

Histiocytära sjukdomar hos Berner Sennenhund

Elin Ankarbäck

Handledare: Henrik von Euler
Inst. för Kirurgi och medicin, Smådjur

SAMMANFATTNING

De histiocytära sjukdomarna är i allmänhet ovanliga hos hundar och man vet inte så mycket om dem. Sjukdomskomplexet, som omfattar både en reaktiv form och en tumörform, är dock vanligt hos ett fåtal raser, bland annat Berner Sennenhunden. Då litteraturen är väldigt kortfattad vad gäller de histiocytära sjukdomarna har jag i detta examensarbete gjort en sammanställning av det man vet om sjukdomarna idag. Jag har även försökt få en uppfattning om hur vanliga sjukdomarna är hos Berner Sennenhundar i Sverige och undersöka om de förekommer mer frekvent i vissa familjer.

ABSTRACT

The histiocytic diseases are generally rare in dogs and not much is known about the disease. The disease complex that includes both a reactive form and a tumour form, is however common in certain breeds, among them the Bernese Mountain Dog. As the literature is very limited on the subject of histiocytic diseases, my aim with this thesis has been to gather current knowledge of these diseases. I have also attempted to estimate the frequency of the diseases among the Swedish Bernese Mountain Dogs and investigate if they appear to be more common among certain families

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Abstract	1
Syfte	3
Material och metoder	3
Resultat	4
Diskussion.....	12
Litteraturförteckning	16

INLEDNING

Histiocytära sjukdomar är ett komplex som både innefattar reaktiva sjukdomar och tumörsjukdomar. Sjukdomarna är i allmänhet ovanliga men förekommer med hög frekvens hos ett fåtal raser, bla Berner Sennenhunden, Flat Coated Retriever och Golden Retriever.(1,2,3,5,9,15,21) Detta gör att man misstänkt att sjukdomarna är ärftliga vilket har påvisats genom studier gjorda i bla USA och Frankrike, framför allt vad gäller den maligna tumörformen. Studierna har visat på en recessiv polygenisk nedärvning med fullständig penetrans.(3,8)

Histiocytos förekommer även hos människa (då kallad Langerhans Cell Histiocytosis, LCH). Den är ovanlig och drabbar ofta barn (1,3,8,17,18). På grund av detta är även humanmedicinen intresserad av forskningen inom området. Hundar är en mycket bra forskningsmodell då de har kortare generationsintervall, får fler syskon och olika individer reproducerar sig ofta med mer än en annan individ.(8)

I USA pågår för närvarande molekylärbiologisk kartläggning av sjukdomen där man undersöker vilka gener som är inblandade, samt vilka kromosomer som förändras. Målet är att genom screening av hundar i drabbade familjer kunna se vilka som riskerar att drabbas av sjukdom för att kunna upptäcka den i ett tidigt stadium. Screening är också viktigt ur avelshygienisk synpunkt eftersom man inte vill korsa linjer med genförändring då detta kan ge klinisk sjukdom(8).

Berner Sennenhunden är i allmänhet drabbad av ett flertal olika tumörsjukdomar men den maligna histiocytosen är vid diagnos i princip omöjlig att behandla idag, vilket gör att man är än mer angelägen att veta mer om sjukdomen(2,8,19,21). Även de reaktiva formerna kan vara dödliga, men där finns behandlingar som kan bota eller i alla fall ge symtomfrihet i flera år.(5,19,21)

Det är först på senare tid man fått mer kunskap om sjukdomarna och litteraturen är vanligtvis kortfattad. Jag ville därför samla ihop den kunskap som finns tillgänglig om sjukdomskomplexet idag samt få en uppfattning om hur status är bland den svenska Berner Sennenhundpopulationen.

SYFTE

Syftet med arbetet är att sammanställa det vi vet om de histiocytära sjukdomarna idag, få en översikt över hur vanliga sjukdomarna är hos den svenska populationen av Berner Sennenhundar samt att försöka hitta familjer av hundar som verkar nedärva en predisposition för att utveckla sjukdomen. Jag redovisar både den reaktiva formen och tumörformen tillsammans i denna retrospektiva studie då det råder delade meningar om de sjukdomarna har ett samband eller inte.

MATERIAL OCH METODER

Litteraturstudien har gjorts både med hjälp av befintlig litteratur och vetenskapliga artiklar. Jag närvarade också vid det internationella "Bernese Mountain Dog Health Symposium" i Como, Italien den 7-8 oktober 2006 där ämnet var just Malign histiocytos hos rasen.

Den retrospektiva studien gjordes med hjälp av material inskickat från hundägare och uppfödare av Berner Sennenhundar. Jag har i största mån försökt att få tag i

Patolog Anatomisk Diagnos (PAD) då sådana funnits för att få en säkerställd diagnos. I de fall en sådan inte har funnits har jag använt kopior på journaler eller muntlig information av uppgiftslämnaren. När diagnosen varit osäker har detta markerats i resultaten.

Jag har även haft ett nära samarbete med avelsrådet i Svenska Sennenhundklubben (SShK) och kunnat ta del av deras uppgifter de fått in tidigare såsom inlämnade PAD-svar och statistik över dödsorsaken hos Berner Sennenhundar (Ankarbäck J, SShKs avelsråd, 2006). Avelsrådet har fått in sina uppgifter genom projektet "Hur gamla blir våra hundar" där uppfödare och hundägare har rapporterat in vid vilken ålder hunden dog och vad som var dödsorsaken. I detta arbete har jag använt statistiken över hundar födda de senaste femton åren (1991-1996).

För att få uppgifter av djurägare och uppfödare har jag annonserat i SShKs medlemstidning "Sennenbladet" i två nummer och även haft en notis på framsidan av klubbens hemsida. Naturligtvis har jag också muntligen informerat uppfödare och ägare av Berner Sennenhundar om mitt projekt vid möten, utställningar etc. SKKs register har använts för att få fram stamtavlor på de inrapporterade hundarna vid skapande av släkträd.

Drabbade familjer fann jag genom att utgå från de drabbade individerna som inrapporterats och tog via SKKs hunddata fram deras stamtavlor. Därefter tog jag reda på namnet på den drabbade individens kullsyskon, föräldrarnas kullsyskon samt deras eventuella avkommor (även här med hjälp av SKKs hunddata) och försökte därefter ta reda på ägarens namn. Ägarens namn söktes främst via utställningskataloger och kontakt med uppfödare, vilket jag fick hjälp med av SShKs avelsråd.. I de fall uppfödaren hade uppgifter om kullsyskonens dödsorsak noterades denna, om dödsorsaken var en tumörsjukdom försökte jag få tag i ägaren för att få information om typen av tumörsjukdom. Hade inte uppfödaren uppgifter om dödsorsaken försökte jag kontakta ägaren.

Telefonnummer söktes via uppfödaren eller via Eniros söktjänst (www.eniro.se).

När så mycket information som möjligt var insamlad letade jag reda på de familjer som verkade mest drabbade och kartlade dessa via släkträd.

RESULTAT

Översikt om de histocytära sjukdomarna

Histiocytära sjukdomar är en grupp av sjukdomar som inbegriper en proliferation och differentiering av histiocyter. Histiocyten utvecklas från en stamcell som är specifik för immunofenotyp CD34 och differentieras sedan till makrofager eller dendritiska celler. De dendritiska cellerna delas in i tre grupper, epiteliala DC (dendritiska celler) eller Langerhans celler (LC), institiala DC som finns i många organ tex dermala DC i huden samt interdigitala DC i perifera lymfoida organ. Dessa celler har olika funktioner som beror av deras olika ytreceptorer. Med hjälp av dessa kan man identifiera cellerna genom tex immunohistokemi.(12,17,21)

Den dendritiska cellen är den mest potenta antigenpresenterande cellen för att aktivera ett immunförsvar hos T-celler. De finns ffa i epidermis och i dermis runt postkapillära vener.(21)

De histiocytära sjukdomarna kan delas upp i tre huvudgrupper, kutana, reaktiva och maligna. (2,3,5,7,9,21)

Kutant histiocytom

Det råder delade meningar om detta är en reaktiv sjukdom eller en tumör, den vanligaste uppfattningen verkar vara att det är en benign tumör. Histiocytomet är vanligast hos unga hundar under tre år och är relativt snabbväxande. Den uppnår sin maxstorlek, 2,5cm i diameter på ca fyra till sex veckor. Lesionen sitter oftast på huvud, öron eller ben, är oftast hårlös och ibland blir ytan erosiv. Man har sett fall av metastaserande histiocytom eller multipla histiocytom, men liksom de lokala tillbakabildas dessa oftast. Regressionen går vanligtvis fort, när den väl startat är lesionen borta efter några dagar. (3,4,5,6,9,21)

Histiocytomet utgår från epiteliala DC eller Langerhans celler vilket innebär att det egentligen bör benämnas lokaliserad Langerhans cell tumör. Den metastaserande formen förekommer också som en ovanlig tumörform hos människor och kallas där Langerhans cell histiocytosis.(2,17,18)

Reaktiva histiocytoser

Den reaktiva histiocytosen anses av de flesta vara endast en immunsjukdom som inte har något med tumörformen att göra medan vissa hävdar att den systemiska formen är en variant av malign histiocytos. Sjukdomen drabbar oftast medelålders hundar.(5,9,21)

Kutan histiocytos

Den kutana histiocytosen består av en eller flera hudlesioner i dermis och subcutis och är djupare än de vid det kutana histiocytomet. De tilltar och avtar och kan ibland spontant försvinna helt. Lesionerna sitter oftast på huvud, nacke, benen eller pungen och kan ibland erodera. De sprider sig inte bortom den lokala lymfknutan och man brukar inte se någon lymfknuteförstoring, men det förekommer. (1,3,5,6,7,21)

Systemisk histiocytos

Den systemiska histiocytosen är familjär hos Berner Sennenhunden och har en polygenisk nedärvning. Manifestationen är densamma som vid den kutana histiocytosen men har spridit sig förbi den lokala lymfknutan, ffa i ögon- och nässlemhinnan och perifera lymfknutor men också i inre organ som mjälte, lunga och benmärg. Man kan se ögonpåverkan som konjunktivit, chemos, uveit och glaukom. (1,3,5,7,9,21)

Malign histiocytos

Tumörformen av de histiocytära sjukdomarna uppträder både som en lokal form som metastaserar samt en systemisk form. Ofta upptäcks sjukdomen först när den är vitt spridd i kroppen vilket bidrar till att den är i princip omöjlig att behandla.(5,9,19,21)

Lokaliserat histiocytärt sarkom

Detta är en lokaliserad malign histiocytos som oftast uppträder i subcutis, framförallt i extremiteterna. En studie har visat att ungefär hälften av alla synoviala tumörer är histiocytära sarkom (14). Den primära lesionen kan dock förekomma på många olika ställen som mjälte, benmärg, lungor, tunga, näshåla, ben, leder och hjärnan. Sjukdomen är mycket aggressiv och tumörerna sprider sig snabbt via lymfknutorna till flertalet organ. (2,3,5,7,9,21)

Malign histiocytos/Disseminerat histiocytärt sarkom (MH/HS)

Den systemiska formen dyker oftast upp i sexårsåldern. Man ser ospecifika symptom vilket gör att diagnosen är svår att ställa. Symptom kan vara tex dyspné, avmagring, neurologiska tecken, anemi, lever- och mjälteförstoring och förstörade lymfknutor. Lesioner i huden ses sällan. (2,3,5,7,9,11,13,15,21,22)

Symptomen beror naturligtvis av var lesionerna sitter, den primära förändringen kan sitta i princip var som helst, men den vanligaste lokaliseringen är mjälte, lungor eller benmärg. Dyspné uppkommer oftast pga förstörade lymfknutor i mediastinum som försvårar andningen, men också på grund av infiltrationer i lungvävnaden. Man kan se både regenerativ och non-regenerativ anemi pga erythrofagocytos samt håla vid periartikulära lesioner. När sjukdomen upptäcks är den ofta så spridd i kroppen att det är svårt att avgöra vilket som var den primära lesionen.(9,11,21)

Ett sätt att diagnostisera sjukdomen kan vara att mäta ferritinhaltarna i serum. Ferritin är ett protein som i vanliga fall finns i låga koncentrationer i blodet. Hypotesen är att de neoplastiska mononucleära fagocyterna producerar ferritin och därför höjer halten i blodet.(11)

Andra symptom som kan uppkomma är trombocytopeni och hyperbilirubinemi.(9,11,21)

Diagnos

Makroskopiskt

Det kutana histiocytomet uppträder oftast på huvudet, öronen eller benen. Lesionen växer upp till 1-2 cm storlek och ytan är glatt eller ulcererad.

Lesionerna vid kutan histiocytos sitter i kutis eller subkutis och kan bli upp till fyra cm i diameter. Här ser man oftast hudlesioner i ansiktet, på nosen, i nacken, på bålen, på extremiteterna samt på perineum och scrotum (1,5,21). Vid den systemiska histiocytosen har lesionerna spridit sig. De börjar vanligtvis runt nosen vid apex och planum samt ögonlocken, hanhundar kan även få lesioner på scrotum. Den första spridningen ses ofta till ögonen med konjunktivit och chemos. Lesionerna kan sedan sitta var som helst på kroppen med spridning till så gott som alla organ. Man ser en förstoring av lymfknutorna.(1,5,21)

Det histiocytära sarkomet har ofta en slät snittyta som är vit till ljusgul eller ljusbrun. Konsistensen är mjuk och de kan ha missfärgade områden (oftast gula) som indikator på nekros. Denna kan vara ganska utbredd pga tumörernas snabba

tillväxt. Det kan vara både enstaka och flera lesioner i organ. I mjälten är det vanligt med multipla lesioner.(19,21)

Det periarticulära histiocytära sarkomet har ett mycket typiskt utseende med multipla ljusbruna lesioner i subsynovian. Lesionerna sitter oftast runt hela leden.(19,21)

Vid hemofagocytiskt histiocytärt sarkom ser man till en början inte lesioner i mjälte och belysning utan man ser en diffus splenomegali med en mörk och fast snittyta. Levern är gulfläckad och ett atypiskt lobulärt mönster kan ses vid metastaser. Inte heller här behöver lesioner ses primärt.(19,21)

Histologi

Det kan finnas svårigheter med att diagnostisera de histiocytära sjukdomarna då lesionerna mikroskopiskt kan likna granulomatösa, inflammatoriska tillstånd eller lymfoproliferativa sjukdomar samtidigt som symptomen är ospecifika.(17,21)

Vid ett histiocytom ses infiltrerande histiocyter i dermis medan epidermis så gott som består av histiocyter. Histiocyten har mycket cytoplasma och har rund till oval eller veckad kärna. Man kan se många mitoser. I de fall man ser en infiltration av lymfocyter visar detta på en början till regression. Vanligtvis diagnostiseras denna sjukdom med hjälp av finnålsaspirat från lesionen (17).

Hudlesionerna vid CH och SH är mycket lika. Man ser perivaskulära infiltrat av histiocyter, infiltraten innehåller också lymfocyter och andra inflammatoriska celler såsom neutrofiler och plasmaceller. Ibland kan man också se enstaka eosinofiler. Förändringarna ses i dermis och subcutis. Skillnaden mellan CH och SH är alltså lokalisationen. CH sprider sig inte bortom dermis och den lokala lymfknutan. Vid SH ser man i de allra flesta organ liknande bild som i cutis; perivaskulära infiltrat av stora histiocyter och andra inflammatoriska celler (lymfocyter, neutrofiler och här till större grad eosinofiler). Histiocyterna invaderar också kärlväggarna vilket kan leda till en komprimering av kärlväggen och resultera i infarkter i omkringliggande vävnad. (1,12,17,21)

MH/HS har en likadan bild oavsett lokalisationen i kroppen. Man ser ansamlingar av stora, pleiomorfa, mononukleära celler och flerkärniga jätteceller som är atypiska och uppvisar avvikande mitotiskt mönster. Det finns också ofta stjärnformade celler med långa cytoplastiska utskott (2,15,17,21,22). Man kan se fagocytos av erythrocyter, leukocyter och tumörceller men detta är vanligast vid den hemofagocytiska formen. Här ses en tydlig erythrocyt fagocytos och en invasion av histiocyter i mjältens röda pulpa och i sinus. Benmärgen involveras ofta och även här kan man se erythrocyt fagocytos. Levern är ofta inblandad, men detta är svårt att se då inga lesioner uppstår utan spridningen består av en diffus cellinfiltration. (2,9,17,21,22)

Immunohistokemi

Den säkraste metoden för att bestämma cellernas ursprung är immunohistokemi (IHC) där man färgar cellerna med speciella färger som identifierar dem. IHC visar dock inte om cellerna är maligna eller inte, bara vilken celltyp det handlar om.(21)

Det kutana histiocytoemet som utgår från epiteliala DC eller Langerhans celler. Dessa celler uttrycker CD1a, CD1b, CD1c, MHC II, CD11c, och E-cadherin. Uttrycket av E-cadherin är det som skiljer de epiteliala DC från andra vita blodceller. Närvaro av CD8+ T-lymfocyter tyder på att det kutana histiocytoemet tillbakabildas, detsamma gäller däremot inte den kutana histiocytoesen.

Det är viktigt att kunna skilja det kutana histiocytoemet från cutan eller systemisk histiocytoes vilka också ger hudlesioner. Även histiocytoesernas celler uttrycker CD1a, CD1b, CD1c, MHC II och CD11c som är typiskt för alla dendritiska celler, men då dessa lesioner innehåller dermala DC istället för histiocytoemets epidermala DC uttrycks även Thy-1. Även CD4 uttrycks som är en markör för aktiverade DC. Histiocytoesen innehåller alltså aktiverade dermala DC som oftast är av interstitial typ.(1,17,19,21)

MH/HS celler uttrycker CD1, CD11c and MHC II precis som de andra DC, medan E-cadherin, Thy-1 och CD4 inte uttrycks. På detta sätt kan MH/HS skiljas från de andra histiocyttära sjukdomarna. Histiocyttärt sarkom kan likna andra rundcellstumörer vilket gör att IHC egentligen är det enda säkra sättet att diagnostisera sjukdomen. Man har inte kunnat fastställa exakt vilken dendritisk APC som orsakar histiocyttärt sarkom då det är en icke-homogen celltyp. Hemofagocytisk HS uttrycker CD11d istället för CD11c och låga nivåer av CD1 vilket mer liknar en differentiering av makrofager än DC. (2,15,17,19,20,21)

De flesta monoklonala antikropparna fungerar bara för frusna eller färska prover varför man bör undvika att formalinfixera prover som skickas för IHC om detta är möjligt.(12)

Diagnos med hjälp av genmarkörer

Inom humanmedicinen har man en tid kunnat klassificera olika tumörtyper med hjälp av genmarkörer. Nu när hundgenomet har blivit kartlagt har forskning påbörjats för att kunna göra detsamma inom veterinärmedicinen (24). Problemet har tidigare varit att särskilja de olika kromosomerna hos hund eftersom de är mycket lika i storlek och form.

Genom tekniken ”fluorescens in situ hybridization” (FISH) har man kunnat identifiera de olika kromosomerna och dessutom kunnat studera de olika kromosomförändringar som uppstår vid klinisk manifestation av tumörsjukdomar. De metoder som finns idag är metafase- och interfase FISH samt Comparative genomic hybridization (CGH). Metafase- och interfase FISH kräver celler i delning vilket innebär att vävnaden måste vara levande när den anländer till laboratoriet. Här kan man med hjälp av färgmarkeringar identifiera de olika kromosomerna (chromosome paint probes) eller vissa delar av kromosomen (single locus probes). CGH är en mer indirekt metod där man använder en kvantitativ analys som visar om det finns obalanserat genmaterial (dvs om DNA fattas i kromosomer) inom ett helt genom. CGH kräver bara själva DNA från tumörcellerna så man kan använda både frusna och fixerade prover.(8)

Prognos

Det är en väldigt varierande prognos på de olika typerna av histiocytära sjukdomar. Vad gäller det kutana histiocytomet är prognosen mycket god eftersom lesionen oftast försvinner av sig själv. Skulle den inte göra det kan lesionen tas bort kirurgiskt eller med kryokirurgi (4,5,6,9,19,21).

Kutan histiocytos kan behandlas med immunosupperativa läkemedel såsom kortikosteroider för att hålla tillbaka sjukdomen, lesionerna kan dock även här försvinna av sig själva. Även vid systemisk histiocytos är behandlingen immunosuppressiva medel, den systemiska formen svarar dock dåligt på steroider utan kräver mer potenta läkemedel. Systemisk histiocytos är en progressiv sjukdom som nästan i alla fall kräver en livslång behandling. Hunden kan dock bli bättre i perioder varefter den får ett nytt skov. Den systemiska histiocytosen leder i många fall till att djurägaren bestämmer sig för att avliva hunden när symptomen inte längre kan hållas tillbaka av den immunosuppressiva behandlingen. Det är inte heller alla som vill ha hunden på en livslång behandling som dessutom är mycket dyr.(5,6,7,12,19,21)

Lokaliserat histiocytärt sarkom kan behandlas i ett tidigt skede genom ett avlägsnande av tumören. Då den ofta uppkommer på extremiteterna innebär alltså detta en amputation av benet då man annars inte kan få bort all tumörvävnad och oftast på något sätt ändå förstör benets funktion. Om man lyckas avlägsna hela tumören innan denna hunnit metastasera är prognosen god.(5,9,19,21)

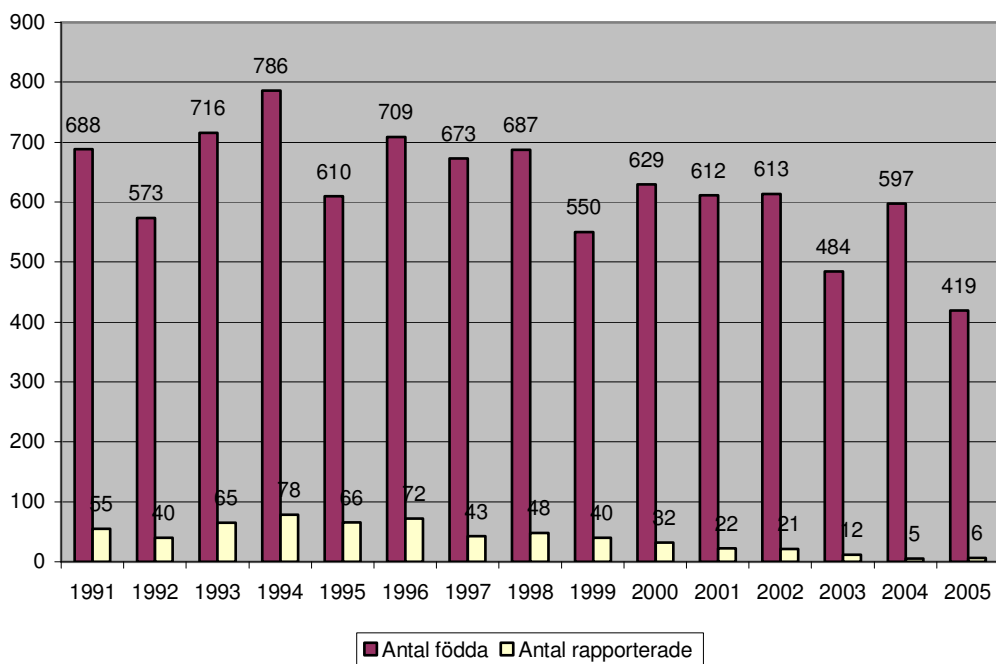
Den maligna histiocytosen är dock svår att behandla kirurgiskt eftersom den uppkommer i de inre organen. Då den vanligaste primära lokaliseringen är mjälten kan man tänka sig en splenektomi, men tumören metastaserar i ett mycket tidigt stadium och tumörceller har oftast invaderat levern. Eftersom detta till en början sker diffust är det svårt att försäkra sig om att detta inte har skett innan operation. Denna tumörform svarar dåligt på behandling med cytostatika och överlevnadstiden är veckor eller i bästa fall månader.(2,7,9,11,12,19,20,21)

Behandling med en cytotoxisk cellinje (TALL-104) har prövats och en artikel har publicerats om detta som diskuteras nedan.(23)

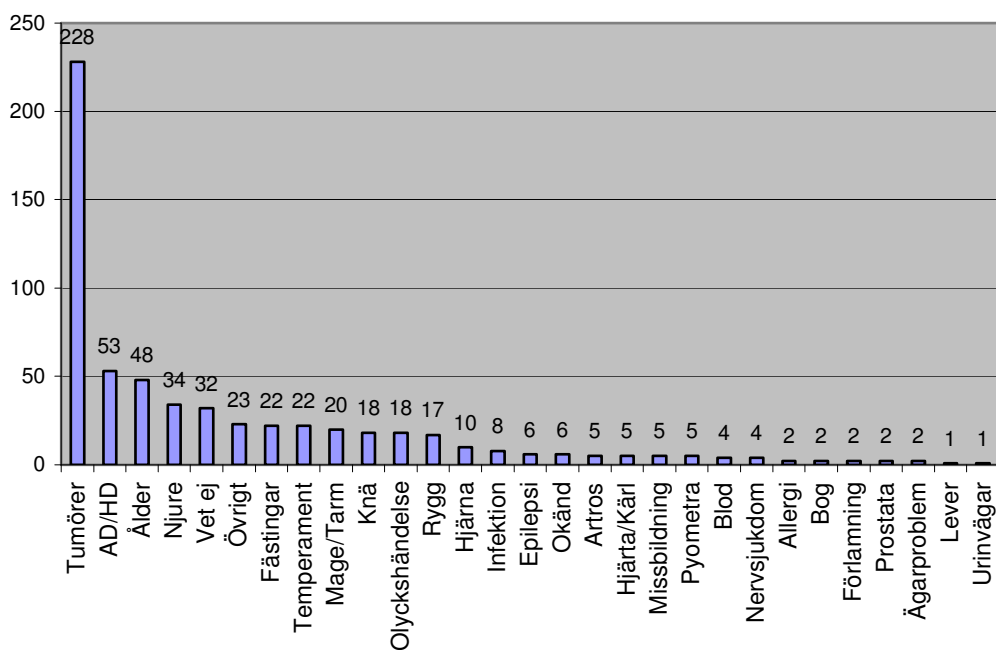
Retrospektiv studie

De inrapporterade hundarna till SShKs avelsråd (figur 1) uppgick till 604 stycken varav 228 hade en tumörsjukdom som dödsorsak (38%) (figur 2). Antalet inrapporterade histiocytära sjukdomar (inklusive de hundar som rapporterats till mig) var 28 stycken (plus fyra hundar födda innan 1991) vilket är 5% av det totala antalet inrapporterade hundar och 12% av antalet inrapporterade hundar som dött av tumörsjukdomar.

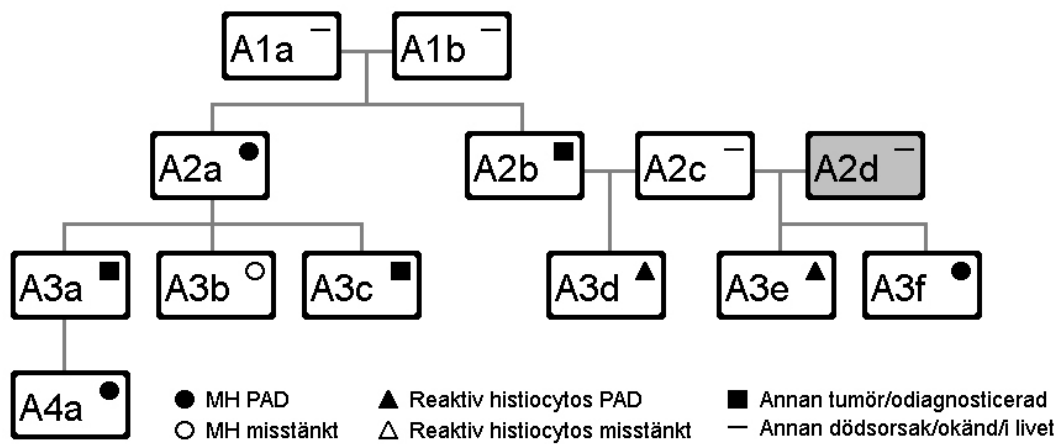
Bland det insamlade materialet har jag kunnat hitta tre olika familjer (familj A, B och C) som tycks ha hög frekvens av drabbade individer (figur 3-5) samt några enstaka besläktade individer där uppgifter om familjerna i övrigt inte kunnat inhämtas alternativt fortfarande är i livet.



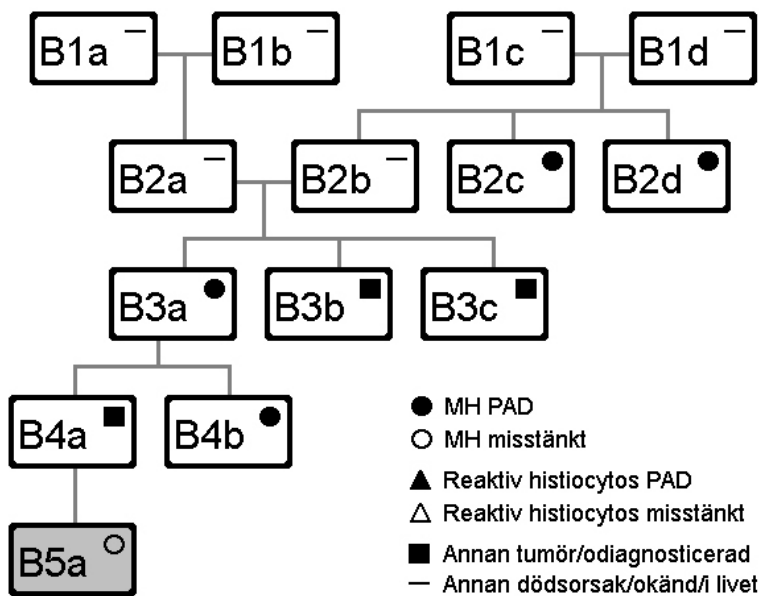
Figur 1: Inrapporterade dödsorsaker till avelsrådet i förhållande till antal födda hundar per år mellan 1991-2006.



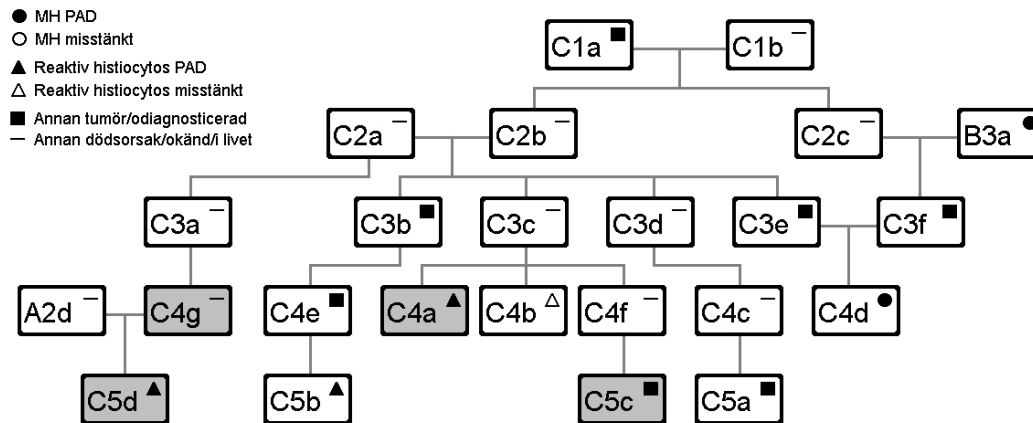
Figur 2: Dödsorsaker hos hundar inrapporterade till avelsrådet mellan 1991-2006



Figur 3: Familj A med histiocytosdrabbade individer, gråskuggade individer är fortfarande i livet



Figur 4: Familj B med histiocytosdrabbade individer, gråskuggade individer är fortfarande i livet



Figur 5: Familj C med histiocytosdrabbade individer, gråskuggade individer är fortfarande i livet

DISKUSSION

Vad gäller litteraturstudien har mina källor varit mycket konsistenta vad gäller beskrivning av sjukdomen och symtombild. Det finns dock delade meningar vad gäller släktskapen mellan den reaktiva histiocytosen och tumörformen. De flesta hävdar att det inte finns något samband medan ett fåtal påstår motsatsen(5,9,19).

Det pågår mycket forskning på området på många platser i världen (3,8,18), både inom humanmedicinen och veterinärmedicinen. Detta får man tänka på när man använder lite äldre källor då de nyare direkt kan emotsäga de äldre på grund av nya forskningsrön. Forskningen inriktar sig fortfarande mest på att förstå sjukdomens uppkomst och vilka celler som egentligen är inblandade. Projektet i USA (8) som arbetar med en genetisk markör ser ljus på framtiden då en möjlighet till screening öppnar för helt nya behandlingsmetoder eftersom man då påträffar den Maligna histiocytosen i ett helt annat skede än idag.

Eventuella behandlingsmetoder är idag endast på ett forskningsstadium men de undersökningar som är gjorda hittills visar på att behandling på cellnivå eller genterapi är framtiden (8,10,19). Som nämndes ovan har det utförts ett försök med behandling med hjälp av TALL-104 som enligt en artikel beskrivs som framgångsrik. Jag är dock skeptisk till denna undersökning då den omfattar endast fyra djur varav en tillfrisknade. Detta djur var man inte ens, enligt gängse diagnostiska metoder, säker på var drabbad av tumörformen av histiocytos. Den allmänna uppfattningen (9,19) verkar vara att denna studies slutsats har varit en aning förhastad. Strax efter studiens slut avled dessutom hunden (Long P 2006, personligt meddelande).

Den retrospektiva studien blev tyvärr inte så omfattande som jag hoppats då jag underskattat svårigheten att få in rapporter från djurägare. De inrapporterade dödsorsakerna som avelsrådet hade emottagit uppgick till mellan 1% och 11% av de registrerade hundarna beräknat per födelseår. De lägsta siffrorna kommer från de senaste åren, uppenbart på grund av att de flesta hundar födda de åren fortfarande är i livet. Då Berner Sennenhunden inte så ofta blir över 10 år kan man räkna med att de hundar födda mellan 1991 och 1996 bör ha avlidit. Inrapporteringsfrekvensen dessa år ligger mellan 7% och 11%.

Det största problemet vid insamlandet av uppgifter har varit att de flesta egentligen inte vet vad deras hundar dött av. Alltför få obducerar sina hundar vilket är nödvändigt för en definitiv diagnos vad gäller Malign histiocytos. I de andra fallen kan diagnos ställas med hjälp av biopsier, men inte heller i de fallen en dylik undersökning gjorts är diagnosen helt säker. Många gånger står det kommentarer i PADsvaret att provet varit av dålig kvalitet och därför har diagnosen inte säkert kunnat fastställas. Lite äldre prover, tex från början av nittiotalet, har inte alltid diagnostiserats med IHC vilket på senare år har beskrivits som en förutsättning för att ställa korrekt diagnos. Det råder även en begreppsförvirring vad gäller nomenklaturen kring de histiocytära sjukdomarna, alla patologer menar inte samma sak när de pratar om Malign histiocytos eller använder nomenklatur som i dagsläget inte längre används vilket ytterligare försvårar indelandet av individer som drabbade. De olika proverna har dessutom studerats av olika personer vilket gör diagnosticeringen ytterligare osäker i de fall IHC inte använts.

Ett annat sätt att samla in uppgifter kan vara försäkringsbolagens statistik. Problemet här är dock att man inte kan knyta sjukdomar till individer då hundens registrerade namn sällan används och försäkringsbolagen inte lämnar ut ägarens namn. Vad gäller frekvensen av olika sjukdomar skulle statistiken i och för sig kunna användas, men här finns det problem med försäkringsbolagens klassificering och indelning av olika sjukdomar där ofta olika diagnoser redovisas tillsammans.

De flesta inrapporterade dödsfall där hunden drabbats av tumörsjukdomar uppges tyvärr dödsorsaken som "tumör i lungan" eller "hade tumörer i hela kroppen". Visst stämmer detta in på Malign histiocytos, men även lika bra på ett antal andra tumörsjukdomar. I de fall där jag har funnit någon drabbad individ där de inrapporterade kullsyskonen också drabbats av tumörer under en kortare tid har jag tagit med den familjen som drabbad. Undersökningar har nämligen visat att kullsyskon till en hund med malign histiocytos ofta drabbas inom ett år (8).

Vad gäller tumörfrekvensen hos Berner Sennenhundar tycks 38% vara en hög siffra. Med en så låg inrapporteringsfrekvens kan dock inga slutsatser dras. Då många uppgifter kommer från uppfödare som rapporterar in stora delar av sin egen uppfödning kan det bero på att just deras hundar är drabbade av tumörsjukdomar oftare än andras. Det kan naturligtvis också vara så att siffran avspeglar hela populationen. I andra länder har undersökningar visat att andelen Maligna histiocytoser är ungefär 25% av tumörfallen, men många tror att sjukdomen är underdiagnostiserad och den korrekta siffran kan vara så mycket som 80% enligt en del (3). Jämfört med detta är min siffra på 12% låg, men på grund av den bristande diagnosticeringen av tumörsjukdomarna hos de inrapporterade dödsfallen kan den verkliga siffran vara långt högre.

Slutsatsen av den retrospektiva studien är att det är omöjligt att få en överblick över frekvensen av histiocytära sjukdomar i landet om uppfödarna och djurägarna inte är öppna och ärliga med vad hundarna dör av. Dessutom är det av yttersta vikt att man verkligen ser till att ta reda på vad dödsorsaken är och tar en biopsi av tumören eller allra helst skickar hunden till obduktion. Som uppfödare borde man vara mycket intresserad av att få sin uppfödning obducerad för att se vilka

sjukdomar man behöver bekämpa för att få en friskare uppfödning. Vi måste informera allmänheten mer om vikten av att obducera, både för forskning men också för att deras kommande hundar ska bli så friska och långlivade som möjligt. Dessutom är det viktigt att alla veterinärer påpekar att möjligheten finns då man som djurägare har tankarna på annat håll när dagarna är till ända för det kära husdjuret.

I USA har man börjat samla ihop alla hundar i ett öppet register (Berner Garde) där hundens sjukdomar, provtagningsresultat och dödsorsaker finns listade. Det anges i registret om tex tumörformen är diagnostiserad via PAD eller om det är en trolig diagnos. I samband med att man som djurägare eller uppfödare registrerar dessa uppgifter ger man samtidigt sin tillåtelse att hundens registrerade namn och ägarens namn publiceras öppet (16). Även i Europa med Tysklands Sennenhundklubb som initiativtagare har ett sådant öppet register börjat skapas. Det är av stor vikt att vi i Sverige deltar i denna registrering av individer och allra helst också startar ett nationellt register för att kunna skapa oss en uppfattning om hälsoläget bland våra Berner Sennenhundar. En början till detta är projektet "Hur gamla blir våra hundar?" som det svenska avelsrådet har startat upp, men det är viktigt att uppgifter om enskilda individer med identitet kan användas officiellt. Problematiken för uppfödarna med att delta i ett öppet register kan vara att de får ett rykte om sig att föda upp "sjuka hundar", framförallt de som tar första steget att redovisa sin statistik. Det skulle kunna leda till ekonomiska konsekvenser då valpköpare kan tveka att vända sig till den kenneln.

Tack

Henrik von Euler för handledning

Jane Ankarbäck, SShKs avelsråd, för hjälp med stamtavlor och ägarspårning

Berndt Klingeborn, SShKs avelsråd, för möjligheten att närvara vid "*Bernese Mountain Dog Health Symposium*" i Como, Italien

Esfandiar Agah för hjälp med figurerna

LITTERATURFÖRTECKNING

1. Affolter V K, Moore P F (2000) *Canine Cutaneous and Systemic Histiocytosis: Reactive Histiocytosis of Dermal Dendritic Cells*, The American Journal of Dermatopathology, vol 22(1), 40-48
2. Affolter V K, Moore P F (2002) *Localized and Disseminated Histiocytic Sarcoma of Dendritic Cell Origin in Dogs*, Veterinary Pathology 39, 74-83
3. André, C, Unité d' Anatomie Pathologique, Ecole Nationale Vétérinaire: *Malignant Histiocytosis in the Bernese Mountain Dog: Study of the Physiopathology and the Genetic Cause*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-07
4. Bergvall K & Öhlén B (1999) *Vanliga hudsjukdomar hos hund och katt*, Tredje upplagan, Schering-Plough Animal Health
5. Bergvall, K (2000): *Histiocytära sjukdomar hos hund*. Doggy Rapport nr 3, årgång 24, 22-23
6. Blackwood L (2003) 14c Multifocal neoplastic skin disease. In: Dobson J M, Duncan B, Lascelles X (Ed) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, Second Edition (168-178), BSAVA
7. Brearley M J (2003) 14a Epithelial and other solitary skin tumours. In: Dobson J M, Duncan B, Lascelles X (Ed) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, Second Edition (152-160), BSAVA
8. Breen M, PhD, Dept of Molecular Biomedical Sciences, North Carolina State University, Breen T, B.Sc, Laboratory Manager, Dept. of Clinical Sciences, North Carolina State University: *Chromosomes, Genes and Cancer – A molecular approach to the Study of Malignant Histiocytosis in the Bernese Mountain Dog*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-07
9. Burraco P, Prof. Dept. of Patologia Animale, School of Veterinary Medicine, Turin: *Clinical Experience on Tumors of the Bernese Mountain Dog*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-07
10. Burkhardt E., Professor Institut für Veterinär-Pathologie, Justus-Liebig-Universität, Giessen: *In Vitro Studies of Cytotoxic Activity of Natural Killer (NK) and Lymfokine-activated killer (LAK) Cells Obtained From Blood of Dogs*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-08
11. Carioto, L (1997): *Malignant Histiocytosis in a Bernese Mountain Dog Presenting a Mandibular Mass*. Can Vet J vol 38, 105-107
12. Central Laboratory for veterinarians Ltd. Hemsida. Newsletter May 2002. 2006-10-11. Tillgänglig: <http://www.centralvetlab.com/Newsletter/May2002.htm> [2006-11-15]
13. Chandra A M S & Ginn P E (1999) *Primary Malignant Histiocytosis of the Brain in a Dog*, J. Comp Pathology vol 121, 77-82
14. Craig L E, Julian M E, Ferracone J D (2002) *The Diagnosis and prognosis of Synovial Tumors in Dogs: 35 cases*, Veterinary Pathology 39, 66-73
15. Lamp E, LeRay B.E., Latimer K.S., Moore H (2005) *Canine Malignant Histiocytosis (Canine Disseminated Histiocytic Sarcoma): An Overview*. [online] Tillgänglig: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/lamp/index.htm> [2006-11-15]

16. Long P, Berner-Garde Foundation trustee and File Manager: *Berner-Garde, Past, Present and Future*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-07
17. Moore P F (2006) *Cell differentiation Markers in the Diagnosis and Classification of Histiocytic Proliferative Diseases of Dogs and Cats*, Abstract, The 16th ECVIM-CA Congress 14-16 Sep.
18. Rollins B & Rudkowski J (2003) *Bernese Mountain Dogs and Children – Affected with the same disease.. And, now united by a medical research project looing for a cure*. Informationsblad erhållet med provtagningsmateriel.
19. Rutteman G.R, DVM, Utrecht University Clinic of Companion Animals, Utrecht: *Therapeutic Management of Malignant Histiocytic Tumors: Innovative Approaches*, Föreläsning Bernese Mountain Dog Health Symposium 2006-10-08
20. Sakai H, Nakano H, Yamagushi R, Yonemaru K, Yanai T, Masegi T (2003) *Establishment of a New Canine Cell Line (CCT) Originated from a Cutaneous Malignant Histiocytosis*, J. Veterinary Medical Science 65(6), 731-735
21. UC Davis, School of Veterinary Medicine, Hemsida Canine Histiocytosis 2006-05-20. Tillgänglig: <http://www.histiocytosis.ucdavis.edu/> [2006-11-15]
22. Uchida K, Morozumi M, Yamagushi R, Tateyama S (2001) *Diffuse Leptomeningeal Malignant Histiocytosis in the Brain and Spinal Cord of a Tibetan Terrier*, Veterinary Pathology vol 38, 219-222
23. Visonneau S, Cesano A, Tran T, Jeglum A, Santoli D (1997) *Successful Treatment of Canine Malignant Histiocytosis with the Human Major Histocompatibility Complex Nonrestricted Cytotoxic T-cell Line TALL-104*, Clinical Cancer Research vol 3, 1789-1797
24. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS et al. (2005) *Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog*. Nature. Dec 8;438(7069):803-19