

Förvärvad hjärtsjukdom hos hund

KATJA HÖGLUND, leg veterinär, VMD, universitetslektor,
INGRID LJUNGVALL, VMD, (resident i kardiologi) och
JENS HÄGGSTRÖM, veterinär, VMD, professor*

Hundens två vanligaste hjärtsjukdomar ingår i LUPA-projektets hjärt-kärlidel. Det är kronisk klaffdegeneration och den förvärvade hjärtmuskelsjukdomen dilaterad kardiomyopati (DCM). Här följer del två i serien "Forskning hundavel" som startade i nr 6/2012.



KRONISK KLAFFDEGENERATION

Kronisk klaffdegeneration är vanligast hos små till medelstora hundar (1) och karakteriseras av kroniska degenerativa förändringar av den stora segelklaffen på hjärtats vänstra sida. Detta leder till klaffotäthet och vänstersidig hjärtförstoring. Sjukdomsförloppet är långsamt progressivt, ofta över flera års tid under vilka hundarna inte visar några sjukdomstecken. Slutligen kan vänstersidig hjärtsvikt med lungödem utvecklas (5). Sjukdomen har många likheter med mitralklaffs prolaps (MVP) hos människa (3, 8, 9).

Sjukdomsdebuten i kronisk klaffdegeneration är kraftigt åldersbetingad och anses ha en stark genetisk bakgrund (10). Hos både hundar med klaffdegeneration och människor med MVP har en polygen nedärvning med tröskelvärden föreslagits (10, 12). Cavalier king charles spaniel har en hög förekomst av sjukdomen och drabbas i tidig ålder (4) (Figur 1). I LUPA-projektet har ett tusental cavalier king charles spaniel screenats med auskultation och ekokardiografi i fem europeiska länder. Av dessa inkluderades 139 fall och 102 kontroller, varav majoriteten kom från Sverige och Dan-



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 1. Cavalier king charles spaniel har hög förekomst av kronisk klaffdegeneration och drabbas i tidig ålder.

mark. Fall definierades som hundar som utvecklat klaffotäthet vid ung ålder (<4,5 års ålder) eller utvecklat hjärtsvikt före åtta års ålder. Kontroller utgjordes av hundar över åtta års ålder med ingen eller mycket lindrig klaffotäthet. En "genome wide association study" (GWAS) utfördes, som identifierade två loci starkt associerade till utveckling av sjukdomen, på kromosom 13 respektive 14 (6). Dessa områden studeras nu vidare i detalj för att identifiera de sjukdomsorsakande generna.

DILATERAD KARDIOMYOPATI

Den andra hjärtsjukdomen som ingår i LUPA-projektet är den förvärvade hjärtmuskelsjukdomen dilaterad kardiomyopati (DCM). Denna sjukdom karakteriseras av nedsatt myokardiell rörlighet (kontraktilitet) och hjärtförstoring, vilket kan leda till hjärtsvikt, arytmier och plötslig död. Prognosen vid DCM är till

viss del beroende på rastillhörighet, men är generellt sett dålig i jämförelse med andra hjärtsjukdomar (11).

Fenotypiskt finns stora likheter mellan hund och människa för sjukdomen. Hos hundar drabbas den framför allt vissa medelstora till stora raser, såsom dobermann, grand danois, boxer och sankt bernhardshund, vilket indikerar att dessa raser är genetiskt predisponerade. I de flesta studier har en autosomal dominant nedärvning beskrivits. Undantag är grand danois där en könsbunden nedärvning är beskriven. Nya resultat tyder emellertid på att ett komplext nedärvningsmönster med några få starka genetiska riskfaktorer sannolikt föreligger hos flera olika raser.

Den kliniska DCM-diagnosen baseras på aktiv exklusion av andra hjärtsjukdomar, uppfyllande av ett antal ekokardiografiska kriterier (2), samt konfirmering med torax- och bukröntgen vid kliniska ➤

- tecken på hjärtsvikt. Den kliniska diagnosen konfirmeras post-mortem med histopatologi.

Två former av DCM förekommer, ”Attenuated wavy fibre”-typen karakteriseras av tunna myocyter med vågformat utseende och är den dominerande DCM-formen hos newfoundlandshund, grand danois och irländsk varghund. Den ”fettinfiltrationsdegenerativa” typen karakteriseras av myokardiell degeneration, atrofi, kraftig fibros och fettinfiltration och ses framför allt hos boxer och dobermann (Figur 2). Den sistnämnda leder till påverkan på retledningssystemet med stor risk för ventrikulära arytmier och plötslig död. Vid ”attenuated wavy fibre”-formen är de vanligaste sjukdomstecknen istället relaterade till utveckling av hjärtsvikt och arytmier i form av förmaksflimmer.

I LUPAs DCM-projekt ingår newfoundlandshund, grand danois, irländsk varghund, dobermann och boxer, varav vi i Sverige har huvudansvaret för de två förstnämnda raserna. Inklusionskriterierna har varierat något på grund av de olika rasernas DCM-form. Hos dobermann och boxer fastställdes diagnosen genom ultraljudsfynd samt antal kammarextraslag vid 24-timmars EKG. Kontrollerna definierades som hundar utan påvisbara förändringar över sex års ålder. Hos irländsk varghund ställdes diagnosen baserad på ultraljudsfynd. Hos newfoundlandshund och grand danois användes kliniska sjukdomstecken och ultraljudsförändringar och hos en andel av hundarna ytterligare konfirmering med histopatologi. Kontrollerna utgjordes av hundar utan histopatologiska och/eller kliniska ultraljudsförändringar efter en viss ålder (åtta år i de flesta rasprojekten).

GWAS har utförts i alla raserna och hos dobermann har en signifikant association mellan sjukdomsförekomst och ett locus på kromosom fem visats (7). Hos irländsk varghund hittades signifikanta associationer till två loci, på kromosom tio respektive 17. I bägge dessa områden finns gener som är inblandade i fettmetabolismen. Hos grand danois och newfoundlandshund har flera loci identifierats, men resultaten hos dessa raser är fortfarande under bearbetning.



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 2. Den ”fettinfiltrationsdegenerativa” typen av dilaterad kardiomyopati ses framför allt hos boxer och dobermann.

Ett intensivt arbete pågår för närvarande för att identifiera de gener och eventuella mutationer som gett upphov till associationerna hos de olika raserna. Det kan emellertid fastslås att det är olika gener och mutationer som ligger bakom utvecklingen av DCM hos de olika raserna.

Referenser

1. Detweiler DK & Patterson DF. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann Y Acad Sci*, 1965, 127, 481–516.
2. Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC & Häggström J. The ESVC taskforce for canine dilated cardiomyopathy proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 2003, 5, 2, 7–19.
3. Han RI, Black A, Culshaw G, Frensh AT & Corcoran BM. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: An image analysis study. *J Heart Valve Dis*, 2010, 19, 60–70.
4. Häggström J, Hansson K, Kvarn C & Swenson L. Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Vet Rec*, 1992, 131, 549–553.
5. Lord P, Hansson K, Kvarn C & Häggström J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract*, 2010, 51, 4, 210–218.
6. Madsen MB, Olsen LH, Häggström J, Höglund K, Ljungvall I, Falk T, Wess G, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Chetboul V, Gouni V, Proschowsky HF, Cirera S, Karlskov-Mortensen P & Fredholm M. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *J Hered*, 2011, 102, Suppl 1, 62–67.
7. Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drögemüller M, Drögemüller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J & Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. *PLoS One*, Epub, 2011, May 20.
8. Pomerance A & Whitney JC. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. *Cardiovasc Res*, 1970, 4, 61–66.
9. Pedersen HD, Häggström J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovasc Res*, 2000, 47, 234–243.
10. Swenson L, Häggström J, Kvarn C & Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, 208, 2009–2012.
11. Tidholm A. Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: A retrospective study of 62 dogs. *J Vet Cardiol*, 2006, 8, 41–7.
12. Yosefy C & Barak BA. Floppy mitral valve/mitral valve prolapse and genetics. *J Heart Valve Dis*, 2007, 16, 6, 590–595.

*KATJA HÖGLUND, leg veterinär, VMD, universitetslektor, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, SLU, 750 07 Uppsala.
 INGRID LJUNGVALL, leg veterinär, VMD, (resident i kardiologi), Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, 750 07 Uppsala.
 JENS HÄGGSTRÖM, leg veterinär, VMD, professor, DECVIM-CA (kardiologi), Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, 750 07 Uppsala.