

MARIA HURST, leg veterinär, VMD, laboratorieveterinär,
LENA PELANDER, leg veterinär, doktorand,
KATARINA TENGVALL, husdjursagronom, doktorand,
ASTRID HOPPE, leg veterinär, docent, Dipl Internal Medicine (CA) och
ÅKE HEDHAMMAR, leg veterinär, professor emeritus, Dipl Internal Medicine (CA)*

Terminologi, klinik, diagnostik, patologi och avelshänsyn

Renal dysplasi och andra progressiva nefropatier hos hund

Den progressiva njursjukdomen renal dysplasi (RD), tidigare även benämnd juvenil progressiv nefropati, har uppmärksammats hos unga hundar i flera raser och en ärftlig bakgrund till sjukdomen har indikerats. Artikeln definierar begreppet RD och redovisar hur sjukdomen kan särskiljas från andra kända progressiva njursjukdomar hos hund. Dessutom föreslås nya rutiner för handläggning av misstänkta fall av RD hos unga hundar. Med anledning av avelshänsynen för genetiskt betingade sjukdomar redovisas även Svenska Kennelklubbens genetiska hälsoprogram avseende RD samt pågående forskning kring den molekylärgenetiska bakgrunden till sjukdomen.

INLEDNING

Kronisk njursjukdom, karakteriserad av irreversibla skador i njurarna, är vanligt förekommande hos hund. Det kliniska förloppet är som regel progressivt, vilket innebär att njurfunktionen sakta försämras under månader eller år. Graden av kliniska sjukdomstecken varierar med omfattningen av skadorna i njurarna. Vissa djur kan leva med bra livskvalitet i månader eller något/några år efter diagnosen.

Begreppet kronisk njursjukdom innefattar en mängd olika specifika diagnoser, varav vissa är konstaterat eller mis-



FIGUR 1. Makroskopisk bild av njure (formalinfixerad) från en treårig hund med renal dysplasi.

tänkt ärftliga och andra är förvärvade. För definitiv, specifik diagnos krävs histopatologisk undersökning av njurvävnad. Ärftlig eller misstänkt ärftlig njursjukdom bör alltid finnas med på listan över differentialdiagnoser när kronisk njurskada påvisas hos unga djur.

Juvenil progressiv nefropati

För kronisk njursjukdom med progressivt förlopp hos unga individer används ofta samlingsbegreppet juvenil progressiv nefropati. Detta begrepp kan definieras som en primärt icke-inflammatorisk, degenerativ eller utvecklingsbetingad fortskridande kronisk njursjukdom av oklar patogenes som drabbar unga djur

(11). Till denna grupp hör en rad olika ärftliga njursjukdomar hos hund såsom hereditär nefrit hos bullterrier och cocker spaniel (även kallad familjär nefropati), hereditär glomerulopati hos samojed och familjär glomerulonefropati hos berner sennen (även kallad familjär nefropati). Även hos flera andra raser förekommer familjärt uppträdande glomerulonefropatier som misstänks ha en ärftlig bakgrund.

Till gruppen juvenila progressiva nefropatier räknas också renal dysplasi (RD), vilket primärt är en utvecklingsrubning som morfologiskt karakteriseras av en onormal differentiering av njurvävnaden (Figur 1). Tidigare har i

- Sverige begreppet juvenil progressiv nefropati (PNP) ofta använts för denna specifika utvecklingsrubbnig. För att undvika sammanblandning med andra progressiva nefropatier benämns sjukdomen numera enbart RD.

Alltifrån enstaka till ett flertal fall av RD har diagnostiserats hos ett stort antal hundraser både nationellt och internationellt (9, 12). I Sverige har sjukdomen konstaterats hos fler än 80 raser (4). Den har ett familjärt uppträdande hos flera raser, vilket stödjer en misstanke om ärftlighet (10). Arvs gången är ännu inte helt klarlagd men för enstaka raser, bland annat shih tzu, har tidigare studier indikerat en autosomal recessiv nedärvning (5).

HISTORIK

Renal hypoplasia eller underutveckling av njurarna hos hundar i Sverige konstaterades redan på 1930-talet och på 1950-talet beskrevs njurbarkshypoplasia (renal kortikal hypoplasia) hos engelsk cocker spaniel (8). Njurbarkshypoplasin karakteriserades av en förtunnad njurbark med ett minskat antal glomeruli samt skleros, fibros och förkalkningar. Den sjukdom som då beskrevs var sannolikt hereditär nefrit, som man numera vet orsakas av en genetiskt betingad defekt i de glomerulära basalmembranen (3). I Sverige har dock även flera fall av RD konstaterats hos cocker spaniel och det kan inte uteslutas att en sammanblandning av de båda sjukdomarna tidigare ibland kan ha skett (6).

KLINIK

De vanligaste sjukdomstecknen vid långt gången kronisk njursvikt är polyuri/polydipsi, avmagring, anorexi eller dålig aptit och kräkningar. Förändringar av njurvärdena i blodet, kreatinin och urea, ses vanligtvis inte förrän ca 75 procent av njurarnas funktion har förlorats, vilket är mycket sent i sjukdomsförloppet (10). Den nedsatta förmågan att koncentrera urinen inträder något tidigare, vid bortfall av ca 2/3 av njurfunktionen. Det innebär att polyuri/polydipsi till följd av kronisk njursjukdom hos hund kan ses redan innan njurvärdena i blodet börjat stiga. Andra tecken på att en kronisk njurskada föreligger kan vara

KARAKTERISTISKA HISTOPATOLOGISKA FÖRÄNDRINGAR VID RENAL DYSPLASI HOS HUND

Kvarstående odifferentierade strukturer

- Omogna (fetala) glomeruli och tubuli
- Omogen bindväv (mesenkym)
- Primitiva gångstrukturer

Felaktigt differentierade strukturer

- Dysplastiska tubuli och samlingsrör
- Metaplastisk brosk- eller benvävnad

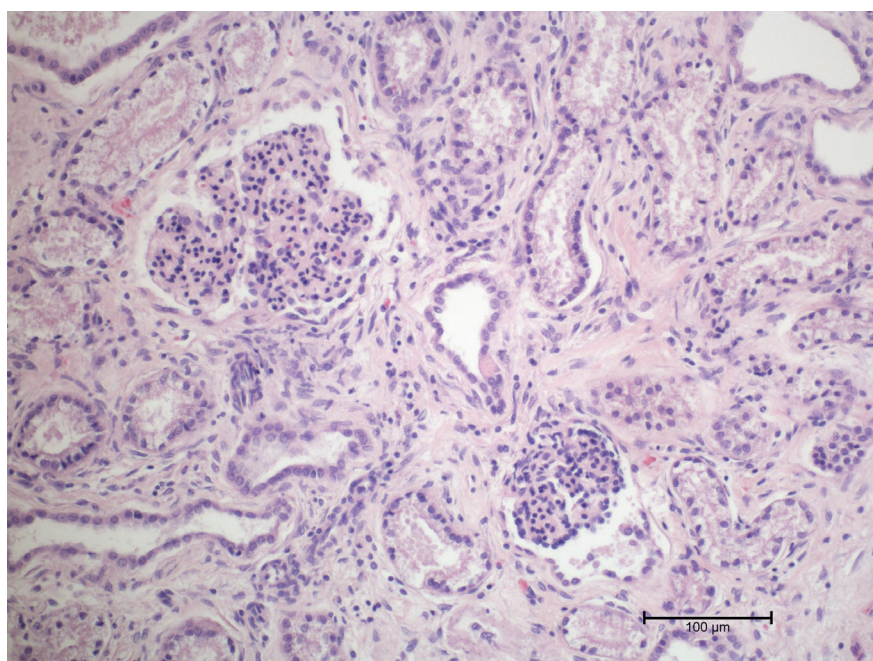
onormal njurstorlek eller form upptäckt vid en röntgenundersökning alternativt onormal storlek, form eller ekogenicitet vid ultraljudsundersökning. Persisterande renal proteinuri utgör ytterligare ett tecken på kronisk njurskada (2). I det sistnämnda fallet bör i första hand en glomerulopati misstänkas, såsom glomerulonefrit, renal amyloidos eller, för vissa raser, hereditär nefrit. Vid RD ses vanligen inte proteinuri i någon högre grad.

I de fall njurförändringar konstaterats via röntgen eller ultraljud, om njurskada

misstänks till följd av polyuri/polydipsi eller om persisterande renal proteinuri föreligger, samtidigt som kreatinin ligger inom referensområdet, finns möjlighet att beräkna den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) med hjälp av clearance-metoder eller scintigrafi. Dessa undersökningar resulterar i ett numeriskt värde på GFR, dvs antal milliliter filtrerad plasma per kg kroppsvikt och minut. Ett nedsatt värde indikerar försämrad njurfunktion, men orsaken till den nedsatta njurfunktionen kan inte fastställas med vare sig blodprov eller GFR-mätning. För diagnos av RD krävs alltid histopatologisk undersökning av njurvävnad (se kommande stycke) (12). Njurförändringar påvisade via röntgen eller ultraljud är inte tillräckliga för att säkerställa diagnosen och det är inte heller möjligt att med dessa undersökningsmetoder utesluta att en hund har eller kan komma att utveckla sjukdomen.

PATOLOGI

Renal dysplasi kan bara utvecklas under den tidsperiod som njurarnas utveckling, nefrogenesen, pågår, vilken hos hund utöver fosterlivet även omfattar en till två månader efter födelsen (11). Sjukdo-



FIGUR 2. Histologiskt snitt av njurbarken från en tvåårig hund med renal dysplasi. Bilden visar en liten omogen (fetal) glomerulus nederst till höger, att jämföra med en normalstor glomerulus överst till vänster. I njurvävnaden ses även utbredd fibros och tillbakabildning av tubuli. HE-färgning.

men karakteriseras av en oorganiserad och felaktig utveckling av njurparenkymet som ett resultat av en avvikande differentiering (12). Makroskopiskt är njurarna vanligen mindre än normalt och har en oregelbunden form, ofta med ett lobulerat utseende och ljus färg (Figur 1). Konsistensen är ökad och gränsen mellan cortex och medulla är otydlig.

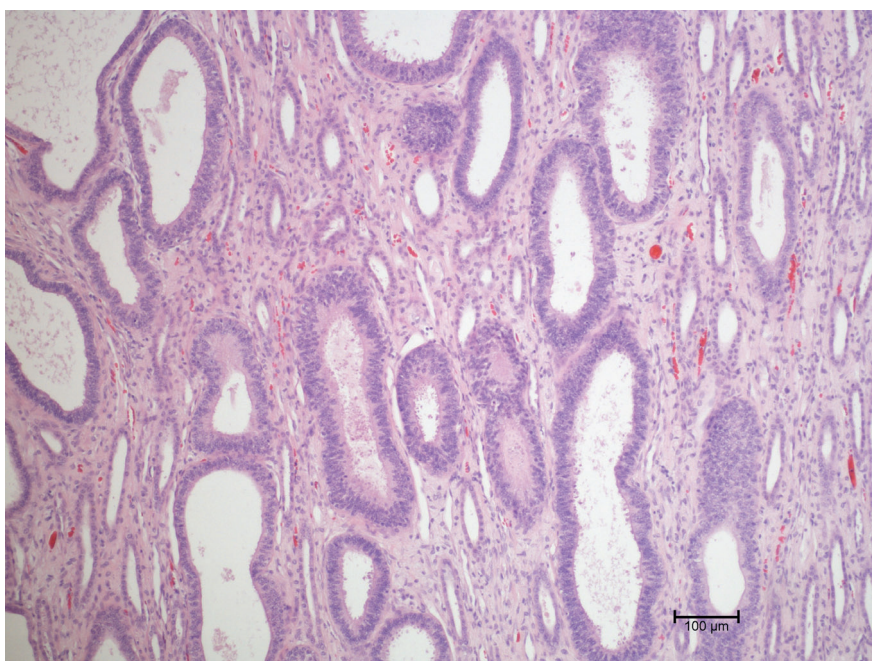
Primära histologiska förändringar vid RD utgörs av dels kvarstående omogna (fetala) strukturer som normalt inte påvisas i den färdigutvecklade njuren, dels felaktigt differentierad vävnad av såväl dysplastisk som metaplastisk art. En sammanställning av de karakteristiska primära förändringar som kan förekomma vid RD visas i faktarutan och de vanligast förekommande illustreras i Figur 2–4. Vanliga sekundära förändringar i njurvävnaden utgörs av varierande grad av diffus interstitiell fibros i medulla samt radiära fibrösa stråk i cortex, cystisk glomerulär atrofi, tubulär degeneration, tubulär dilatation, dystrofiska förkalkningar samt sparsam interstitiell infiltration av lymfocyter och plasmaceller. Kvarvarande intakta nefron är ofta kompensatoriskt förstörade (hyperplastiska och hypertrofierade).

DIAGNOSTIK

Definitiv diagnos av sjukdomen RD ställs på basis av påvisandet av en eller flera av de primära histopatologiska förändringarna (se faktarutan). Det bör dock påpekas att förekomst enbart av omogna (fetala) glomeruli inte är diagnostiskt för RD, då sådana kan förekomma sporadiskt även vid andra progressiva nefropatier. Histopatologisk undersökning av en njurbiopsi från cortex kan ibland vara tillräcklig för diagnos, men eftersom de primära förändringarna ofta är ojämnt fördelade i cortex eller belägna i medulla kan sjukdomen inte uteslutas på grundval av avsaknad av primära förändringar i biopsin. Detta innebär att diagnosen RD idag vanligen inte kan ställas förrän efter döden, när en större mängd njurvävnad kan göras tillgänglig för undersökning. Det är dock inte alltid möjligt att ens då kunna fastställa diagnosen, eftersom högradiga sekundära föränd-



FIGUR 3. Histologiskt snitt av njurbarken från en tvåårig hund med renal dysplasi. Bilden visar flera dysplastiska tubuli med veckat och vindlande epitel. Dessutom ses fibros och sparsam infiltration av inflammatoriska celler. HE-färgning.



FIGUR 4. Histologiskt snitt från njurmärgen från en tvåårig hund med renal dysplasi. Bilden visar höggradigt dilaterade samlingsrör med ett dysplastiskt, högt cylindriskt och tvåradigt epitel. Samlingsrören omges av lucker, omogen bindväv (mesenkym). HE-färgning.

ringar i långt framskridna fall kan göra det omöjligt att påvisa de karakteristiska primära förändringarna. Behov finns därför av att utveckla en förbättrad dia-

gnostisk metod för sjukdomen. Detta och en önskan att också kunna identifiera avelsdjur med en ökad benägenhet att nedärva sjukdomen har föranlett

- studier vid SLU avseende den genetiska bakgrunden till RD hos några hundraser. I en artikel i *Veterinary Focus* beskrivs mer generellt genetiska aspekter på kroniska njurskador hos hund (9).

PÅGÅENDE FORSKNING

Vid SLU och Uppsala universitet pågår sedan flera år ett forskningsprojekt avseende RD hos boxer i samarbete med SVA och Broad Institute i Boston, USA. Syftet med projektet är dels att karakterisera sjukdomen histopatologiskt hos i första hand boxer, dels att klarlägga dess genetiska bakgrund för att i förlängningen få fram ett DNA-test för en enkel och korrekt diagnostisering (Figur 5). Ett DNA-test skulle utöver en säker diagnostik för levande, sjuka hundar även möjliggöra identifiering av kliniskt friska anlagsbärare, vilket skulle kunna vara vägledande i avelsarbetet och bidra till att minska frekvensen av RD inom rasen. För en annan av de progressiva nefropatierna, hereditär nefrit hos cocker spaniel, är den genetiska orsaken fastställd och här finns redan idag möjlighet att DNA-testa hundar för sjukdomen (1).

Samtidigt är förhoppningen att kunskap om den biologiska process som leder till RD också ska kunna ge möjlighet till att utveckla fungerande behandlingsmetoder i framtiden. Ännu är inte den genetiska bakgrunden säkert fastställd för någon hundras, och det är inte heller känt om det är en eller flera olika mutationer som orsakar

sjukdomen. Nedärvningsmönster och genetisk orsak kan även skilja sig åt mellan olika raser.

Molekylärgenetiska studier

De genetiska studierna avseende RD följer de principer för molekylärgenetiska studier som vi arbetar efter för ett flertal olika sjukdomar (7, 13). Arbetet går till på följande sätt:

Först samlas blodprover från både sjuka och friska hundar in. Vanligtvis startas insamling av blodprover från raser som visat hög risk att drabbas av sjukdomen. Blodproverna används sedan vid framställandet av DNA som används i de genetiska studierna. Vid den första genetiska analysen, den så kallade helgenomanalysen, jämförs ett antal sjuka och ett antal friska hundar av samma ras vid ca 170 000 olika positioner i arvsmassan. Dessa positioner är jämnt utspridda över hela arvsmassan och är utvalda för att de representerar en naturlig variation mellan individer. Principen bygger på att de individer som testas är lika på alla sätt förutom att de sjuka bär på sjukdomsanlaget. Därmed kan slutsatsen dras att de positioner som uppvisar skillnader mellan grupperna är associerade med sjukdomen. Dessa regioner följs sedan upp med vidare analyser för att definiera vilken eller vilka gener/mutationer som orsakar

sjukdomen. För helgenomanalysen krävs det blodprover från ca 200 hundar (klassificerade som fall eller kontroller) om sjukdomen är orsakad av flera förändringar (komplex nedärvning) jämfört

med ca 20 hundar om endast en förändring ligger bakom (enkel nedärvning) (6).

Provinsamling

Inom forskningsprojektet avseende RD pågår insamling av blodprover från unga hundar (<3 år) med kliniska symtom på kronisk njursjukdom. I första hand gäller detta boxer, men även från raserna cocker spaniel, berner sennen och flat-coated retriever samlas blodprover in. Både djurägare och veterinärer uppmanas att ta blodprov från hundar av dessa raser redan då de uppvisar tecken på nedsatt njurfunktion och RD kan misstänkas. Av största vikt är att njurvävnad från dessa unga hundar tas om hand när/om de senare avlivas eller dör till följd av njursvikt, så att en histopatologisk undersökning kan utföras för fastställande av en slutgiltig diagnos. Blodprov kan också tas i samband med avlivning. Att både blodprov och njurvävnadsprov finns tillgängliga är nödvändigt för att hunden ska kunna inkluderas i forskningsprojektet. Detaljerade anvisningar avseende blodprover till forskningsprojektet finns på http://hunddna.slu.se/?page_id=147. Där finns också den särskilda remiss som ska användas (nedladdningsbar). Prov för histopatologisk undersökning analyseras inte inom forskningsprojektet utan skickas till patologiskt-anatomiskt laboratorium.

Genetiska studier på boxer

Hittills har studierna i Sverige avseende RD hos boxer resulterat i att blodprover från 13 obesläktade boxerfall med histopatologiskt säkerställd diagnos tillsammans med 15 friska kontroller har analyserats i en helgenomanalys (Figur 6). Det preliminära resultatet antyder dock att det krävs fler hundar för att få en signifikant association mellan regioner i arvsmassan och sjukdomen. I ett vidare samarbete med Broad Institute (som nämnts tidigare i texten) har fler prover från boxer, insamlade i USA, analyserats. Dock har ännu ingen association till sjukdomen kunnat bekräftas och arbetet med att samla in fler blodprover från boxer i både Sverige och USA fortgår.



Foto: JAGODKA

FIGUR 5. Syftet med det pågående forskningsprojektet är dels att karakterisera RD histopatologiskt hos i första hand boxer, dels att klarlägga sjukdomens genetiska bakgrund.

Andra DNA-prover än blod

En metod för att utvinna DNA ur formalinfixerad, paraffinbäddad vävnad finns, vilket möjliggör DNA-analys av arkivmaterial som finns sparad på olika patologilaboratorier från hundar som fått diagnosen RD. Detta DNA har dock visat sig vara av förhållandevis dålig kvalitet (degraderat) och därmed oanvändbart i den stora helgenomanalysen. Däremot kan materialet användas till mindre avancerade analyser, såsom vid detaljerad analys av kandidatregioner när vi kommit så långt. Vår förhoppning är att snabbt kunna verifiera kandidatregionerna även i andra raser med hjälp av detta sparade material.

AVELSHÄNSYN OCH GENETISKA HÄLSOPROGRAM

Ett genetiskt hälsoprogram för RD föreligger sedan tidigare för tolv raser (berner sennen, boxer, cairnterrier, cocker spaniel, flatcoated retriever, golden retriever, lhasa apso, shih tzu, irish softcoated wheaten terrier, tibetansk spaniel, tibetansk terrier och welsh springer spaniel). Hälsoprogrammet bygger på en central registrering av fall av sjukdomen i SKKs register och baseras på resultatet från histopatologisk undersökning av njurvävnad. I och med att tydligare riktlinjer för diagnostisering av RD nu föreligger har SKKs hälsoprogram utökats till att omfatta registrering av fall i samtliga raser.

Trots att de molekylärgenetiska studierna indikerar en mer komplex nedärvning än vad man tidigare trott kvarstår de givna avelsrekommendationerna för påvisade fall av RD. Den affekterade individen är självfallet inte aktuell för avel. Båda föräldrarna till den affekterade individen nedärver sannolikt en ökad risk för att utveckla njursjukdomen och bör därför fortsättningsvis inte heller användas i avel.

Det utökade hälsoprogrammet innebär att njurvävnadsprov från misstänkta fall av RD från unga hundar (<3 år) av samtliga raser bör insändas till patologiskt-anatomiskt laboratorium för histopatologisk undersökning. En särskild remiss som utgör underlag för central registrering av fallen, ska bifogas den ordinarie laborieremissen. Remissen



Foto: Dorabog

FIGUR 6. Hittills har studierna i Sverige avseende RD hos boxer resulterat i att blodprover från 13 obesläktade boxerfall med histopatologiskt säkerställd diagnos tillsammans med 15 friska kontroller har analyserats i en helgenomanalys.

är nedladdningsbar via SKKs webbplats www.skk.se/uppfodning/halsa/halsoprogram/renal-dysplasi eller http://hunddna.slu.se/?page_id=147. Vidare instruktioner avseende provtagningsförfarandet finns bifogade till remissen. Laboratoriet noterar resultatet av den histopatologiska undersökningen på remissen, där hundägaren med sin underskrift har gett tillstånd till att resultatet registreras och offentliggörs hos SKK. Det är av största vikt för avelsarbetet att hundar affekterade av RD kommer till SKKs, och därigenom även hunduppfödare och hundägare, kännedom.

SUMMARY

Renal dysplasia and other progressive nephropathies in dogs

Renal dysplasia (RD) is a progressive nephropathy affecting young dogs and cases have been recorded in more than 80 breeds in Sweden. Renal dysplasia was formerly referred to as juvenile progressive nephropathy (PNP), but there is a need to differentiate it from other progressive canine nephropathies. The article gives an improved definition of RD including diagnostic criteria as well as suggestions for the clinical work up of suspected cases. An indicated genetic

- background for RD in several breeds also warrants a review of ongoing research into the molecular background of RD and current schemes for genetic health in affected breeds.

Renal dysplasia is characterized by asynchronous and abnormal differentiation of the kidneys and for a definitive diagnosis, histopathological examination of renal tissue is required. Diagnostic findings include persistent undifferentiated (fetal) structures such as fetal glomeruli and tubules, mesenchyme and primitive ducts, as well as dysplastic tubules and metaplastic cartilage or bone. Diagnosis is usually made by post mortem, but may also be done by biopsy, although the absence of specific findings in biopsy does not exclude RD. A definitive diagnosis of RD cannot be made by radiological examination or ultrasound.

To reveal the molecular genetic back-

ground of RD in the boxer breed, DNA so far have been assembled from blood samples collected from 13 well characterized cases of RD and 15 unaffected controls. However, results indicate that further cases and controls are needed to reach genome wide significance of indicated differences.

Verified cases of RD in all dog breeds, based on the histopathological features specified above, are registered by the Swedish Kennel Club (SKK). Breeding recommendations based on current knowledge and recommendations on how to handle clinical cases until a final diagnosis is reached are outlined.

Referenser

1. Davidson AG, Bell RJ, Lees GE et al. Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Cocker Spaniel. *J Vet Int Med*, 2007, 21, 394–401.
2. Grauer G. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *J Small Anim Pract*, 2005, 46, 469–478.
3. Homco LD, Millichamp NJ, Camacho ZT et al. New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *Am J Vet Res*. 1999, 60, 373–383.
4. Hoppe A. Medfödd njursjukdom hos ett flertal hundraser. *Svensk VetTidn*, 1990, 42, 399–402.
5. Hoppe A, Swenson L, Jönsson L & Hedhammar Å. Progressive nephropathy due to renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden: A clinical, pathological and genetic study. *J Small Anim Pract*, 1990, 31, 83–91.
6. Jonasson M. Renal dysplasi hos engelsk cockerspaniel. Examensarbete (Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet) nr 2009:25.
7. Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM et al. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nat Gen*, 2007, 39, 11, 1321–1328.
8. Krook L. The pathology of renal cortical hypoplasia in the dog. *Nord Vet Med*, 1957, 9, 161–176.
9. Layssoil C, Queau Y & Lefebvre H. Genetic aspects of canine kidney disease. *Vet Focus*, 2007, 17, 2, 33–39.
10. Lees GE. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, 34, 4.
11. Maxie GM & Newman SJ. Urinary system. In: Maxie, GM, ed. *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals*, volume 2, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2007, 437–463.
12. Picut CA & Lewis RM. Microscopic features of canine renal dysplasia. *Vet Pathol*, 1987, 24, 156–163.
13. Wilbe M, Jokinen P, Truve K et al. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Gen*, 2010, 42, 250–254.

***MARIA HURST**, leg veterinär, VMD, laboratorieveterinär, Enhet för patologi och viltsjukdomar (POV), Statens veterinärmedicinska anstalt, 751 89 Uppsala.

LENA PELANDER, leg veterinär, doktorand, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet, Box 7052, 750 07 Uppsala.

KATARINA TENGVALL, husdjursagronom, doktorand, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet, BMC, Box 582, 751 23 Uppsala.

ASTRID HOPPE, leg veterinär, docent, Dipl Internal Medicine (CA), Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet, Box 7052, 750 07 Uppsala.

ÅKE HEDHAMMAR, leg veterinär, professor emeritus, Dipl Internal Medicine (CA), Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet, Box 7052, 750 07 Uppsala.