

## TIETEELLINEN ARTIKKELI

HELI TURTIAINEN JA THOMAS BJÖRKENHEIM

# Koiran ei-erosiivinen immuunivälitteinen moniniveltulehdus – kirjallisuuskatsaus

Non-erosive immune-mediated polyarthritis in dogs – Review

### YHTEENVETO

Ei-erosiivinen immuunivälitteinen moniniveltulehdus on tyypin III yliherkkyyssreaktion aiheuttama moniniveltulehdus. Se voi olla primääri ilman taustasairautta tai -syytä, mutta se voi olla myös sekundaarinen ja reaktiivinen ja liittyä muihin sairauksiin ja lääkityksiin. Oireita ovat ontuminen, nivelkipu ja -turvotus ja yleisoireet, kuten kuume. Diagnostiikan perustana on useasta oireilevasta nivelestä otetut nivelnestenäytteet, joissa havaitaan proteiinien määrän lisääntyminen, viskositeetin väheneminen ja valkosolujen määrän lisääntyminen. Solut ovat pääosin ei-degeneratiivisia neutrofiilejä. Röntgenologisilla tutkimuksilla pyritään sulkemaan pois erostiivinen moniniveltulehdus. Primäärin muodon hoitona käytetään yleensä kortikosteroideja, pääasiassa prednisolonia. Lisäksi voidaan käyttää muita immunosuppressiivisia lääkityksiä. Sekundaaristen moniniveltulehdusten hoidossa pyritään hoitamaan syynä olevaa sairautta tai lopettamaan altistava lääkitys. Primaarisessa muodossa ennuste on usein kohtalainen. Oireiden uusiminen on tavallista. Sekundaarisissa muodoissa ennuste on usein hyvä, jos taustasy voidaan hoitaa tai poistaa.

### SUMMARY

Non-erosive immune-mediated polyarthritis is an inflammation of multiple joints caused by a type III hypersensitivity reaction. It can be primary without any underlying condition, but it can also be secondary, caused by other illnesses and medications. Signs include limping, joint pain, joint effusions, stiffness, and systemic signs such as fever. Diagnosis is based on the analysis of synovial fluid samples taken from multiple joints. Increase in protein count, decrease in viscosity, and increase in white blood cells are common findings. The cells are primarily non-degenerative neutrophils. The erosive form is ruled out with X-rays or CT. The treatment for primary IMPA usually consists of corticosteroids, mainly prednisolone. Other immunosuppressive medications can also be used. When polyarthritis is secondary to other illness or medication, treatment is directed towards elimination of the primary illness or the cessation of medication. The prognosis is usually moderate. Relapses are common. In secondary cases the prognosis is commonly good if the underlying cause can be treated or removed.

## JOHDANTO

Ei-erosiivisia moniniveltulehduksia on primäärejä ja sekundaarisia. Primääreissä moniniveltulehduksissa ei ole löydettyä taustalla olevaa sairautta. Sekundaariset eli reaktiiviset moniniveltulehdukset ovat seurausta jostain muualla elimistössä olevasta tulehdusprosessista tai kasvainsairaudesta. Lisäksi on tunnettuja sairauksia, joihin liittyy yhtenä oireena immuunivälitteinen moniniveltulehdus. Tällaisia sairauksia ovat systemic lupus erythematosus (SLE), polyartriitti-polymyosiitti-syndrooma, polyarteriitti-meningiitti-syndrooma (SRMA), shar-pei-koirien perinnöllinen renaalinen amyloidoosi ja akitojen polyartriitti.

Immuunivälitteiset moniniveltulehdukset luokitellaan lisäksi ei-erosiivisiin ja erosiivisiin muotoihin sen perusteella, onko röntgentutkimuksissa nähtävissä niveliässä erosiivisia muutoksia vai ei. Eroosiivisessa muodossa nivelrustoa ja rustonalaista luuta korvaa granulaatiokudos ja nivelet tuhoutuvat tämän ja nivelkapselin tulehduksen vuoksi.<sup>1</sup>

## Etiologia

Ei-erosiiviset autoimmuunimoniniveltulehdukset (IMPA) jaetaan klassisesti neljään alatyypiin, jotka kaikki kuuluvat IMPA-diagnoosin alle (taulukko 1).<sup>1</sup> Näistä vain tyypissä 1 ei ole taustalla muuta sairautta, eli kyseessä on todellinen primääri idiopaattinen muoto. Tyypeissä 2–4 taustalla on muualla kehossa olevan sairauden aiheuttama antigeeninen stimulaatio, eli kyse on reaktiivisista, sekundaarisista moniniveltulehduksen muodoista. Tiedetyt lääkeaineet ja rokotteet voivat laukaista reaktiivisen moniniveltulehduksen. Tällaisia lääkeaineita ovat sulfonamidit, linkomysiini, erytromysiini, kefalosporiinit, penisilliinit, erytropoietiini ja fenobarbitaali.<sup>1,2</sup> Rokotteet voivat laukaista moniniveltulehduksen 30 päivän sisällä rokotuksesta. Penikkataudin vasta-aineita on löydetty sairastuneiden koirien nivelnesteestä.<sup>1</sup> Taustalla voivat olla myös vektorivälitteiset sairaudet kuten borreliosis, anaplasmoosi, ehrlichiosis tai leishmanioosi.<sup>3–5</sup> Sekundaarisen autoimmuuniniveltulehduksen taustalla voi olla myös luonnollinen tila: Willemsen ym.<sup>6</sup> tapauksertomuksessa epäiltiin nartulle tulleiden niveltulehdusoireiden taustasyynä olevan keskikolmannekselle edennyt tiineys. Koiralla oli turvotusta kintereissä ja kipua

## YDINKOHDAT

- Ei-erosiivinen immuunivälitteinen moniniveltulehdus voi olla varsinainen idiopaattinen muoto tai sekundaarinen reaktiivinen muoto, joka johtuu muista sairauksista tai lääkityksistä.
- Yleensä sairaus todetaan nuorilla aikuisilla koirilla. Ikäkauma on laaja.
- Tärkeimpänä oireena on ontuma. Muita oireita ovat muun muassa nivelturvotukset, kipu, jäykkyys ja kuume.
- Diagnoosi varmistetaan nivelnesteanalyysillä.
- Primääri muoto hoidetaan immuunisuppressiivisella lääkityksellä. Sekundaarisessa pyritään taustasyyn poistoon.
- Oireiden uusiminen on idiopaattisessa primääriässä muodossa yleistä. Sekundaaristen muotojen ennuste on yleensä hyvä.

Käsikirjoitus on saapunut toimittamiseen 30.3.2024.

ranteissa, polvilla ja kyynärissä. Kävely oli hyvin jäykkää, eikä koira päässytlös makuulta tai istumasta ilman apua. Sterilisaation jälkeen oireet hävisivät eivätkä uusineet.<sup>6</sup>

Noin 50–65 % tapauksista on tyypin 1 moniniveltulehduksia, joka on ylivoimaisesti yleisin muoto. Sekundaarisista muodoista tyypin 2 moniniveltulehduksia on noin 13–25 % tapauksista. Tyypin 3 ja 4 moniniveltulehduksia on kumpaakin vain muutamia prosentteja tapauksista. Sekä primäärit että sekundaariset immuunivälitteiset moniniveltulehdukset ovat seurausta tyypin III hypersensitiivisyysreaktiosta, jossa immuunikomplekseja kertyy nivelkapselin sisään.<sup>2</sup> Retrospektiivisissä tutkimuksissa on havaittu, että yleensä oireet ilmenevät ensimmäisen kerran nuorilla aikuisilla 2,5–4,5-vuotiailla koirilla.<sup>2,7</sup> Ikä voi vaihdella nuoresta vanhaankin koiraan, jopa 13-vuotiaaseen asti.<sup>7,8</sup> Jungin ym.<sup>9</sup> ta-

pauskertomuksessa IMPA todettiin 2 kuukauden ikäisellä rokottamattomalla shih tsu -pennulla. Selkeää sukupuoli- tai rotupredilektiota ei olla havaittu retrospektiivisissä tutkimuksissa.<sup>7,8,10</sup> Usein kuitenkin mainitaan noutajat ja saksanpaimenkoira tyypillisinä rotuina, joilla sairautta on löydetty.<sup>3,11</sup> Rondeau ym.<sup>10</sup> tutkimuksessa pääosa oli suurikokoisia ( $\geq 20$  kg) koiria. Näistä poiketen Itoh ym.<sup>8</sup> tutkimuksessa 62 % oli pienikokoisia koiria. Myös Stull ym.<sup>11</sup> havaitsivat retrospektiivisessä tutkimuksessaan alle 10 kg painavilla koirilla useammin IMPA:ta kuin keskikokoisilla koirilla. Kastraatiolla tai sterilisaatiolla ei havaittu vaikutusta oireiden puhkeamiseen Clementsin ym.<sup>7</sup> tutkimuksessa. Toisessa, myös retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin, että leikatuilla koirilla oli noin 1,5-kertaa suurempi riski sairastua kuin leikkaamattomilla.<sup>12</sup>

## Kliiniset oireet

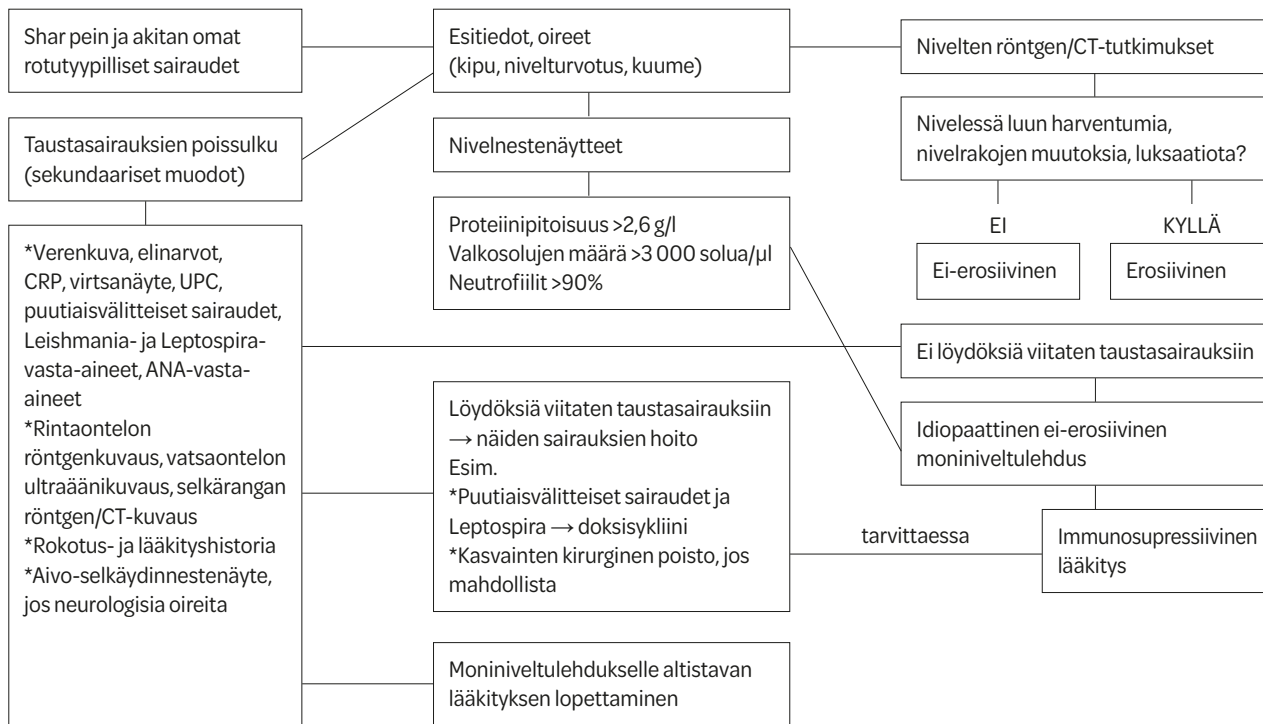
Tyypillisinä oireena moniniveltulehduksissa pidetään kahdessa tai useammassa nivelessä esiintyvää steriiliä neutrofiilistä tulehdusta.<sup>2</sup> Noin 40 %:lla IMPA:ta sairastavista koirista ei kuitenkaan ole nivelturvotusta.<sup>10</sup> Turvotusta on yleisimmin kintereissä ja ranteissa.<sup>3</sup> Muita usein nähtäviä oireita ovat jalasta toiseen vaihtuva ontuma, haluttomuus nousta makuulta, yleinen jäykkyys, haluttomuus liikkua sekä nivel- ja selkäkipu.<sup>3,11,13</sup> Tyypillisiä yleisoireita ovat kuume, ruokahaluttomuus, laihtuminen ja väsymys.<sup>3,10,12</sup> Autoimmuunimoniniveltulehdus voi olla taustalla uusiutuvissa kuume-episodeissa, joille ei löydy tulehduksellista syytä (*fever of unknown origin*).<sup>3</sup> Alle 1-vuotiailla koirilla yleisimmät inflammatoriset syyt aaltoilevalle kuumeelle ovat SRMA, IMPA ja metafyseaalinen osteopatia (*hypertrofinen osteodystrofia*).<sup>14</sup>

IMPA-potilailla, joilla on niska- tai selkäkipua, voi olla myös SRMA.<sup>2</sup> Webb ym.<sup>15</sup> havaitsivat, että selkäkipuisista IMPA-potilaista 46 %:lla oli SRMA:han sopivat löydökset aivo-selkäydinnesteessä. Suurimmalla osalla potilaista selkäkipua oli havaittavissa kaularangan alueella. Noin puolella näistä kipua oli myös rintarangan alueella.<sup>15</sup> Toinen syy selkäkipuun voi olla fasettinivelten tulehdus IMPA:n vuoksi.<sup>3</sup> Karpoziloun ym.<sup>16</sup> tapauksertomuksessa nuorella tanskandoggilla todettiin reaktiivisen moniniveltulehduksen yhteydessä nelirajaheikkous, jonka syynä oli kallon takaosan ja kaularangan alkuosan nika-

# KUVA 1 FIGURE

Epäillyn IMPA-potilaan tutkimusprotokolla.

A protocol for diagnosis in a suspected immune-mediated polyarthritis patient.



## TAULUKKO 1 TABLE

Ei-erosiivisten autoimmuunimoniniveltulehdusten luokittelu.

The classification of non-erosive immune-mediated polyarthritides.<sup>1-2</sup>

|                            |                    |                                                                                                                |
|----------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primäärinen<br>Primary     | Tyyppi 1<br>Type 1 | Ei taustasairautta<br>No underlying illness or condition                                                       |
| Sekundaarinen<br>Secondary | Tyyppi 2<br>Type 2 | Taustatekijänä krooninen infektio muualla elimistössä<br>Underlying chronic infection elsewhere in the body    |
| Sekundaarinen<br>Secondary | Tyyppi 3<br>Type 3 | Ruuansulatuskanavan tai maksan sairauksiin liittyvä muoto<br>Related to hepatic or gastro-intestinal illnesses |
| Sekundaarinen<br>Secondary | Tyyppi 4<br>Type 4 | Kasvaimiin liittyvä muoto<br>Related to tumours                                                                |
| Sekundaarinen<br>Secondary |                    | Lääkkeisiin liittyvä muoto<br>Related to certain drugs                                                         |
| Sekundaarinen<br>Secondary |                    | Rokotteisiin liittyvä muoto<br>Related to vaccines                                                             |

mien välisten nivelten sekä useiden kaularangan fasettinivelten tulehduksellisen turvotuksen aiheuttama selkäytimen puristuminen.

Whitworth ym.<sup>17</sup> havaitsivat joillain IMPA-potilailla kintereiden ja ranteiden ligamenttien voimakasta venymistä (*ligament laxity*). Tämä on tavallisempaa ero-siivisessä moniniveltulehduksessa.<sup>8</sup>

## DIAGNOSTIIKKA

### Nivelnestenäytteet

Tärkein osa diagnostiikkaa on useasta nivelestä otetut nivelnestenäytteet ja niiden tutkiminen. Näytteitä suositellaan otettavaksi ranne- ja kinnernivelistä, koska ne ovat usein täyttyneet ja kipeät. Lisäksi suositellaan näytteenottoa ainakin yhdestä isommasta nivelestä, kuten polvesta. Nivelnesteiden määrä on lisääntynyt tulehtuneissa niveleissä. Nivelneste on usein ohutta ja se voi olla sameaa. Sormien väliin laitetun nivelnestetipan tulisi venyä yli 2,5 cm ennen rihman katkeamista. Tulehtuneesta nivelestä otetun nesteen venyvyys on yleensä vähäisempää.<sup>3</sup>

Nivelnesteestä tutkitaan proteiinipitoisuus, valkosolujen kokonaismäärä ja valkosolujen erittelylaskenta. IMPA-tapauksissa valkosolujen määrä yleensä lisääntyy. Suurin osa soluista on neutrofiilisiä granulosityyttejä. Terveessä niveleessä tumallisia soluja on alle 3 000 µl:ssa, ja näistä vain alle 10 % on neutrofiileja. Neutrofiilit ovat tyypillisesti ei-degeneratiivisia immuunivälitteisessä moniniveltulehduksessa. Erotusdiagnoosina olevassa septisessä niveltulehduksessa ne voivat olla degeneratiivisia. Ero immuunivälitteisen ja septisen niveltulehduksen välillä ei kuitenkaan ole aina selkeä. Septinen niveltulehdus on yleensä vain yhdessä niveleessä.<sup>18</sup> Proteiinin määrä nivelnesteessä lisääntyy.<sup>3,18</sup> Koiralla on todennäköisesti niveltulehdus, jos nivelnesteessä proteiinipitoisuus on yli 2,54 g/dl eli yli 25,4 g/l (sensitiivisyys 58,3 %, spesifisyys 95,5 %).<sup>19</sup> Nivelnestenäytteestä tulisi tehdä bakteeriviljely, jotta voidaan sulkea pois bakteerien aiheuttama niveltulehdus. Nivelnesteiden suora viljely veriagarille ei kuitenkaan ole kovin herkkä metodi: jopa 50–70 % näytteistä antaa negatiivisen tuloksen, vaikka kyseessä olisi septinen tulehdus niveleessä.<sup>3</sup>

Nivelnestenäytteet ovat sekä ei-erosiivisissa että erosiivisissa moniniveltulehduksissa hyvin samanlaiset. Valkosolujen

kokonaismäärä sekä neutrofiilisten granulosityytien määrät eivät ole merkittävästi erilaiset. Erosiivisessa muodossa kuitenkin mononukleaaristen valkosolujen, lymfosityytien, määrä voi olla selkeästi suurempi kuin ei-erosiivisessa muodossa (taulukko 2).<sup>20</sup>

### Muut laboratoriotutkimukset

Perusverinäytteet (verenkuva, elinarvot) ja virtsanäyte suositellaan tutkittavaksi koiran moniniveltulehdusta epäiltäessä.<sup>3</sup> Tyypillisiä muutoksia verinäytteissä ovat valkosolujen lisääntyminen, lievä albumiinipitoisuuden vähentyminen, lievä nonregeneratiivinen anemia ja suurentunut alkalisen fosfataasin (AFOS) arvo.<sup>3,11</sup> Ne johtuvat todennäköisesti inflammatorisen sairauden aiheuttamasta systeemisestä reaktiosta.<sup>10</sup>

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) on todettu lisääntyvän IMPA:ta sairastavilla koirilla, joten sen tutkiminen lähtötilanteessa on suositeltavaa. CRP:n tutkiminen uudelleen kontrolleissa auttaa lääkitysvasteen seuraamisessa.<sup>21–23</sup> Murakami ym.<sup>19</sup> totesivat nivelnesteessä proteiinipitoisuuden olevan tarkempi tekijä diagnoosia tehdessä kuin CRP, varsinkin jos potilas on jo saanut kortikosteroidihoitoa.

Vektorivälitteisten sairauksien pois-sulkemiseksi suositellaan näiden vasta-aineiden määrittystä *Ixodes*-punkkien esiintymisalueilla.<sup>3</sup> Borreliosisissa OspA- ja C6-peptidejä vastaan vasta-aineet säilyvät seerumissa jopa yli 18 kuukauden ajan, mikä viittaa krooniseen infektiin. OspC:n vasta-aineet ovat korkeimmillaan noin 2 kuukautta infektiosta, ja ne häviävät noin 5 kuukaudessa. Tämä viittaa koh-talaisen tuoreeseen infektiin. Kvalitatiivisessa SNAP 4Dx -testissä positiivinen borreliosisitulos saadaan aikaisintaan 35 vuorokautta infektion jälkeen, kvantitatiivisessa C6 ELISA -testissä tartunta näkyy 21 vuorokauden jälkeen. Jälkimmäisessä positiivinen tulos on >30 U/ml. Kokeellisesti infektoiduilla koirilla vasta-ainepitoisuus nousi 200–300 U/ml:n tasolle 3 kuukauden aikana.<sup>24</sup> American College on Veterinary Internal Medicine (ACVIM) konsensusjulkaisussa<sup>25</sup> borreliosisin diagnosimisesta ja hoidosta todetaan, että edellä mainittujen peptidien vasta-aineita löytyy, kun koiraa on altistunut borreliosisille, eikä löytö osoita syy-yhteyttä oireisiin. IgM- ja IgG-vasta-aineiden tutkimista ei suositella tuoreen ja aiemmin tulleen infektion

erottamiseksi, sillä koirilla ei ole kliinisiä oireita ennen kuin molempia on jo veressä.<sup>25</sup>

Anaplasmoosin kohdalla positiiviseksi tulokseksi immunofluoresenssivasta-ainetestissä (IFAT) katsotaan >1:64. Sairaita seronegatiivisia koiria on kuitenkin löydetty, samoin seropositiivisia terveitä. SNAP 4Dx -testissä positiivisen tuloksen saaneet koirat eivät olleet kaikki IFAT-testillä positiivisia, eivätkä kaikki IFAT-testissä positiiviset koirat olleet Snap 4Dx -testissä positiivisia. Anaplasmoosidiagnoosiin viittaavat serologian lisäksi kliiniset oireet, muut laboratoriotulokset (trombosityytien ja valkosolujen väheneminen, anemia ja albumiinipitoisuuden väheneminen), verisivelyssä havaittavat neutrofiileihin ilmaantuneet morulat ja vaste lääkitykseen.<sup>26</sup> Rondeau ym.<sup>10</sup> Pennsylvaniassa tehdyssä tutkimuksessa ehrlichioosia ei löydetty yhdeltäkään IMPA:ta sairastavalta koiralta. Borreliosisivasta-aineita oli 57 %:lla sairaista koirista. Perezin ym.<sup>4</sup> Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa 50/105 koiralta tutkittiin vasta-aineita *Borrelia*, *Anaplasma* ja *Ehrlichia* vastaan. Niitä ei löydetty yhdeltäkään koiralta.

Epäiltäessä SLE:tä seerumin tuma-vasta-aineiden (ANA) määrittäminen on suositeltavaa, vaikka testi ei ole spesifinen SLE:lle. Tuma-vasta-aineita todetaan yli 90 %:lla SLE:tä sairastavista koirista.<sup>33</sup> SLE-diagnoosia varten koiralla tulee olla muita sairauteen sopivia oireita positiivisen tuloksen lisäksi.<sup>10</sup>

Kun *Leishmania*-vasta-aineita tutkittiin Isossa-Britanniassa kahdeksalta 105:stä IMPA-diagnoosin saaneesta koirasta, kaksi koiraa sai positiivisen vasta-ainetuloksen.<sup>4</sup> Onkin suositeltavaa tutkia IMPA-koirapotiilalta myös *Leishmania*-vasta-aineet, jos koiraa on matkustanut alueella, jossa *Leishmania* on endeeminen.<sup>27</sup>

Leptospiroosiin liittyvä reaktiivinen autoimmuunimoniniveltulehdus on julkaistu ensimmäistä kertaa tapauskertomuksena vuonna 2020 Italiassa. Aluksi nuoren bokserin oireina olivat autoimmuunimoniniveltulehdukselle tyypilliset nivelturvotukset ja yleinen huonovointisuus, mutta 2 vuorokauden sisällä koiraa muuttui ikteeriseksi, ja verinäytteissä todettiin sekä maksa- että munuaisarvojen lisääntyminen. Nivelneste-, aivo-selkäydinneste-, veri- tai virtsaviljelyissä ei havaittu *Leptospiraa* aluksi. Myöhemmin vasta-aineiden mikroagglutinaatiotesteissä (MAT) havaittiin lisääntyneet *Leptospira*-vasta-ai-

## TAULUKKO 2 TABLE

Nivelnestenäytelöydökset normaalissa nivelessä, IMPA:ssa, erosiivisessa moniniveltulehduksessa ja septisessä niveltulehduksessa.

*Findings in synovial fluid sample in normal joint, in IMPA, in erosive polyarthritis, and in septic arthritis.<sup>18</sup>*

|                                                                             | Normaali<br>nivelneste<br><i>Normal<br/>synovia</i>                | IMPA                                                   | Erosiivinen moniniveltulehdus<br><i>Erosive polyarthritis</i>                                    | Septinen niveltulehdus<br><i>Septic arthritis</i>                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Väri<br><i>Colour</i>                                                       | Väritön, oljen<br>keltainen<br><i>Colourless,<br/>yellow straw</i> | Keltaisesta<br>veriseen<br><i>Yellow to<br/>bloody</i> | Keltaisesta veriseen<br><i>Yellow to bloody</i>                                                  | Keltainen, kellertävän vihreä,<br>verinen<br><i>Yellow, yellowish green,<br/>bloody</i> |
| Kirkkaus<br><i>Clarity</i>                                                  | Kirkas<br><i>Clear</i>                                             | Samea<br><i>Opaque</i>                                 | Samea<br><i>Opaque</i>                                                                           | Hyvin samea<br><i>Very opaque</i>                                                       |
| Viskositeetti<br><i>Viscosity</i>                                           | Hyvä<br><i>Good</i>                                                | Heikentynyt<br><i>Decreased</i>                        | Heikentynyt<br><i>Decreased</i>                                                                  | Heikentynyt<br><i>Decreased</i>                                                         |
| Proteiinit (g/l)<br><i>Proteins (g/l)</i>                                   | <25                                                                | >25                                                    | >25                                                                                              | >25                                                                                     |
| Valkosolut (soluja/ $\mu$ l)<br><i>Leucocytes (cells/<math>\mu</math>l)</i> | $\leq 3\ 000$                                                      | >3 000                                                 | 2 900–38 800                                                                                     | 15 000–267 000                                                                          |
| Mononukleaariset<br>valkosolut (%)<br><i>Mononuclear<br/>leucocytes (%)</i> | >90                                                                | $\leq 10$                                              | Vaihtelee, usein lymfosyyttejä<br>eniten<br><i>Variable, lymphocytes usually<br/>predominate</i> | 5–23                                                                                    |
| Neutrofiilit (%)/<br><i>Neutrophils (%)</i>                                 | <10                                                                | >90                                                    | Vaihtelee<br><i>Variable</i>                                                                     | 77–95                                                                                   |

neet. Koira vastasi doksisykliinihoitoon.<sup>28</sup>

IMPA:ta sairastavista koirista 20 %:lla havaitaan merkittävää proteinuriaa, jossa virtsan proteiini-kreatiniini-suhde (UPC) on yli 2. Lisäksi 18 %:lla koirista UPC on 1–2. Kortikosteroidilääkityksen aloittamisen jälkeen proteiinien erityys virtsaan vähenee osalla koirista. Syyksi proteinuriaan epäillään immunologista glomerulonefriittiä, mutta mekanismi on epävarma.<sup>29</sup> Proteinuriaa todettiin jo vuonna 1987 Bennettin ym.<sup>30</sup> tutkimuksessa 40:llä 67:stä potilaasta. Rondeau ym.<sup>10</sup> tutkimuksessa proteinuriaa oli kuudella 16:sta potilaasta.

Mikäli potilaalla on niska- tai selkäkipua, on SRMA:n poissulkemiseksi suositeltavaa ottaa aivo-selkäydinnesteinäyte.<sup>3</sup> SRMA-tapauksissa näytteen neutrofiilit, monosyytit ja lymfosyytit sekä proteiinin määrä ovat yleensä lisääntyneet. Selkärangan

rontgentutkimuksella voidaan sulkea pois diskospondyliitti.<sup>15</sup>

### Diagnostinen kuvantaminen

Röntgenologisissa tutkimuksissa (röntgen, tietokonetomografia eli CT) ei yleensä ole luostomuutoksia ei-erosiivisessa immuunivälitteisessä niveltulehduksessa. Kuvissa näkyvät yleensä nivelkapselin paksuuntumiseen ja nivelen sisäiseen turvotukseen liittyvät muutokset.<sup>1</sup> Erosiivisessa muodossa muutokset ovat rustonalaisten luun tuhoutuminen, poikkeavat nivelpinnat, nivelrakojen luhistuminen tai laajeneminen ja luksaatiot.<sup>1,2,17</sup> Mahdollisten taustasairauksien poissulkemiseksi suositellaan lisäksi rintaontelon ja selkärangan kuvaamista sekä vatsaontelon ultraäänitutkimusta.<sup>10</sup> Jollei IMPA:n aloitettu hoito tunnu auttavan tai tulee relapseja, suositel-

laan niveltä uusintakuvausta erosiivisen muodon kehittymisen varalta.<sup>3,17</sup> Vaikka kyse olisi erosiivisesta moniniveltulehduksesta, eivät muutokset ole välttämättä näkyvillä ensimmäisellä kuvauskerralla.<sup>13</sup>

## HOITO

### Sekundaariset moniniveltulehdukset

Sekundaaristen moniniveltulehdusten hoito perustuu taustasyyn hoitoon joko lääkityksellä tai kirurgialla. Lisäksi käytetään tulehduskipulääkkeitä tai kortikosteroideja lyhyinä kuureina.<sup>3</sup> Lääkeaineiden aiheuttamat moniniveltulehdukset helpottavat 2–7 päivässä lääkityksen lopettamisen jälkeen. Rokotteen aiheuttamat moniniveltulehdukset ilmenevät 3–15 päivää rokotuksen jälkeen. Oireilu lakkaa itsestään noin 1–3 vuorokaudessa.<sup>2</sup> Borre-

liosin, anaplasmoosin, erlichioosin ja leptospiroosin hoito on doksisykliini 10 mg/kg kerran päivässä 2–4 viikon ajan.<sup>3,25,28</sup>

### **Primääri idiopaattinen moniniveltulehdus**

Kortikosteroidit ovat edelleen eläinlääketieteessä pääasiallisia immuunivälitteisten sairauksien hoitoon käytettyjä lääkkeitä.<sup>31</sup> Primäärien moniniveltulehdusten hoidossa aloitetaan immunosuppressiivisilla annoksilla (2–3 mg/kg) kortikosteroideja (prednisoni, prednisoloni tai metyyli-prednisoloni) suun kautta.<sup>3</sup> Tutkimuksissa eniten käytetty lääkeaine on prednisoloni. Annosta voidaan pienentää, kun lääkitykseen on saatu vaste: nivelnesteen neutrofiilien määrä on vähentynyt eikä koiralla ole enää niveltulehdusoireita.<sup>3</sup> Yli 30 kg painavilla koirilla kortikosteroidien annostelu pinta-alan mukaan (mg/m<sup>2</sup>) voi olla hyödyllistä tarpeettoman suurien lääkeannosten ehkäisemiseksi, sillä mg/kg-perusteinen annos voi kasvattaa veren lääkepitoisuuden isoilla koirilla jopa kolminkertaiseksi pienikokoisiin (<10 kg) koiriin nähden samalla annostasolla. Prednisolonille ei ole esitetty tarkkaa pinta-alaperusteista annosta: annoksella 40 mg/m<sup>2</sup> eli noin 1,3 mg/kg pitoisuus jää optimaalisen veren lääkeainepitoisuuden alle.<sup>32</sup> Mahdollisia haittavaikutuksia glukokortikoideilla ovat ruokahalun ja juomisen lisääntyminen, virtsaamisen lisääntyminen, diabetes mellitus, ruuansulatuskanavan haavaumat, haavojen hidas paraneminen ja käytösmuutokset.<sup>33</sup>

Jos tulee relapseja tai voimakkaita haittavaikutuksia tai vaste kortikosteroideihin on huono, voidaan käyttää muita immunosuppressiivisia lääkkeitä.<sup>3,31</sup> Näitä ovat leflunomidi, mykofenolaatti, syklofosfamidi, siklosporiini ja atsatiopriini (taulukko 3).<sup>3,7,9,30,34,35</sup> Muiden lääkeaineiden kuin kortikosteroidien tehosta yksittäisinä lääkityksinä tai kortikosteroideihin yhdistettynä on vain tapausselostus<sup>9</sup> tai hyvin pienillä potilasmäärillä tehtyjä tutkimuksia.<sup>7,31,34–37</sup> Tutkimusnäyttö ei siis ole vahvaa.<sup>36</sup>

IMPA:n hoitoon monoterapiana soveltuva lääke on T- ja B-lymfosyyttien lisääntymistä estävä leflunomidi.<sup>3,34</sup> Annosta voidaan pienentää aikaisintaan 6 viikon kuluttua vasteen perusteella.<sup>34</sup> Tavoitteena tällä lääkkeellä, kuten myös kortikosteroideilla, on löytää mahdollisimman pieni tehoava lääkeannos.<sup>3</sup> Mahdollisia haittavai-

kutuksia lääkkeellä ovat oksentelu, lievä valkosolujen määrän lasku, verihituleiden määrän väheneminen ja veren kolesterolipitoisuuden lisääntyminen.<sup>34</sup>

Mykofenolaattia on käytetty monien immuunivälitteisten sairauksien, myös IMPA:n, hoitoon koirilla joko yksin tai yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkitysten kanssa.<sup>33,35</sup> Mykofenolaatti hidastaa B- ja T-lymfosyyttien lisääntymistä. Ruuansulatuskanavan oireet (oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus) ovat tyypillisimmät lääkkeen haittavaikutukset. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat anemiat sekä neutrofiilien ja verihituleiden määrän lasku.<sup>35</sup> Myös allergiset reaktiot ovat mahdollisia.<sup>33</sup>

Syklofosfamidista ja sen tehosta immuunivälitteiseen moniniveltulehdukseen on niukasti tutkittua tietoa. Syklofosfamidia on annettu potilaille suun kautta päivittäin viikon ajan, sitten joka toinen päivä.<sup>7,30</sup> Lisäksi annetaan prednisolonia suun kautta, yleensä vielä kuukauden ajan syklofosfamidin annon lopettamisen jälkeen pienenevällä annoksella.<sup>30</sup> Syklofosfamidia ei kannata antaa pitkään tiheällä annostelulla, sillä se aiheuttaa virtsarakon steriiliä hemorraagista tulehdusta 9 %:ssa tapauksista. Samanaikaisella furoseminidin käytöllä (1 mg/kg kerran päivässä) voidaan vähentää kystiitin riski 1,2 %:iin.<sup>38</sup>

Siklosporiinia ja atsatiopriiniä on käytetty IMPA:n hoitoon, varsinkin jos kortikosteroideista on tullut liikaa haittoja.<sup>33</sup> Siklosporiinin teho ei ole riittävä yksinään annoksella 5 mg/kg suun kautta kerran päivässä.<sup>7</sup> Jos siklosporiini yhdistetään prednisoloniin ja atsatiopriiniin, vaste on parempi kuin vain yksinään käytettäessä.<sup>7</sup> Rhoadesin ym.<sup>37</sup> tutkimuksessa käytettiin suurempaa annosta (5 mg/kg kaksi kertaa päivässä suun kautta). Vaste lääkitykseen vaikutti yhtä hyvältä kuin prednisonilla. Haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavaoireet, ienhyperplasia ja hepatotoksikoosi.<sup>33</sup>

Atsatiopriiniä käytetään muun muassa autoimmuunivälitteisen hemolyyttisen anemian (IMHA) hoidossa.<sup>31,33</sup> Sitä on joissain tutkimuksissa käytetty myös IMPA:n hoidossa muiden lääkkeiden kanssa.<sup>4,39</sup> Jungin ym.<sup>9</sup> tutkimuksessa hyvin nuorelle pennulle annettiin monoterapiana atsatiopriiniä annoksella 1 mg/kg hyvin tuloksin. Mykofenolaatin yhteiskäyttöä atsatiopriinin kanssa ei suositella suurentuneen luuydinsuppressioriskin vuoksi.<sup>33</sup>

Muita mahdollisia atsatiopriinin haittavaikutuksia ovat ruuansulatuskanavan oireet, maksanekroosi ja haimatulehdus.<sup>31,33</sup>

### **Kontrollit**

Remission varmistamiseksi on suositeltu nivelnesteenäytteiden tutkimista uudelleen. Mikäli valkosolujen kokonaismäärä ja neutrofiilien määrä vähenevät huomattavasti, voidaan lääkitystä vähentää.<sup>3</sup> Usein lääkitystä muutetaan ilman uusia nivelnesteenäytteitä klinisen vasteen (nivelen turvotusten häviäminen, kuumettomuus, kivuttomuus) perusteella.<sup>27</sup> Kortikosteroideilääkitystä vähennetään yleensä 25–30 % 2–4 viikon välein.<sup>3,27</sup>

Akutaan faasin proteiinien mittaamista verinäytteestä on tutkittu vaihtoehtona tai lisänä toistuvilla nivelnesteenäytteiden tutkimisille IMPA:n hoidossa.<sup>3</sup> CRP:n on todettu olevan lisääntynyt ennen lääkityksen aloittamista ja relapseissa IMPA:ta sairastavilla koirilla.<sup>20–22</sup> Ohno ym.<sup>21</sup> totesivat, että 1–2 viikkoa lääkityksen alusta tehdyn CRP-määrittelyn tuloksesta voi päätellä jatkohoidon tarpeen pituutta. Jollei CRP-arvo palaudu viitealueelle nopeasti, potilas tarvitsee todennäköisesti jatkuvaa lääkehoitoa. Valkosolujen kokonaismäärä veressä ei korreloi CRP:n tapaan lähtötilanteessa oireisiin tai kontrollinäytteissä lääkitysvasteeseen.<sup>21</sup> Lääkitykseen hyvin vastaavissa tapauksissa CRP laskee 4 viikossa terveiden koirien tasolle Fosterin ym.<sup>23</sup> tutkimuksen mukaan.

Ennen immunosuppressiivisen lääkityksen aloittamista suositellaan veren kuvan, peruselinarvojen sekä virtsanäytteen tutkimista.<sup>10</sup> Kortikosteroidit, atsatiopriini ja leflunomidi voivat nostaa maksa-arvoja. Kortisonilääkityksellä olevilta koirilta suositellaan tutkitavaksi virtsanäytteitä 8–12 viikon välein ja aina virtsatietulehdusoireiden ilmaantuessa. Atsatiopriinilääkityksellä olevilta koirilta suositellaan tutkitavaksi maksa-arvoja, erityisesti alaniini-aminotransferaasia (ALAT) 2 viikon välein 2 kuukauden ajan, sen jälkeen 1–2 kuukauden välein lääkityksen ajan. Pitkäkestoinen atsatiopriinilääkitys voi myös johtaa lievää kohtalaiseen anemiaan. Myös mykofenolaattilääkityksen aikana suositellaan veren kuvan kontrollointia 2–3 viikon välein ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen 2–3 kuukauden välein lääkityksen ajan.<sup>40</sup>

Lääkityksen kesto vaihtelee: Perezin ym.<sup>4</sup> tutkimuksessa noin puolet koirista

**TAULUKKO 3 TABLE**

Idiopaattiseen polyartriittiin käytettävät lääkkeet.

*Medications used in idiopathic polyarthritis.*

| Vaikuttava aine<br><i>Drug</i>                                                                     | Aloitussannos<br><i>Starting dose</i>                                                                                                                                                                                                              | Kauppanimi<br><i>Trade name</i>              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Prednisoloni yksittäisenä<br>lääkityksenä<br><i>Prednisolone alone</i>                             | 2–3 mg/kg/vrk <sup>3</sup><br>2–3 mg/kg/day <sup>3</sup><br>2 mg/kg/vrk <sup>26</sup><br>2 mg/kg/day <sup>6</sup><br>40 mg/m <sup>2</sup> >30 kg koira <sup>30</sup> dog<br>>30 kg koira max 60 mg/päivä <sup>32</sup><br>>30 kg dog max 60 mg/day | Prednicortone, Dermipred                     |
| Mykofenolaatti<br><i>Mycophenolate mofetil</i>                                                     | 15–20 mg/kg/vrk <sup>34</sup><br>15–20 mg/kg/day <sup>34</sup><br>10 mg/kg kaksi kertaa päivässä <sup>26</sup><br>10 mg/kg twice daily<br>7,5–10 mg/kg kaksi kertaa päivässä <sup>32</sup><br>7.5–10 mg/kg twice daily                             | Cellcept, Mycophenolate Mofetil,<br>Myfortic |
| Syklofosfamidi<br><i>Cylophosphamide</i>                                                           | 50 mg/m <sup>2</sup> viikon ajan, sen jälkeen joka<br>toinen päivä <sup>7</sup><br>50 mg/m <sup>2</sup> for one week, then every other<br>day                                                                                                      | Sendoxan                                     |
| Siklosporiini<br><i>Cyclosporine</i>                                                               | 5 mg/kg <sup>7</sup><br>5 mg/kg/day <sup>7</sup><br>10 mg/kg jaettuna kahteen<br>antokertaan <sup>26,36</sup><br>10 mg/kg divided in two doses<br>4–5 mg/kg <sup>32</sup><br>4–5 mg/kg/day <sup>32</sup>                                           | Atopica, Modulis, Sporimune, Cyclance        |
| Atsatiopriini yksittäisenä<br>lääkityksenä<br><i>Azathioprine alone</i>                            | 2 mg/kg viikon ajan, sen jälkeen 1 mg/kg<br>joka toinen päivä <sup>32</sup><br>2 mg/kg for one week, then 1 mg/kg every<br>other day                                                                                                               | Imurel, Azamun                               |
| Atsatiopriini yhdistettynä<br>prednisoloniin<br><i>Azathioprine combined with<br/>prednisolone</i> | 2 mg/kg joka toinen päivä vuorotellen <sup>26</sup><br>2 mg/kg in alternate days                                                                                                                                                                   |                                              |

sai lääkitystä alle puolen vuoden ajan. Koirista 29 % sai lääkettä puolesta vuodesta vuoteen, ja loput koirista sai lääkettä vielä pidempään. Kun koira on oireeton, yhdistelmäterapioiden yleensä aletaan vähentämään ensimmäisenä sitä lääkitystä, josta tulee eniten haittavaikutuksia. Jollei haittoja tule mistään lääkityksestä, voidaan kalleinta lääkitystä alkaa vähentää ensimmäisenä.<sup>3</sup> McKenna<sup>27</sup> suosittelee kortikosteroidien annon lopettamista ensin ja vasta 1–2 kuukautta

sen jälkeen toisen immunosuppressiivisen lääkkeen annon lopettamista. Noin viidesosa koirista tarvitsee loppuelämän ajan kestävää matala-annoksista immunosuppressiivista lääkitystä.<sup>4,34</sup>

**Muu hoito**

Akuutissa vaiheessa häkkilepo on tarpeen, mutta jatkossa asteittainen liikunnan aloittaminen uudelleen on tärkeää, jottei ylipainoa pääse kertymään. Ravintoon lisättävät omega-3-rasvahapot voivat vähentää

elimistön inflammaatiota. Alkuvaiheessa myös muut tukihoito, kuten suonensisäinen nesteytys ja pahoinvoinnin estolääkitys, voivat olla tarpeen systeemisten oireiden hoidossa. Kivunhallintaan voi tarvittaessa käyttää gabapentiiniä, opioideja ja parasetamolia.<sup>27</sup>

Jos potilaalla on pääasiassa eroosiivisiin moniniveltulehduksiin liittyvää ligamenttien venymistä ranteissa tai kintereissä, lääkeshoidon lisäksi voidaan tehdä nivelten jäykistysleikkaus. Tällaiset tapa-

ukset vaativat usein loppuelämän kestäväää lääkehoitoa, koska vaste lääkitykseen on heikompi eikä remissioon usein päästä.<sup>17</sup>

## ENNUSTE

IMPA:ta sairastavan koiran ennuste on kohtalainen tai hyvä. Ennusteeseen vaikuttaa sairauden alatyypin. Jos sekundaarisen muodon taustasairaus saadaan hoidettua, oireet eivät yleensä uusi. Jos oireiden taustalla on lääkitys tai rokote, ennuste on erinomainen ja oireet häviävät useimmiten nopeasti.<sup>3</sup> Kliininen vaste lääkitykseen saadaan yleensä 2–3 viikossa primäärissäkin muodossa.<sup>4</sup>

Todellisen idiopaattisen muodon (tyyppi 1) oireiden uusiminen on yleistä. Clementsin ym.<sup>7</sup> tutkimuksessa 28 %:lla koirista oireet uusivat. Barkerin ym.<sup>29</sup> tutkimuksessa uusivia oireita oli 44 %:lla. Ravicinin ym.<sup>39</sup> ja Perezin ym.<sup>4</sup> tutkimuksissa niitä oli 48 %:lla koirista. Ravicinin ym.<sup>38</sup> mukaan relapsit yleensä ilmenivät vuoden sisällä lääkityksen lopettamisesta. Perezin ym.<sup>4</sup> tutkimuksen koirista taas osa relapsoi, vaikka ne saivat vielä immunosuppressiivista lääkitystä. Koirapotilaista 17–25 % jouduttiin lopettamaan sairauden vuoksi.<sup>4,7,39</sup> Ennuste on huonompi, jos relapseja tulee usein tai jos koiralla on raa-jojen halvausoireita, munuaisten vajaatoiminta tai ligamenttien löystymistä.<sup>3,16,17</sup> On epäilty, että liian nopea lääkityksen vähentäminen voisi johtaa relapsiin, mutta toisaalta alle puolen vuoden lääkitysjaksolakin on päästy hyvään lopputulokseen.<sup>4</sup> Perez ym.<sup>4</sup> totesivat, ettei useiden eri lääkkeiden yhtäaikainen käyttö vaikuta vähentävän relapsien mahdollisuutta. Tähän vastakkaisena tuloksena Ravicinin ym.<sup>39</sup> mukaan kahden lääkityksen yhdistelmällä vaikuttaa olevan parempi mahdollisuus päästä oireista eroon pysyvästi ensimmäisen lääkitysjakson aikana. Sen sijaan relapsin tullessa monoterapia kortisonilla voi olla tehokasta.<sup>39</sup> Tutkimuksessa lääkkeiden käytön aloittamisen perustelut eivät olleet selkeät ja käytetyt lääkkeet vaihtelivat, joten siitä ei voi tehdä suoria päätelmiä. Tarkempia ja laajempia tutkimuksia tarvitaan lääkityksen tehosta.

## POHDINTA

Autoimmuuniperäisen moniniveltulehduksen diagnoosin tekeminen voi olla hankalaa oireiden epämääräisyyden vuoksi. Primääri muoto on poissulkudiagnoosi, eli on tehtävä useita tutkimuksia diagnoosiin

pääsemiseksi. Sekundaarisissa muodoissa oireita on usein myös moniniveltulehduksen taustasairaudesta. Taustasairauksia on paljon eikä niiden diagnosoiminen ole aina suoraviivaista. Taustasyiden selvittely voi olla pitkä, mutta tarpeellinen prosessi. Puutiaisvälitteisten sairauksien diagnosointi ei perustu vain vasta-ainemääriin. Jos vasta-ainepitoisuus on kohonnut viiterajan yli, on lääkityskokeilu järkevä askel. Taustasairauden hoitaminen voi poistaa oireet kokonaan, eikä pitkäkestoisille immunosuppressiivisille lääkityksillä ole tarvetta. Autoimmuunimoniniveltulehdus on pidettävä mielessä diagnoosivaihtoehtona aaltoilevasti kuumeilevilla nuorilla koirilla. Tyypillisesti IMPA:han sairastuneet koirat ovat nuoria aikuisia. Poikkeuksia kuitenkin on. Samanlaisia niveloireita voi olla myös muissa sairauksissa, kuten SLE:ssä. Tietyillä roduilla, kuten shar peilla ja akitoilla, on omat sairautensa, joissa oireena on moniniveltulehdus.

Diagnoosin tekemisen olennaisin osa on nivelenäytteiden otto. Se vaatii vähintään sedaation. Harjaantumattomalle ottaajalle näytteenotto voi olla haastava toimenpide. Tilannetta kuitenkin helpottaa se, että tulehtuneissa nivelissä on yleensä runsaasti nestettä. Nivelnenäytteen tutkimiseenkaan ei ole helppoa ilman harjoittelua. Hankalin vaihe on valkosolujen laskenta Bürkerin kammiassa. Proteiinien määrän voi tutkia refraktometrillä. Kontrolleissa voi CRP-arvon seuraaminen riittää yleistilan ja oireilun tason tarkastamisen lisäksi.<sup>21–23</sup> Tämä on myös yksinkertaisempaa ja halvempaa kuin toistuvat nivelnesteanalyytit.

Lääkityksenä käytetään edelleen pääsääntöisesti kortikosteroideja, useassa tutkimuksessa nimenomaan prednisolonia. Muitakin immunosuppressiivisia lääkityksiä on käytetty, mutta vahvaa tieteellistä näyttöä niiden tehosta ei ole.<sup>36</sup> Niitä kuitenkin käytetään, kun prednisolonia ei voida käyttää, vaste prednisoloniin on huono tai sen annosta on pienennettävä merkittävien haittavaikutusten vuoksi.

Ennuste vaihtelee autoimmuunivälitteisissä moniniveltulehduksissa hyvästä kohtalaiseen. Primäärimuotoa sairastavilla koirilla relapsien mahdollisuus on melko suuri. Omistajan on seurattava tarkoin potilaan terveydentilaa ja oireita, erityisesti jos lääkitys on lopetettu.

Autoimmuunimoniniveltulehdukset aiheuttavat praktikolle päänvaivaa, koska mikään oire, anamnestinen tieto, koiran signalementin yksityiskohta tai nivelnestelöydös ei ole selkeä ja sopiva vain IMPA:han. Niissä on vaihtelua ja päällekkäisyyksiä muiden sairauksien ja jopa normaalilöydösten kanssa.

Eläinlääkärilehden vertaisarvioit-  
tut artikkelit, joiden kirjoittajista  
joku on Helsingin yliopistosta,  
julkaistaan avoimesti Helsingin  
yliopiston kirjaston tietokan-  
noissa alkaen vuodesta 2016.  
Keväällä 2022 niiden lisenssiksi  
valittiin CC-BY.

## KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Heli Turtiainen, ELL  
Hiskinmäen Eläinsairaala, Akselinkatu 1, 44100 Äänekoski  
heli.turtiainen@fimnet.fi

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumistutkintoa.

Thomas Björkenheim, ELL, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri,  
Yliopistollinen eläinsairaala

## KIITOKSET

Kiitokset pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri Esa Kestille  
mielenkiintoisen aiheen ehdottamisesta.

## LÄHDEKIRJALLISUUS

1. Abercromby R, Innes J, May C. Arthritis. Kirjassa: Houlton J, Cook J, Innes J, Langley-Hobbs S toim.: BSAVA Manual of canine and feline musculoskeletal disorders. Quedgeley, British Small Animal Veterinary Association; 2006;81–109.
2. Johnson K, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis. Part 1: pathophysiology. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012;48:12–7.
3. Johnson K, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis: Part 2: Diagnosis and treatment. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012;48:71–82.
4. Perez J, Travail V, Lamb V, Kelly D. Canine immune-mediated polyarthritis: A review of 84 cases in the UK between 2011 and 2011. *Vet Med Sci.* 2024;10:e1306.
5. Foley J, Drazenovich N, Leutenegger C, Chomel B. Association between polyarthritis and thrombocytopenia and increased prevalence of vectorborne pathogens in Californian dogs. *Vet Rec.* 2007;160:159–62.
6. Willemse T, Lamb V, Kelly D. Pregnancy-associated immune-mediated polyarthritis in a dog. *Vet Rec.* 2019;7.
7. Clements D, Gear R, Tattersall J, Carmichael S, Bennett D. Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997–2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:1323–7.
8. Itoh T, Nishi A, Ikeda A, Mizunaga Y, Fujimoto S, Shii H. Clinical features and treatment results of immune-mediated polyarthritis in 16 dogs. *Jpn Vet Veterinary Anesth Surg.* 2010;41:1–7.
9. Jung D, Park C, Kang B, Kim J, Kim H, Lim C ym. Type I immune-mediated polyarthritis on the risk of immune disorders in a Shih-tzu dog. *Korean J Vet Res.* 2006;46:395–8.
10. Rondeau M, Walton R, Bissett S, Drobatz K, Washabau R. Suppurative, nonseptic polyarthropathy in dogs. *J Vet Intern Med.* 2005;19:654–62.
11. Stull J, Evason M, Carr A, Waldnes C. Canine immune-mediated polyarthritis: Clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991–2001). *Can Vet J.* 2018;49:1195–203.
12. Sundburg C, Belanger J, Bannasch D, Famula T, Oberbauer A. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: A retrospective study. *BMC Vet Res.* 2016;12:278.
13. Lim S, Song K, Seo K. Clinical features in 9 dogs with immune-mediated polyarthritis. *J Vet Clin.* 2017;34:434–6.
14. Black V, Whitworth F, Adamantos S. Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases. *J Small Anim Pract.* 2019;60:116–20.
15. Webb A, Taylor S, Muir G. Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with noninfectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthritis. *J Vet Intern Med.* 2002;16:269–73.
16. Karpozilou A, Baptista L, Moreno-Aguado B, Kelly D, Fernandes R. MRI and CT findings of compressive cervical myelopathy in a dog with suspected immune-mediated polyarthritis presenting with tetraparesis. *Vet Rec Case Rep.* 2023;11:e616.
17. Whitworth F, Adamantos S, Frowde P, Whitelock R, Black V. Ligament laxity in nonerosive immune-mediated polyarthritis in dogs: Five cases (2009–2017). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2019;55:210–4.
18. MacWilliams P, Friedrichs K. Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33:153–78.
19. Murakami K, Yonezawa T, Matsuki N. Synovial fluid total protein concentration as a possible marker for canine idiopathic polyarthritis. *J Vet Med Sci.* 2016;77:1715–7.
20. Shaugnessy M, Sample S, Abicht C, Heaton C, Muir P. Clinical features and pathological joint changes in dogs with erosive immune-mediated polyarthritis: 13 cases (2004–2012). *J Am Vet Med Assoc.* 2016;249:1156–64.
21. Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *J Vet Med Sci.* 2006;68: 275–9.
22. Kjelgaard-Hansen M, Jensen A, Houser G, Jessen L, Kristensen A. Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. *Acta Vet Scand.* 2006;48:9.
23. Foster J, Sample S, Kohler R, Watson K, Muir P, Trepanier L. Serum biomarkers of clinical and cytologic response in dogs with idiopathic immune-mediated polyarthropathy. *J Vet Intern Med.* 2014;28:905–11.
24. Wagner B, Freer H, Rollins A, Garcia-Tapia D, Erb H, Earnhart C ym. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* OspA, OspC, OspF, and C6 antigens as markers for early and late infection in dogs. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012;19:527–35.
25. Littman M, Gerber B, Goldstein R, Labato M, Lappin M, Moore G. ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32:887–903.
26. Kohn B, Galke P, Pfister B. Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs. *J Vet Intern Med.* 2008;22:1289–95.
27. McKenna M. Canine immune-mediated polyarthritis. *Vet Irel J.* 2020;10:689–93.
28. Furlanello T, Reale I. First description of reactive arthritis secondary to lepto-spirosis in a dog. *Iran J Vet Res.* 2020;21:146–9.
29. Barker L, McManus S, Adamantos S, Black V. Point prevalence and clinical course of proteinuria in dogs with idiopathic non-erosive immune-mediated polyarthritis. *J Small Anim Pract.* 2022;63:619–23.
30. Bennett D. Immune-based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 3. Canine idiopathic polyarthritis. *J Small Anim Pract.* 1987;28:909–28.
31. Viviano K. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43:1149–70.
32. Nam A, Seo K, Koo T, Song K, Jeong J, Kim S. Comparison of body surface area-based and weight-based dosing format for oral prednisolone administration in small and large-breed dogs. *Pol J Vet Sci.* 2017;20:611–3.
33. Viviano K. Glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine, chlorambucil, and mycophenolate in dogs and cats: clinical uses, pharmacology, and side Effects. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2022;52:797–817.
34. Colopy S, Baker T, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006–2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:312–8.
35. Fukushima K, Lappin M, Legare M, Veir J. A retrospective study of adverse effects of mycophenolate mofetil administration to dogs with immune-mediated disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35:2215–21.
36. Walker H. Immune-mediated polyarthritis in dogs: Are corticosteroids the best bet? *Vet Evid.* 2023; 8.
37. Rhoades A, Vernau W, Kass P, Herrera M, Sykes J. Comparison of the efficacy of prednisone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune-mediated polyarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2016;248:395–404.
38. Charney S, Bergman P, Hohenhaus A, McKnight J. Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222:1388–93.
39. Ravicini S, Kent A, Dunning M, Baines S, Clarke S, Allerton F. Description and outcome of dogs with primary immune-mediated polyarthritis: 73 cases (2012–2017). *J Small Anim Pract.* 2022;63:1–7.
40. Swann J, Garden O, Fellman C, Galnemann B, Goggs R, LeVine D ym. ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated anemia in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1141–72.