

Ärftlig polyneuropati i leonbergerrasen

Under det senaste decenniet har en ärftlig degenerativ sjukdom i perifera nerver hos leonbergerhundar diagnostiserats i Nordamerika och över hela Europa, inklusive Sverige. Vanliga symtom hos affekterade hundar är ett avvikande rörelsemönster i bakbenen och missljud från övre andningsvägarna vid inandning. Artikeln tar upp kliniska och genetiska aspekter på sjukdomen.

granskad artikel

Ärftlig polyneuropati hos leonberger (inherited leonberger polyneuropathy, ILPN), är en degenerativ sjukdom i perifera nervsystemet. Den första beskrivningen av sjukdomen publicerades 2003 (11). Därefter har kliniska fall rapporterats från stora delar av Europa och Nordamerika. Denna diagnos har på kort tid fått relativt stor uppmärksamhet bland leonbergeruppfödare, genetiker och veterinära neurologer (1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 12). I Sverige har ILPN diagnostiserats hos flera leonbergerhundar. Sjukdomen har många likheter med ärftliga polyneuropatier hos människa, som med ett samlingsnamn benämns Charcot-Marie-Tooths sjukdom (3, 7, 8, 11).

KLINISK BILD

Bland rapporterade affekterade hundar är det en betydande majoritet av hanar, men även tikar kan utveckla sjukdomen (5, 11). Symtomdebut har noterats hos hundar som varit från ett till nio år gamla (11). Symtomen hos en enskild drabbad individ kan ibland komma



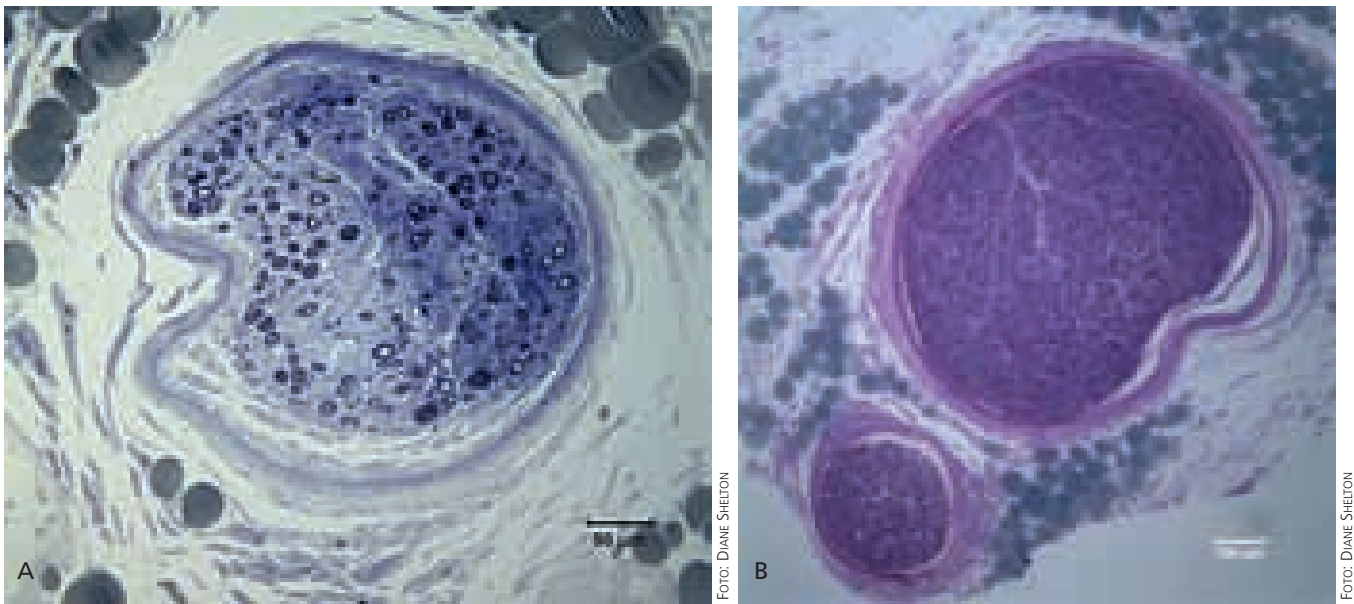
FOTO: HELENA BERG

FIGUR 1. En leonbergerhane diagnostiserad med ärftlig polyneuropati. Hunden visade, med debut i 5–6-årsåldern, avvikande bakbensrörelser med för sjukdomen "typiska" höga benlyft.

huvudsakligen från en larynxpares och då bestå av t ex inspiratorisk dyspné med missljud från övre andningsvägarna, hosta efter att ha ätit eller druckit, heshet och andfåddhet. Larynxparesen kan sekundärt leda till aspirationspneumoni, ibland med fatal utgång. Hos andra drabbade individer kan symtomen huvudsakligen bestå av ett avvikande rörelsemönster i form av dåligt koordinerade bakbensrörelser med höga bakbenslyft. Hunden tappar kraft och smidighet samt blir snubblig (Figur 1). I takt med att sjukdomen utvecklar sig över tid kan även avvikelser i frambenens rörelser ses och andra kranialnervsfunktioner kan dessutom bli ned-

satta. Många av de affekterade hundarna har både ett tydligt avvikande rörelsemönster och påtagliga symtom av larynxpares. Det finns rapporter om enstaka hundar som blivit quadriplegiska i slutstadiet av sjukdomen, men som regel utvecklar de inte en så allvarlig grad av förlamning (11).

Förklaringen till de neurologiska symtomen ligger i att de längsta nervtrådarna i kroppen drabbas hårdast vid denna polyneuropati. Det innebär att symtombilden domineras av dåligt fungerande fibularisnerver (tidigare kallad peroneus) i bakbenen och rekurrensnerver till struphuvudet. Dysfunktion i n recurrens leder till larynxpares. Till följd ➤



FIGUR 2. A: Biopsi av ena fibularisnerven från hunden i Figur 1, tagen vid sju års ålder. På bilden ses ett tvärsnitt av en nervfascikel med nervfiberförlust av kronisk karaktär. B: Som en jämförelse visas här ett tvärsnitt av en nervfascikel från normal fibularisnerv, hund. Alla de små mörka ringarna inne i fascikeln är tvärskurna normala myelinskidor som omsluter normal axoner.

► av dysfunktion i n fibularis ses en uttalad neurogen atrofi och pares-paralys av m tibialis cranialis med en oförmåga att aktivt böja haslederna. Detta leder till att hunden under framföringsfasen i steget måste lyfta bakbenet extra högt för att inte släpa med tassens mot underlaget. Den lyckas med det genom att böja höft och knä extra mycket. Det kan se ut som om den går i högt gräs och kastar fram baktassen ner på marken. Detta ses på båda bakbenen, men kan vara mer uttalat på den ena sidan. För att titta på en illustrativ videofilm, se (6).

DIAGNOSTIK

Hos en hund med en typisk klinisk bild kan misstanken om polyneuropati styrkas genom att man gör elektrofysiologiska undersökningar samt undersökningar av nerv- och muskelbiopsier, företrädesvis från n fibularis och m tibialis cranialis (Figur 2). Nervbiopsitagnings bör utföras av veterinär speciellt utbildad i detta, och göras med hunden lagd i full narkos. Nerv- och muskelbiopsierna bör helst analyseras på ett laboratorium speciellt utrustat för detta. En eventuell larynxpares kan konfirmeras genom svalginspektion.

En av de viktigaste differentialdiagno-

serna till ärftlig polyneuropati hos hund är den förvärvade variant av polyneuropati som hypotyreoidea hundar kan utveckla. Man bör alltså kontrollera tyreoidstatus med hjälp av blodprov hos leonbergerhundar som kommer till veterinärundersökning med en symtombild förenlig med polyneuropati. Om hunden skulle visa sig vara hypotyroid bör den behandlas för detta. Blir den inte bättre i sina neurologiska symtom inom några månader på substitutionsterapi med tyreoidhormon, kan man anta att hunden dessutom har en ärftlig polyneuropati. Författaren har haft patienter där båda diagnoserna har förekommit samtidigt. Skulle hunden bli bra från sina neurologiska besvär med hormonbehandling (eller från andra symtom på hypotyroidism som kan förekomma samtidigt), bör man fortsätta med hormonterapi.

PROGNOS OCH BEHANDLING

Sjukdomen är progredierande, med en fortlöpande degeneration av nervfibrer i de perifera nerverna. Sjukdomsförloppet kan vara relativt olika från individ till individ fast symtombilden som helhet är ganska enhetlig. Det finns en tendens till att man ser mer allvarliga symtom

med en hastigare försämring, både från andningsvägarna och i extremiteterna, om sjukdomen debuterar redan under de första levnadsåren (10, 11).

Det finns tyvärr ingen botande behandling för denna sjukdom och heller ingen behandling som har bevisats kunna hejda den pågående nervdegenerationen. Enligt flera hundägare har fysioterapi och simträning ansetts haft positiv effekt på hundarnas rörelseförmåga och muskelstyrka. Andningsproblem på grund av larynxpares kan förbättras med kirurgi (så kallad "tieback"). En följd av denna operation är en ökad risk för aspirationspneumoni. Man får avgöra från fall till fall utifrån den totala kliniska bilden om en sådan operation kan vara indicerad.

GENETIK

Den skeva könsfördelningen bland hundar som har diagnostiserats med ILPN indikerar att ärftlighetsgången kan vara x-kromosombunden (11) (Figur 3). En stamtavleanalys av ett hundratal affekterade hundar styrker den hypotesen (5). Emellertid har inga studier ännu kunnat klarlägga den molekylärgenetiska bakgrunden till alla fall av ILPN. Man har än så länge funnit ett par loci på auto-

somala kromosomer som kan associeras med ILPN (2). Ingen av dessa, vare sig för sig eller i kombination med varandra, kan vara den bakomliggande faktorn för sjukdomen hos alla affekterade leonbergerhundar.

I ett av dessa loci finns en mutation som utgör en riskfaktor för att utveckla en form av ILPN kallad LPN1. Homozygoter för LPN1-mutationen har som regel utvecklat en svår variant av polyneuropati, oftast före tre års ålder (genomsnittsåldern är ca 1,5 år) (2). Det finns ett gentest kommersiellt tillgängligt som testar hundarna för denna mutation (13). Ungefär en tredjedel av alla ILPN-affekterade individer är homozygota för LPN1-mutationen. Det innebär att fritestade hundar ändå kan ha ärftlig polyneuropati. Det gäller även för hundar med tidig symtomdebut. I subgruppen av diagnostiserade hundar som har haft en tidig symtomdebut är ca 60 procent homozygoter, medan 10–15 procent är heterozygoter och 25–30 procent är helt fria från LPN1-mutationen. I avelssammanhang avråds från parningar

med homozygoter eller parningar mellan två anlagsbärare (13). Därigenom kan man förhoppningsvis reducera andelen av hundar med tidigt debuterande svår form av ILPN.

En annan genvariant, som också har förknippats med ILPN hos en viss andel affekterade hundar, har kallats LPN2 (2). För denna finns inget kommersiellt tillgängligt gentest ännu.

Utmanande genetiska studier

Genetiska studier av ILPN har alltså varit (och är fortfarande) utmanande. Senare års forskning antyder att sjuka hundar har en gemensam bakomliggande x-kromosombunden riskfaktor för ILPN, men att sjukdomens debutålder och svårighetsgrad hos en predisponerad individ kan avgöras av modifierande mutationer i gener på autosomala kromosomer. I nuläget kan man heller inte utesluta påverkan från t ex miljöfaktorer eller könshormoner när det gäller symtomdebut och hur sjukdomen kan yttra sig hos en predisponerad individ. En alternativ förklaring skulle vara att det i

denna ras finns flera (minst tre) sinsemellan olika ärftliga polyneuropatisjukdomar med en sinsemellan påfallande likartad klinisk och patologisk bild. Detta alternativ är inte troligt.

Leonbergerrasen är en hundras med smal avelsbas. Alla dagens hundar sägs härstamma från endast åtta individer som överlevde andra världskriget. Detta kombinerat med den blandning av förfäder från olika länder som ses vid en genomgång av stamtavlor från europeiska och amerikanska representanter för rasen gör det osannolikt att rasen är delad i olika genetiska pooler (5). Pågående molekylärgenetisk forskning i både USA och Europa om den ärftliga bakgrunden till ILPN kommer förhoppningsvis att möjliggöra avelstilltag som eliminerar denna degenerativa neurologiska sjukdom från leonbergerpopulationen (12, 13).

SUMMARY

Inherited polyneuropathy in the leonberger breed

An inherited degenerative disease of peripheral nerves in Leonberger dogs was first described in 2003. Since then, affected dogs have been diagnosed all over North America and Europe, including Sweden. Onset of clinical signs has been observed at between 1 and 9 years of age. The major clinical findings in affected dogs are a high-steppage pelvic-climb gait and laryngeal paresis or paralysis. The clinical course is progressive. There is no known curative therapy, although respiratory problems may improve by laryngeal surgery.

A majority of reported cases have been male dogs. The skewed sex distribution and the inter-relationship among affected dogs suggest an underlying X-linked mode of transmission for the phenotype. However, there are indications for this disease being a polygenic disorder with a major risk factor on chromosome X, whereas age at onset and severity of signs might be determined by modifying genes on autosomal chromosomes. A genetic test was recently launched for a severe early-onset form of the disease, called LPN1. About one third of the cases of polyneuropathy in Leonbergers are homozygotes for the



FOTO: SARA LANDVÖGT

FIGUR 3. Den skeva könsfördelningen bland hundar som har diagnostiserats med ILPN indikerar att ärftlighetsgången kan vara x-kromosombunden.

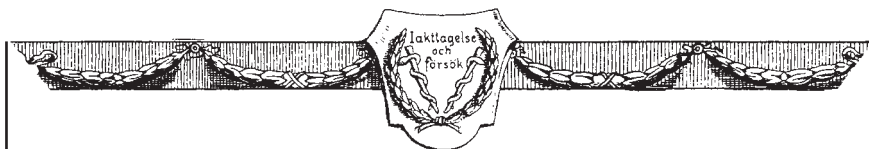
- LPN1-mutation. On the other hand, about 25–30 % of young onset affected dogs are actually clear of the LPN1-mutation.

Referenser

1. Drögemüller C & Leeb T. Leonberger polyneuropathy (LPN): Research update, September 2011. Hämtad 29 juni 2012 från Norsk Leonbergerklubb, www.leonberger.no/data/f/0/21/30/0_2401_0/2011/Sep12_LPNI_Info_UniBe_english.pdf
2. Ekenstedt KJ, Drögemüller C, Minor KM, Shelton GD, Leeb T, Becker D, Patterson N & Mickelson J. Whole-genome association analysis reveals two loci strongly associated with Leonberger polyneuropathy. 5th International Conference: Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases. Baltimore, Maryland, USA, 2010.
3. Granger N. Canine inherited motor and sensory neuropathies: An updated classification in 22 breeds and comparison to Charcot-Marie-Tooth disease. *Vet J*, 2011, 188, 3, 274–285.
4. Granger N, Escriou C, Thibaud JL, Riche C, Talbot CE, Jeffrey ND & Blot S. Polyneuropathy in Leonberger dogs: an emerging pan-European polyneuropathy. BSAVA Congress, Birmingham, UK, 2007.
5. Hultin Jäderlund K, Baranowska Körberg I & Nødtvedt A. Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs. *J Vet Int Med*, 2011, 25, 997–1002.
6. International Leonberger Union. Health/diseases, polyneuropathy, neuro-

pathic disorders in Leonberger dogs (utan årtal). Hämtad 29 juni 2012 från International Leonberger Union, www.leonbergerunion.com/health/polyneuropathye.htm

7. Pareyson D. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve*, 1999, 22, 1498–1509.
8. Reilly MM. Genetically determined neuropathies. *J Neurol*, 1998, 245, 6–13.
9. Riche C. La polyneuropathie hereditaire du Leonberg: Caracterisation clinique, electromyographique et genetique. Thesis, La Faculte de Medecine de Creteil, France, 2006.
10. Shelton GD. What's new in muscle and peripheral nerve diseases? *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2007, 4, 249–255.
11. Shelton GD, Podell M, Poncelet L, Schatzberg S, Patterson E, Powell HC & Mizisin AP. Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: A mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease? *Muscle Nerve*, 2003, 27, 471–477.
12. The Leonberger Club of America Health Education Committee. Health issues, polyneuropathy (utan årtal). Hämtad 29 juni 2012 från The Leonberger Club of America Health Education Committee, <http://leowatch.org/HTMLfiles/Health-issues/polyneuropathy.htm>
13. Vetsuisse Fakultät, Universität Bern, Institut für genetik. Dienstleistung – hund, Gentests beim hund, Polyneuropathie (LPN1) beim Leonberger (utan årtal). Hämtad 29 juni 2012 från Vet-suisse Fakultät, Universität Bern, www.genetics.unibe.ch/content/dienstleistung/hund/index_ger.html.



Stiftelsen Ivar och Elsa Sandbergs stipendiefond

Sällskapet för Veterinärmedicinsk Forskning styrelse ledigförklarar härmed stipendier ur Ivar och Elsa Sandbergs stipendiefond för livsmedelshygienisk forskning. Ändamålet med fonden är att främja vetenskaplig forskning inom livsmedelshygienens område eller inom områden som har direkt betydelse för livsmedel och livsmedelshygien.

Disponibelt för årets utdelning är cirka 325 000:–. Notera att förvaltningsavgifter eller andra generella påslag inte beviljas med mer än högst 14 % (exkl moms i förekommande fall).

Ansökan skickas in elektroniskt i PDF-format (signera och scanna) till susanna.sternberg-lewerin@slu.se. Ansökan skall ha inkommit senast måndagen **10 december 2012**.

Ansökan skall vara på **maximalt 5 sidor** och innehålla Bakgrund, Målsättning, Metoder, Arbetsplan, Budget för projektet samt ett kortfattat CV för huvudsökande.

Ytterligare upplysningar lämnas av Susanna Sternberg Lewerin på tel 018-673192 eller e-post susanna.sternberg-lewerin@slu.se.

Se även Sällskapet hemsida www.vetmedforsk.se.



***KARIN HULTIN JÄDERLUND**, leg veterinär, VMD, Dipl European College of Veterinary Neurology, Seksjon for smådyrmedisin, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, Norges veterinærhøgskole, Postboks 8146 Dep, 0033 Oslo, Norge.

AGFA Musica SOLO röntgenframkallare att plocka reservdelar från, en kassettmärkare samt 6 st röntgenkassetter (2 st 21 x 43 cm, 2 st 24 x 30 cm samt 2 st 18 x 24 cm) säljes.

Kontakta Fjällveterinären på 070-2447992.