människa (Packey & Sartor, 2009). Tarmfloran hos hundar har därför undersökts i hopp om att finna skillnader mellan friska och IBD-sjuka individer. Xenoulis *et al.* (2008) fann skillnader i tarmfloran mellan friska och IBD-sjuka hundar. En specifik patogen påträffades ej, men hundar med IBD hade betydligt färre bakterier tillhörande fyla *Bacteroidetes* och *Spirochaetes*, men fler bakterier tillhörande *Clostridiaceae*. Den största skillnaden mellan friska och IBD-sjuka hundar i studien av Xenoulis *et al.* (2008) var den gällande familjen *Enterobacteriaceae*. Sannolikheten att en hund med IBD skulle bära på bakterier ur familjen *Enterobacteriaceae*, jämfört med att friska hundar skulle göra det, var 31,5 gånger högre.

Suchodolski *et al.* (2010) undersökte också tarmfloran hos friska och IBD-sjuka hundar, och fann då att bakterier ur genera *Pseudomonas*, *Actinobacter*, *Conchiformibius*, *Achromobacter*, *Brucella* och *Brevundimos* var vanligare i tarmfloran hos hundar med IBD. Samtliga nämnda genera tillhör fylum *Proteobacteria*. Familjen *Enterobacteriaceae*, som påträffades vara betydligt vanligare hos hundar med IBD i studien av Xenoulis *et al.* (2008), tillhör också fylum *Proteobacteria*.

## **Patologiska förändringar**

### **Lesioner**

Lesioner i tarmmucosa är vanliga patologiska förändringar vid IBD och sågs hos 30 av 58 (52 %) IBD-sjuka hundar i en studie av Jergens *et al.* (1992). Förekommande typer av lesioner i tarmmucosa är slemhinnerodnad, vävnadsskörhet, granularitet, ulcerationer och lymfangiektasi (Jergens *et al.*, 1992; Hall & German, 2008).

### **Cellbild**

Histologiska förändringar vid IBD innefattar förändrad epitelstruktur i *mucosa* samt fibros och infiltration av leukocyter i *lamina propria*. Infiltration av leukocyter i *lamina propria* beskrivs som ett lager tjockare än fyra cellager av lymfocyter, plasmaceller, neutrofiler och/eller eosinofiler i *mucosa* mellan kryptorna och *muscularis mucosae* (Maxie, 2007).

Vilken celltyp som dominerar inflammationen varierar med typen av IBD och finns redovisat under ”Olika former av IBD”. *Villi* kan vara opåverkade eller atrofiska, och fusioner av celler i *villi* kan ses. Kryptorna blir hyperplastiska och djupare (Maxie, 2007; Hall & German, 2008).

Infiltrationen av leukocyter i *lamina propria* vid IBD har undersökts närmare. Stonehewer *et al.* (1998) jämförde cellbildningen i colons *mucosa* hos friska hundar med IBD-sjuka hundar. Stonehewer *et al.* (1998) fann att hundar med IBD i jämförelse med friska individer har ett förhöjt antal B-lymfocyter och CD3-positiva T-lymfocyter i *lamina propria*. CD3 är i korthet en ytmarkör på T-cellsreceptorn som utför signaltransduktionen då ett antigen har bundit till receptorn (Tizard, 2009).

Jergens *et al.* (1999) fann precis som Stonehewer *et al.* (1998) ett förhöjt antal CD3-positiva T-lymfocyter i colons *mucosa* vid IBD. Jergens *et al.* (1999) fann även att celler innehållande IgG och IgA i colons *mucosa* är fler hos hundar med IBD. Fynden i studien av Jergens *et al.* (1999) styrks av German *et al.* (2001), som dock undersökte tunntarmens och inte colons *mucosa*, men likt Jergens *et al.* (1999) fann ett förhöjt antal IgG- och IgA-innehållande celler samt ett förhöjt antal CD3-positiva T-lymfocyter. German *et al.* (2001) detekterade ett mindre antal mastceller och ett förhöjt antal CD4-positiva T-lymfocyter hos hundar med IBD jämfört med friska individer. CD4 är en ytmarkör på T-cellsreceptorn på T-hjälparceller som binder MHC klass II till antigenpresenterande celler och förstärker signaltransduktionen (Tizard, 2009).

### **MHC klass II**

German *et al.* (2000) påvisade en uppreglering av MHC klass II hos hundar med IBD-typen HUC. Mängden MHC klass II uppmättes i en studie av German *et al.* (2001) vara förhöjd hos hundar med IBD i tunntarmen, men skillnaden mot den friska kontrollgruppen var inte signifikant. German *et al.* (2001) nämner att de djupa kryptorna, där mängden MHC klass II är större än ytligt i tarmslemhinna, inte undersöktes i studien och därför kan förklara att en signifikant skillnad mot friska individers mängd MHC klass II inte kunde uppmätas. MHC klass II binder till CD4-positiva T-lymfocyter och presenterar exogena antigen (Tizard, 2009).

### **Patogenes**

Patogenesen för IBD är ännu inte fastställd, men forskningen på området är extensiv. Förlorad immunologisk tolerans mot oskadliga agens i tarminnehållet, så som födoämnen och kommensal bakterieflora, har ovan presenterats som troliga etiologier. Ökad permeabilitet i tarmmucosa nämns av Hall och German (2008) som en möjlig orsak till att toleransen bryts.

### **Permeabilitet i tarmmucosa**

En ökad permeabilitet i tarmmucosa innebär en större risk för att antigen, av såväl skadlig som oskadlig karaktär, ska passera tarmens epitelbarriär. Antigen som passerar över tarmmucosans barriär kan vara en möjlig orsak till en överkänslighetsreaktion (Locher *et al.*, 2001), som sedermera innebär vidare inflammation. Inflammationen kan i sin tur öka mucosans permeabilitet ytterligare och därmed bana väg för fortskridande infektion och inflammation (Guilford, 1997).

## **Bakteriell infektion**

Förlorad tolerans mot kommensal tarmbakterieflora och förändrad tarmbakterieflora har lagts fram som möjliga etiologier. Studier har gjorts gällande Toll-lika receptorer, vilka kan indikera på att en inflammation pågår (Tizard, 2009).

### *Toll-lika receptorer*

Toll-lika receptorer, TLR, finns på cellytan och intracellulärt hos flera olika celltyper. TLR är receptorer för mikrobiella antigen, och genererar vid receptorbindning inflammatoriska cytokiner. En uppreglering av TLR tyder alltså på att en mikrobiellt initierad inflammation pågår. (Tizard, 2009)

Två studier har undersökt om TLR är uppreglerade i hundar med IBD. Burgener *et al.* (2008) fastställde att TLR 2, 4 och 9 är uppreglerade i duodenums och colons *mucosa* hos hundar med IBD. Även McMahon *et al.* (2010) fann att TLR 2 är uppreglerad i duodenums *mucosa* hos hundar med IBD. McMahon *et al.* (2010) fann i motsats till Burgener *et al.* (2008) ingen skillnad gällande förekomsten av TLR4 mellan friska och IBD-sjuka hundar. Det är oklart om en uppreglering av TLR representerar ett felaktigt immunsvaret eller en inflammation orsakad av en bakteriell infektion i mucosan (McMahon *et al.*, 2010). Bergener *et al.* (2008) anser att uppreglering av TLR är en möjlig förklaring till att inflammationen vid IBD är kronisk.

## **Mucosal vävnadsskada**

En överdriven inflammation kan som tidigare beskrivet genereras på grund av en defekt i immunoregleringen eller exponering för ett antigen till följd av en förändring i tarmbakteriefloran eller ökad mucosal permeabilitet.

En överdriven inflammation orsakar vävnadsskada genom de toxiner som inflammationen medierar (Tizard, 2009). Vävnadsskada vid IBD innefattar som nämnt under ”Patologiska förändringar” lesioner i tarmslemhinnan, villusatrofi och krypthyperplasi. Lesioner och villusatrofi vid IBD är vävnadsskador orsakade av den överdrivna inflammationen som pågår. Villusatrofi stimulerar nybildning av *villi*, vilket sker genom hyperplasi i kryptorna.

## **Patogenes för kliniska symptom**

Villusatrofi medför malabsorption, vilket kliniskt yttrar sig som viktnedgång, hypoproteinemi och diarré, men ej nödvändigtvis samtliga tre symptom i samma individ. Diarré har många etiologier, men två av dem är malabsorption och ökad permeabilitet i tarmmucosa (McGavin & Zachary, 2007), vilka båda är rådande tillstånd vid IBD. Lymfangiektasi är också en vanlig orsak till diarré, och orsakar även hypoproteinemi (McGavin & Zachary, 2007). Lymfangiektasins etiologi är antingen en medfödd missbildning av lymfkärlen, eller obstruktion på grund av granulom i lymfkärlen (McGavin & Zachary, 2007). Det är troligt att obstruktion av lymfkärl kan orsakas av de skador i tarmslemhinnan som inflammationen i *lamina propria* vållar.

Buksmärtor vid IBD orsakas av inflammationen i tarmen, då dels inflammatoriska mediatorer orsakar vävnadsskada och dels visceral muskelkontraktion orsakar smärta (Guilford, 1997).

## DISKUSSION

IBD är troligen den vanligaste orsaken till kroniska kräkningar och diarréer hos hund, men detta till trots är dess etiologi och patogenes ännu inte kartlagd. Vid IBD genereras ett överdrivet immunsvaret, vilket kan uppkomma på två sätt:

- Felaktigt immunsvaret mot ett ofarligt agens i tarmen
- Adekvat immunsvaret mot en patogen i tarmen

Eftersom studier har gjorts rörande tarmens bakterieflora, utan att någon patogen har kunnat isoleras, och andra studier har visat att den immunologiska toleransen är bruten vid IBD, anser jag att det talar för att IBD uppkommer som följd av ett felaktigt immunsvaret mot ett ofarligt agens från födan eller den kommensala tarmbakteriefloran. Humanstudier har visat att mononukleära celler från tarmens *lamina propria* från individer med IBD prolifererar vid exponering för kommensal tarmbakterieflora, vilket däremot celler från friska individer inte gör. Inte heller mononukleära blodceller från individer med IBD prolifererar vid exponering för kommensal tarmbakterieflora, men däremot vid exponering för främmande bakterieflora. Av studien drogs slutsatsen att den immunologiska toleransen för kommensal tarmbakterieflora är förlorad vid IBD hos människa. Eftersom någon specifik patogen inte har påvisats vid IBD hos hund anser jag det som högst troligt att toleransen mot den kommensala tarmbakteriefloran är bruten även hos hund, precis som humanstudien visade för människa. Hur toleransen bryts anser jag vara mycket viktigt för forskningen att utröna. För att ta reda på vad etiologin för IBD handlar om är kunskap om hur toleransen bryts i min mening av stor vikt.

Immunologisk tolerans kan brytas på flera olika sätt. Rådande teorier för hur toleransen bryts vid IBD är defekt i immunförsvaret, ökad permeabilitet i tarmmucosa och förändrad tarmbakterieflora. Såväl ökad permeabilitet i tarmmucosa som förändrad tarmbakterieflora har påvisats i hundar med IBD. En ökad permeabilitet i tarmmucosa gör det lättare för agens att passera över mucosans epitelbarriär till djupare delar av *mucosa*, där mikrobiella agens ej är normalt förekommande. Det är troligt att den immunologiska toleransen kan brytas när immunologiska celler i *mucosa* exponeras för agens som är kommensala i lumen, men ej förekommande i *mucosa*. Det bör således kunna vara agens av harmlös karaktär som penetrerar mucosans epitelbarriär och bryter toleransen så att ett immunologiskt svar genereras. Hos hundar med IBD har en uppreglering av Toll-likareceptorer, TLR, som är receptorer för mikrobiella antigen, påvisats. En uppreglering av TLR kan representera antingen ett felaktigt immunsvaret eller en inflammation orsakad av en bakteriell infektion i *mucosa*.

Gällande förändringar i tarmbakteriefloran har en ökning av bakterier tillhörande fylum *Proteobacteria* påvisats i tarmbakteriefloran hos hundar med IBD. Divergerande resultat i studier av tarmbakteriefloras innehåll hos hundar med IBD tror jag kan bero på skillnader studierna emellan vad gäller provtagningsmetoder, odlingsmetoder och val av hundar för studien. Trots vissa skillnader i resultat, fann båda studierna som jag tog del av att bakterier tillhörande fylum *Proteobacteria* är vanligare i tarmen hos hundar med IBD än hos friska

hundar. Detta är ett intressant faktum, då bakteriefloran i tarmen alltså inte är fullständigt kommensal, utan något förändrad (om än fortfarande bestående av kommensala fyta) vid IBD. Min teori är att immunologisk tolerans bryts av i huvudsak två skäl: tarmbakteriefloran förändras och penetrerar en *mucosa* med förhöjd permeabilitet. På så sätt exponeras immunförsvaret kraftigt för en bakterieflora som dessutom är delvis främmande för immunförsvaret.

IBD ses i högre utsträckning hos renrasiga hundar, och de olika formerna av IBD förekommer också i högre utsträckning hos vissa raser. En ärftlighet av IBD misstänks därför. Populationsstorleken för många studier som jag har tagit del har dock endast varit ett tiotal individer. Slutsatser om ärftlighet baserat på ett så lågt antal individer anser jag inte tillförlitligt, men då flera studier har påvisat högre förekomst av IBD inom vissa hundraser kan det säkerligen finnas ärftlighet för sjukdomen. Forskningen kring ärftlighet av IBD anser jag dock inte vara slutförd.

Förhöjda nivåer av antikroppar och B-lymfocyter ses vid IBD och indikerar på en aktivitet i det humoral immunförsvaret (Tizard, 2009). När antigen binder till antikroppar presenteras de på MHC klass II för T-hjälparceller, som i sin tur kan aktivera B-lymfocyter. Det är därför troligt att det humoral immunförsvaret har en roll i patogenesen för IBD, men mer forskning är nödvändigt för vidare förståelse. Till exempel är det okänt om aktiveringen av B-celler görs av T-hjälparceller 1 eller 2. Forskning har visat att hundar med IBD förhöjda nivåer CD3-postiva T-lymfocyter. Vilken typ, eller vilka typer, av T-lymfocyt(er) det rör sig om har inte redovisats. CD3 finns nämligen på flera typer av T-lymfocyter; T-hjälparceller, cytotoxiska T-celler och  $\gamma/\delta$ -T-celler (Tizard, 2009). Inom humanforskningen har man förutom nämnda T-lymfocyter upptäckt nya varianter av T-lymfocyter, och forskning om deras roll för utvecklingen av human IBD är i dagsläget omfattande. Om signifikanta resultat gällande T-lymfocytens roll vid IBD uppnås inom humanmedicinen tycker jag att det är en god idé att testa om teorierna stämmer även för veterinärmedicinen.

Flera teorier om etiologin för IBD har presenterats i detta arbete: ärftlighet, permeabilitet i *mucosa*, förändringar i tarmbakteriefloran och förlorad immunologisk tolerans. Min egen uppfattning är att etiologin för IBD är multifaktoriell och innefattar förlorad tolerans på grund av att en förändrad kommensal tarmbakterieflora passerar mucosans onormalt permeabla epitelbarriär och orsakar en immunologisk reaktion i *lamina propria*. Den immunologiska reaktionen orsakar sedan de patologiska förändringar i tarmslemhinnan som ses vid IBD. Troligen drabbas individer som är genetiskt predisponerade. Den ständiga frågan gällande patogenesen för IBD är vilken av etiologierna som uppträder först.

Litteraturen om IBD är omfattande och med all säkerhet finns det fler aspekter gällande etiologi och patogenes för IBD än vad som har presenterats ovan. Detta arbete hade dock en begränsning gällande antalet referenser, vilket tvingade mig att välja ut de teorier som verkar vara mest utbredda, sett till vad som presenteras i review-artiklar och fackböcker.

IBD är en sedan länge känd sjukdom, och dessutom ansedd som den vanligaste orsaken till kroniska kräkningar och diarréer hos hund. Trots att IBD alltså är ett stort problem för djurhälsan saknas fortfarande en del kunskap om såväl etiologi som patogenes för sjukdomen.

Diagnosen IBD ställs i många fall som en sista utväg först när alla andra differentialdiagnoser har eliminerats. För att förståelsen för sjukdomen ska öka, och diagnostik och behandling ska bli bättre, måste sjukdomen prioriteras högre inom forskningen.



## LITTERATURFÖRTECKNING

- Brown, C.C., Baker, D.C. & Barker, I.K. (2007) Idiopathic inflammatory bowel disease. I: Maxie, M.G. (red.). *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5. uppl. Philadelphia. Saunders Elsevier. Vol. 2. Sid 104-109
- Burgener, I.A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S.N., Boisclair, J., Doherr, M.G. & Jungi, T.W. (2008) Upregulation of Toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22, 553-560
- Duchmann, R., Kaiser, I., Hermann, E., Mayet, W., Ewe, K. & Meyer Zum Büschenfelde, K.H. (1995) Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical and Experimental Immunology*. 102, 448-455
- German, A.J., Hall, E.J., Kelly, D.F., Watson, A.D.J. & Day, M.J. (2000) An immunohistochemical study of histocytic ulcerative colitis in boxer dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 122, 163-175
- German, A.J., Hall, E.J. & Day, M.J. (2001) Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15, 14-25
- Guilford W.G. (1997) Idiopathic inflammatory bowel diseases. I: Strombeck, D.R. (red.). *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3. uppl. Philadelphia. WB Saunders company. Sid 451-459
- Hall E.J. & German A.J. (2008) Inflammatory bowel disease. I: Steiner J.M. (red.). *Small animal gastroenterology*. Hannover. Schütersche. Sid. 312-327
- Jergens A.E., Moore F.M., Haynes J.S. & Miles, K.G. (1992) Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201, 1603-1608
- Jergens, A.E., Gamet, Y., Frances, M.M., Niyo, Y., Tsao, C. & Smith, B. (1999) Colonic lymphocyte and plasma cell populations in dogs with lymphocytic-plasmacytic colitis. *American Journal of Veterinary Research*. 60, 515-520
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J., (2005) Digestive tract. *Basic histology*. 11. uppl. USA. McGraw-Hill Companies. Sid. 291; 298; 300
- Kathrani, A., House, A., Cathpole, B., Murphy, A., German, A., Werling, D. & Allenspach, K. (2010) Polymorphisms in the Tlr4 and Tlr5 gene are significantly associated with inflammatory bowel disease in german shepherd dogs. *Public Library of Science One*. 2010; 5(12) doi: 10.1371/journal.pone.0015740.
- Kobayashi, S., Ohno, K., Uetsuka, K., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2007) Measurement of intestinal mucosal permeability in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 69, 745-749
- Littman, M.P., Dambach, D.M., Vaden, S.L. & Giger, U. (2000) Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in soft coated wheaten terriers: 222 cases (1983-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 68-80
- Locher, C., Tipold, A., Welle, M., Busato, A., Zurbriggen, A. & Griot-Wenk, M.E. (2001) Quantitative assessment of mast cells and expression of IgE protein and mRNA for IgE and interleukin 4 in the gastrointestinal tract of healthy dogs and dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. 62, 211-216
- McGavin, M.D. & Zachary, J.F. (2007) Alimentary system. *Pathologic basis of veterinary disease*. 4. uppl. Philadelphia. Mosby Elsevier. Sid 345-6; 358

- McMahon, L.A., House, A.K., Catchpole, B., Elson-Riggins, J., Riddle, A., Smith, K., Werling, D., Burgener, I.A. & Allenspach, K. (2010) Expression of Toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 135, 158-163
- Stonehewer, J., Simpson, J.W., Else, R.W. & Macintyre, N. (1998) Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Research in Veterinary Science*. 65, 59-63
- Suchodolski, J.S., Xenoulis, P.G., Paddock, C.G., Steiner, J.M. & Jergens, A.E. (2010) Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*. 142, 394-400
- Tizard, I.R. (2009) *Veterinary immunology*. 8. uppl. Philadelphia. Saunders Elsevier. Sid 47; 142-3; 210-4
- Vaden, S.L., Hammerberg, B., Davenport, D.J., Orton, S.M., Trogdon, M.M., Melgarejo, L.T., VanCamp, S.D. & Williams, D.A. (2000) Food hypersensitivity reactions in soft coated wheaten terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 60-67
- Xenoulis, P.G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J.M., Van House, A.M. & Suchodolski, J.S. (2008) Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *Federation of European Microbiological Societies' Microbial Ecology*. 66, 579-589