



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsokunskap

Renal dysplasi hos berner sennen

Jessica Bergman

Uppsala

2010

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:50*

Renal dysplasi hos berner sennen

Jessica Bergman

Handledare: Maria Hurst, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap/Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA

Biträdande handledare: Astrid Hoppe, Institutionen för kliniska vetenskaper

Berndt Klingeborn, Svenska sennenklubben

Ronny Lindberg, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Ebba Nilsson, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Stina Ekman, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kurskod: EX0234, Nivå X, 30hp

Nyckelord: utvecklingsrubbing, njursvikt, histopatologi

Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>

ISSN 1652-8697

Examensarbete 2010:50

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Abstract	3
Inledning.....	5
Litteraturoversikt.....	6
Den funktionella njuren.....	6
Renal dysplasi	10
Bakgrund	10
Patologiska förändringar	11
Kliniska symtom	12
Diagnos.....	13
Behandling	13
Familjär glomerulonefropati	13
Material och metoder	14
Resultat.....	15
Diskussion	22
Litteraturförteckning	26

Sammanfattning

Renal dysplasi (RD) är en utvecklingsrubbnings sjukdom som kan leda till kronisk njursvikt hos unga hundar. Sjukdomen benämndes tidigare juvenil progressiv nefropati (PNP). Etiologin är ej helt klarlagd, men både ärftliga faktorer och infektioner under fosterstadiet kan orsaka utvecklingsrubbnings sjukdomen. Sjukdomen ger upphov till olika kliniska symtom som oftast debuterar vid 4-18 månaders ålder. Symtomen, såsom trötthet, avmagring, kräkningar, diarréer, polydipsi och polyuri, kan variera mellan drabbade individer. Den enda behandlingen är understödjande och de flesta drabbade hundar dör eller avlivs innan två års ålder.

Unga hundar med förhöjda urea- och kreatinivärden, och även i vissa fall med tecken på nonregenerativ anemi, kan misstänkas lida av RD. Vid ultraljudsundersökning av dessa hundar ses ofta små njurar med oregelbunden utlinjering. För att kunna ställa en definitiv diagnos måste en histopatologisk undersökning av njurvävnaden göras med påvisande av en eller flera av de primära förändringarna som är typiska för sjukdomen. De diagnostiska histopatologiska förändringarna för RD utgörs av kvarvarande fetala glomeruli och tubuli, tubulär dysplasi, kvarvarande primitiva gångar samt mesenkym. Vanligen påvisas även sekundära kompensatoriska, degenerativa och inflammatoriska förändringar. Sjukdomen förekommer hos ett flertal olika hundraser.

Hos berner sennen har 21 fall av RD eller PNP registrerats i Sverige under åren 1991-2007 och syftet med den här studien var att göra en beskrivning av den typiska histopatologiska samt kliniska bilden vid RD hos denna ras. Hos rasen förekommer ytterligare en sjukdom som kan leda till kronisk njursvikt hos unga hundar, familjär glomerulonefropati, och studien syftade även till att se om det finns några gemensamma histopatologiska drag mellan RD och familjär glomerulonefropati. Studien baserades på njursnitt från 14 av de registrerade fallen, vilka valdes ut enligt kriterierna att de uppvisade minst en av de ovan nämnda histopatologiska förändringarna samt att de var två år eller yngre vid avlivning eller död. En sammanställning av de kliniska symtomen gjordes utifrån uppgifter hämtade från remisser.

De kliniska symtomen hos hundarna varierade, men alla uppvisade ett eller flera tecken på kronisk njursvikt. De vanligaste symtomen var polydipsi samt trötthet. Nio av de 14 hundarna var hanar. Åldern på hundarna varierade mellan två månader och två år.

Av de primära förändringarna var fetala glomeruli, som påvisades hos tretton hundar, vanligast. Tubulär dysplasi av adenomatoid typ fanns hos sju hundar och kvarvarande mesenkym hos fyra hundar. Primitiva gångar fanns hos tre av hundarna och även fetala tubuli fanns hos tre hundar. Flertalet av hundarna uppvisade två eller flera primära förändringar. De vanligaste sekundära förändringarna var tecken på inflammation samt fibros, vilka båda påvisades hos samtliga hundar.

Slutsatsen av studien var att de vanligast förekommande primära histopatologiska förändringarna vid RD hos berner sennen-hundarna var förekomst av fetala glomeruli och tubulär dysplasi av adenomatoid typ. Inga hundar i studien uppvisade några glomerulära histopatologiska förändringar i form av ökning av mesengialceller, kraftig förtjockning av kapillärväggarna eller dubbelkonturerade glomerulära basalmembraner, vilka alla är typiska histopatologiska förändringar vid familjär glomerulonefropati.

Abstract

Renal dysplasia (RD) is a developmental disorder that may lead to chronic renal failure in young dogs. The disease was formerly called juvenile progressive nephropathy (PNP). The etiology is not fully elucidated, but both genetic factors and infection during the fetal period may cause the developmental disorder. The disease causes various clinical signs that usually begin to appear at 4-18 months of age. Signs, such as fatigue, wasting, vomiting, diarrhea, polydipsia and polyuria, may vary between affected individuals. The only treatment is supportive and most affected dogs die or are euthanized before the age of two years.

Young dogs with elevated urea and creatinine levels, and with signs of non-regenerative anemia in some cases, may be suspected of suffering from RD. At ultrasound examination these dogs often show small kidneys with rough edges. In order to reach a definitive diagnosis, a histopathological examination of kidney tissue must be performed with detection one or more of the primary changes that are typical of the disease. The diagnostic histopathologic changes of RD are persistent fetal glomeruli and tubules, tubular dysplasia, persistent primitive ducts and mesenchyme. Secondary compensatory, degenerative and inflammatory changes are usually also seen. The disease occurs in several different dog breeds.

In Bernese mountain dogs 21 cases of RD or PNP have been recorded in Sweden during the years 1991-2007 and the purpose of this study was to describe the typical histopathological and clinical pictures of RD in this breed. Another disease that can lead to chronic renal failure in young dogs, familial glomerulonephropathy, occurs in the breed and the study also aimed at finding out if RD and familial glomerulonephropathy have any histopathological features in common. The study was based on kidney sections from 14 of the recorded cases, which were selected based on the criteria that they showed at least one of the above-mentioned histopathological changes and that they were two years old or younger at euthanization or death. Information on clinical signs was put together from data provided in referrals.

The clinical signs in the dogs varied, but all showed one or more signs of chronic renal

failure. The most common signs were polydipsia, and fatigue. Nine of the 14 dogs were males. The age of the dogs ranged between two months and two years. Of the primary changes, fetal glomeruli, which were seen in thirteen of the dogs, were the most common. Tubular dysplasia of adenomatoid type was found in seven dogs and persistent mesenchyme in four dogs. Primitive ducts were found in three of the dogs and fetal tubules were also seen in three dogs. The most common secondary changes were signs of inflammation, and fibrosis, which both were detected in all dogs.

The conclusion of the study was that the most common primary histopathological changes of RD in the Bernese mountain dogs were the presence of fetal glomeruli and tubular dysplasia of adenomatoid type. No dogs in the study showed any signs of glomerular histopathological changes such as an increase in the number of cells in the mesangial position, excessive thickening of capillary walls or split, double-contoured basement membranes, all of which are typical histopathological changes in familial glomerulonephropathy.

Inledning

Renal dysplasi (RD) är en utvecklingsrubbnings sjukdom som leder till kronisk njursvikt hos unga hundar. Orsaken till sjukdomen är inte helt klarlagd. Både ärftliga faktorer och infektioner kan troligtvis ligga bakom (Maxie and Newman 2007). Det finns ingen behandling för sjukdomen annat än understödande. Vid obduktion av avlivade eller självdöda hundar är njurarna i regel små, bleka och fasta. Histopatologiskt ses kvarvarande omogna (fetala) strukturer samt dysplastiska förändringar i olika delar av nefronen och även i njurens interstitium, och samtidigt finns i regel sekundära förändringar av inflammatorisk, fibrotisk och hypertrofisk typ (Picut and Lewis 1987). Sjukdomen finns hos flertalet hundraser, bland annat shihtzu, tibetansk spaniel, boxer, cocker spaniel och flatcoated retriever (Hoppe 1990). Den histopatologiska bilden av dysplasin skiljer sig åt mellan raser. Hos tibetansk spaniel, flatcoated retriever och cocker spaniel är kvarvarande fetala glomeruli den dominerande förändringen (Wiholm Zander 2003, Jonasson 2008). Dysplastiska tubuli har visat sig förekomma frekvent hos cavalier king Charles spaniel, men är mindre vanligt hos shihtzu (Picut and Lewis 1987). Någon systematisk utvärdering av den histopatologiska bilden vid RD hos berner sennen har dock inte gjorts. Hos berner sennenhundar finns ytterligare en kronisk njursjukdom, familjär glomerulonefropati, med ärftlig bakgrund (Minkus et al 1994, Reusch et al 1994). Förutom att det är av värde att närmare klassificera RD histopatologiskt för att ge bättre bakgrundsdata för eventuella kontrollprogram är det också av intresse att se om det kan finnas några gemensamma drag mellan RD och familjär glomerulopati hos hundrasen. Syftet med denna studie var därför att göra en beskrivning av den histopatologiska bilden vid RD hos berner sennen, och detta kombinerades med en sammanställning av kliniska data.

Litteraturoversikt

Embryologi

Den adulta njuren utvecklas i tre steg, eller i tre segment, ifrån det intermediära mesodermet. Den första fetala strukturen med en viss njurfunktion är pronefros. Mesonefros bildas efter det att pronefros tillbakabildats. Metanefros, vilket är den adulta njuren, utvecklas i sin tur efter det att mesonefros tillbakabildats. Den metanefriska divertikeln och det metanefrogena blastemet är de två strukturer som tillsammans bildar metanefros. Den metanefriska divertikeln utvecklas som en utbuktning från den mesonefriska gången, medan blastemet bildas från den nefrogena strängen (Dyce, Sack and Wensing 2002).

Den funktionella njuren

Njurens huvudsakliga uppgifter är att filtrera blodet, göra sig av med slutprodukterna av kroppens metabolism samt reglera balansen av vätska och elektrolyter och på så vis styra blodtrycket. Njuren är uppbyggd av kapsel, cortex och medulla. Nefronet som löper igenom cortex och medulla, är njurens minsta funktionella enhet och den urinproducerande delen. Nefronets uppgift är att reglera vilka ämnen kroppen skall behålla och vilka som ska filtreras ut med urinen.

Nefronet består av glomerulus, Bowmans kapsel samt ett tubulärt system. Det tubulära systemet består av en proximal tubulus, Henle's slynga samt en distal tubulus (Bild 1).

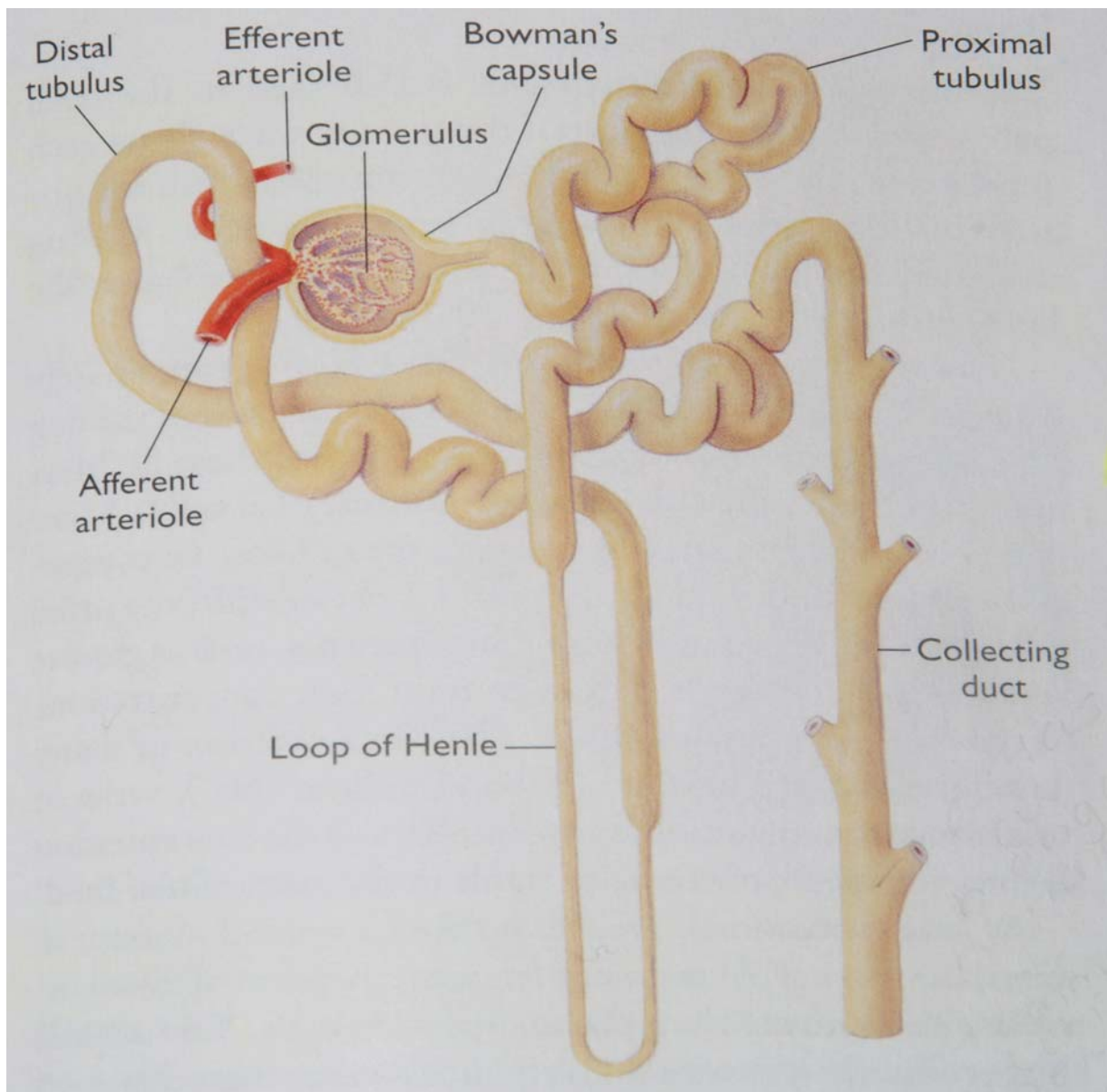


Bild 1. Nefronets olika delar. Glomerulus med Bowmans kapsel (Bowmans capsule), afferent och efferent arterioler, proximal tubulus, Henle's slynga (Loop of Henle), distal tubulus och samlingsrör (collecting duct) (Sjaastad, Hove and Sand 2003).

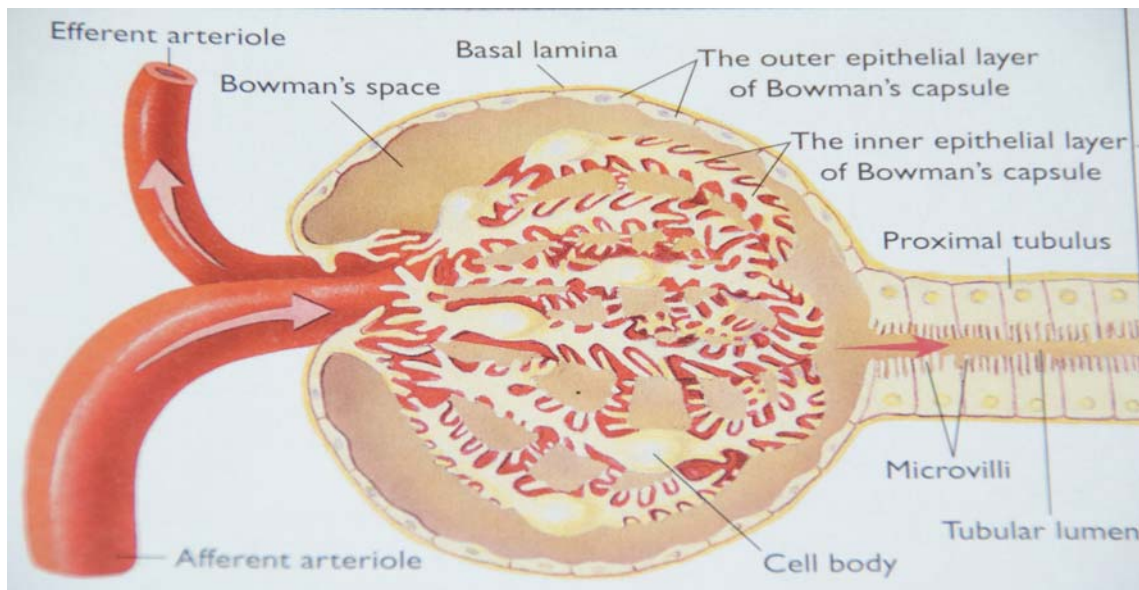


Bild 2. Glomerulus. Glomerulinstanet i mitten omgivet av Bowmans utrymme (Bowman's space) och yttre väggen av Bowmans kapsel (outer epithelial layer of Bowman's capsule). Den inre väggen av Bowmans kapsel (inner epithelial layer of Bowman's capsule) är uppbyggd av celler som heter podocyter och som täcker utsidan av varje kapillär i glomerulinstanet (Sjaastad, Hove and Sand 2003).

Glomeruli som är lokaliserade i cortex är nefronens kapillära enheter. Glomeruli svarar alltså för blodförsörjningen av nefronet. Glomeruli är också delaktiga i njurarnas reningssystem genom att filtrera ut vätska till tubulisystemet. Blodet kommer till en glomerulus via en afferent arteriol. Glomerulus kapillärer är ej länkade till venuler som övriga kapillärer i kroppen, utan blodet förs istället vidare via en efferent arteriol som är sammankopplad med kapillärerna. Den efferenta arteriolen ger vidare upphov till en annan kapillärbädd, de peritubulära kapillärerna. Utbyte av substanser mellan dessa kapillärer och tubulis lumen spelar en viktig roll för att bestämma urinens volym och sammansättning. De peritubulära kapillärerna tömmer sig i venulerna som vidare tömmer sig i större vener. Glomeruli är omgivna av Bowmans kapsel. Denna är uppbyggd av två lager, ett visceralt och ett parietalt. Mellan dessa två lager finns Bowmans utrymme. Det visceralalagret är uppbyggt av celler med fingerlika utväxter som omger kapillärerna, så kallade podocyter. Detta visceralalager

utgör tillsammans med kapillärendotelet och ett basalmembran av proteinfibrer det glomerulära filtret (bild 3), genom vilket filtrationen i njuren sker.

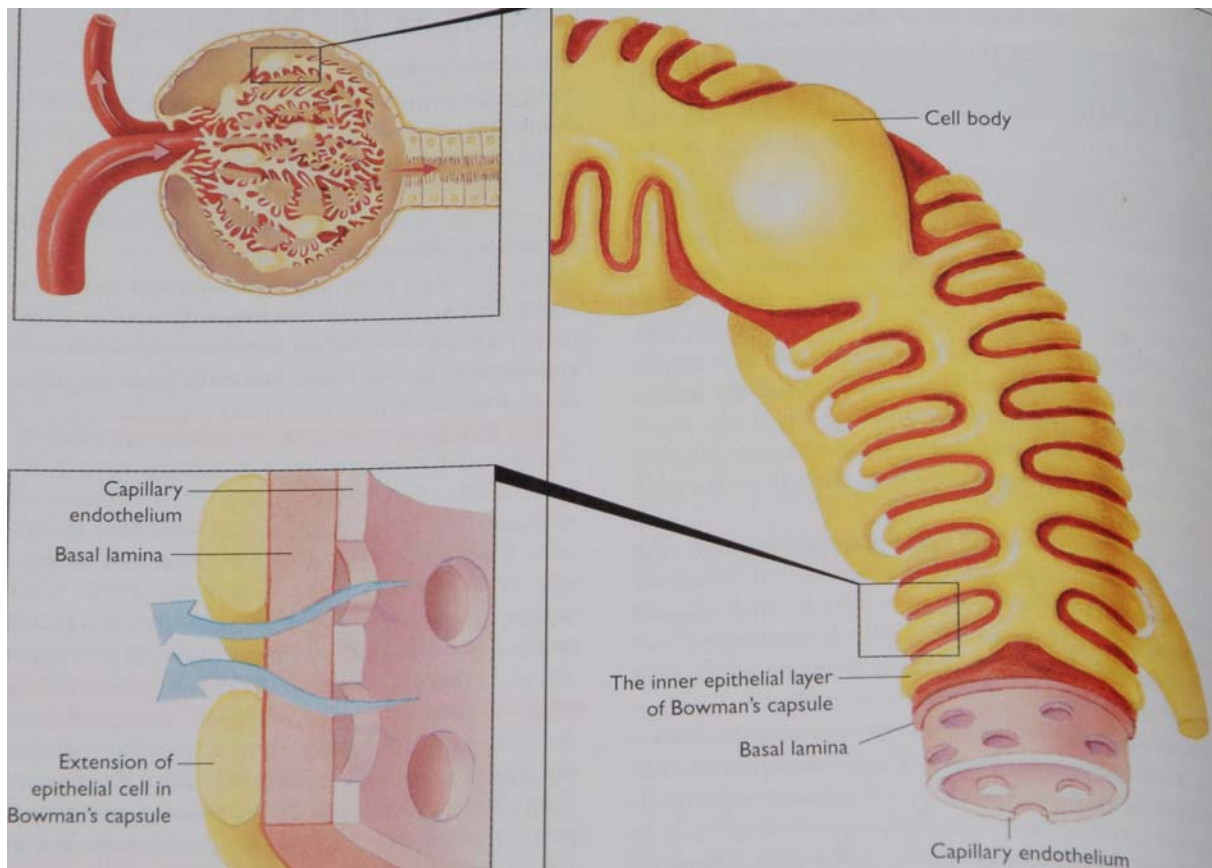


Bild 3. Glomerulär filtration. Bilden visar de tre lager (capillary endothelium, basal lamina and the inner epithelial layer of Bowman's capsule) som tillsammans bildar det glomerulära filtret (Sjaastad, Hove and Sand 2003).

Tubuli ansvarar för reabsorption och sekretion, två viktiga funktioner som ser till att kroppen förses med rätt mängd vätska/ämnen och att restprodukter som filtrerats ut via glomeruli avgår från kroppen med urinen. Tubuli är en fortsättning på Bowmans kapsel. Proximala

tubuli, den första av de fyra komponenterna i det tubulära systemet, dränerar Bowmans utrymme. Denna del av tubuli är kraftigt veckad och är lokaliserad till cortex. Nästa segment, Henles slynga, ligger i medulla och fortsätter vidare upp i den distala tubulidelen som ligger i cortex. Distala tubuli tömmer sig i ett litet samlingsrör som är gemensamt för flera nefron. De små samlingsrören går samman och bildar större samlingsrör, och från dessa töms sedan urinen i papillargångar. Det mesta av det vatten och de lösliga komponenter som filtreras ut genom glomeruli reabsorberas i proximala tubuli. På grund av hormonell påverkan bestäms dock den slutgiltiga urinvolymen och kompositionen främst av distala tubuli och samlingsrören. Den hormonella kontrollen av variationer i reabsorption från den sista delen av det tubulära systemet är även mycket viktig för kontroll av kroppens blodflöde. (Sjaastad, Hove och Sand 2003, Blood and Studdert 1999).

Renal dysplasi

Bakgrund

Renal dysplasi är en utvecklingsrubbing som innebär oorganiserad utveckling av njurparenkym orsakat av onormal differentiering (Picut and Lewis 1987, Maxie and Newman 2007). Detta resulterar i att mogna och omogna strukturer förekommer tillsammans. Sjukdomen leder till njursvikt. Orsaken till sjukdomen är inte helt klarlagd. Hos vissa raser, som lhasa apso (Cottrel and Franklin 1983, O'Brien et al 1982), shihtzu (Hawe and Loeb 1984, O'Brien et al 1982), softcoated wheaten terrier (Nash et al 1984, Eriksen och Gröndalen 1984) och mellanpudel (DiBartola et al 1983) har en ärftlig bakgrund påvisats. En annan etiologi är infektion med canint herpesvirus och troligtvis kan även icke-levande teratogena substanser orsaka RD (Maxie and Newman 2007). Utvecklingsrubbingen uppkommer oftast under njurens utveckling under fosterperioden men den kan också uppstå under de första levnadsmånaderna. Att njuren kan påverkas även efter födseln hos hundar, och vissa andra arter, beror på att den nefrogena zon som ligger ytligt i njurbarken kvarstår en kort period efter födseln (Maxie and Newman 2007). En teori gällande den medfödda formen av utvecklingsrubbingen är att den uppstår mycket tidigt under njurens utveckling då den

metanefriska divertikeln och det metanefrogena blastemet ska gå samman för att bilda metanefros. Av någon anledning uppstår en störning i interaktionen mellan dessa strukturer vilket resulterar i en onormal metanefrisk differentiering och strukturer som ej genomgår normal nefrogenes (Picut and Lewis 1987).

Patologiska förändringar

Vid RD ses dels makroskopiska förändringar, dels olika histopatologiska förändringar i njuren. Makroskopiskt ses vanligen små, bleka njurar med en oregelbunden form. Cortex är förtunnat och njurkapseln är adherent till cortex (Kahn et al 2005). De makroskopiska förändringarna är dock ej specifika för RD utan kan också ses vid till exempel immunmedierade processer, infektioner och tumörer i njuren (Nelson and Couto 2005).

De histopatologiska förändringar som kan uppträda vid RD brukar kategoriseras i tre grupper: 1) primära förändringar 2) kompensatoriska förändringar och 3) degenerativa/inflammatoriska förändringar. De kompensatoriska och degenerativa/inflammatoriska förändringarna kan sammanfattas som sekundära förändringar.

De primära förändringarna utgörs av: kvarvarande fetala glomeruli och fetala tubuli, tubulär dysplasi, kvarvarande primitiva gångar samt kvarvarande mesenkym. Samtliga av dessa förändringar, förutom tubulär dysplasi, är kvarvarande omogna strukturer (Picut and Lewis 1987). Fetala glomeruli är mycket små och visar perifera kärnor och otydliga kapillärer (Maxie and Newman 2007). Det fetala tubuliepitelet är lågt och har hyperkromatiska kärnor. Mesenkym är mycket lucker, odifferentierad fetal bindväv. De primitiva gångarna, som är kvarstående från njurens utvecklingsperiod, har ett flerradigt epitel (Picut and Lewis 1987). Med tubulär dysplasi avses att tubuliepitelet har morfologiskt störd karaktär. Detta innebär att det kubiska epitelet har prolifererat och lagt sig i ett adenomliknande bandmönster (Picut and Lewis 1987).

Kompensatoriska förändringar innefattar hypertrofi av kärl samt hyperplastiska och hypertrofiska glomeruli. Hypertrofi och hyperplasi av nefron sker som en kompensation för icke-funktionella utvecklingsstörda nefron.

Ökat blodtryck kan orsakas av njurskador, men ökat blodtryck kan också i sig själv orsaka njurskador. Vid kroniska njurskador är exkretionen av natrium och vatten otillräcklig, vilket ger en ökad blodvolym i njuren. Detta ger ett ökat blodtryck vilket genererar ett konstant ökat tryck på blodkärlen som svarar med att hypertrofiera (Maxie and Newman 2007).

Degenerativa förändringar innefattar glomeruli med cystiskt dilaterade Bowmans kapslar och atrofiska glomeruli. Dilatation av Bowmans kapsel och atrofiska glomeruli förekommer ofta tillsammans. Den glomerulära atrofien uppstår sekundärt till den cystiska dilatationen.

Dilatationen i sin tur beror på att avflödet ej fungerar som det ska, vilket även leder till dilatation av tubuli och samlingsrör. Tubulär proteinuri uppstår på grund av proteinläckage i glomeruli. Läckaget medför att reabsorptionsförmågan hos tubuli överskrids, varvid protein utsöndras med urinen (Picut and Lewis 1987, Blood and Studdert 1999).

Inflammatoriska förändringar och inslag av fibros är mycket vanliga fynd hos hundar med RD (Picut and Lewis 1987, Hoppe 1990). De kan utgöras av pyelonefrit eller lokala härdar av inflammatoriska celler (neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller) i både cortex och medulla (Picut and Lewis 1987). Fibros förekommer ofta i segment i cortex och i mer diffus utbredning i medulla (Picut and Lewis 1987).

Förekomsten av sekundära förändringar kan göra det svårt att bedöma omfattningen av de primära dysplastiska förändringarna. Det kan därför vara svårt att skilja dysplasi ifrån hypoplasi och ärrbildning efter infarkter. Sekundära förändringar kan också helt dölja de primära förändringarna (Picut and Lewis 1987).

Kliniska symtom

Drabbade hundar uppvisar i olika grad tecken på kronisk njursvikt. Omfattningen av symtom varierar mellan drabbade individer. Vanliga symtom är trötthet, polyuri, polydipsi, nedsatt aptit, dålig tillväxt, kräkningar, diarré, dehydrering samt tecken på nonregenerativ anemi. De hundar som har en långt framskriden sjukdom är ofta uttalat uremiska med ett mycket dåligt allmäntillstånd. Både anemi och gastrointestinala symtom, som kräkningar och diarré, kan vara tecken på uremi (Nelson and Couto 2005).

Diagnos

Kliniska symtom på kronisk njursvikt hos en ung hund tillsammans med förhöjda urea och kreatinivärden i blodet (Hoppe 1990) är vägledande för diagnos. Ofta ses också anemi av nonregenerativ art och i urinprov låg densitet samt lindrig proteinuri. Lågt totalprotein, hyperfosfatemi och hyperkalemi kan också förekomma, men är mera ovanligt. Ultraljud är ett bra hjälpmedel för diagnostik eftersom storleken samt formen på njurarna oftast är kraftigt förändrad (Hoppe 1990). Njurarna är oftast av minskad storlek, även om det finns fall rapporterade där njurarna varit normalstora (Dunn 1999). Säker diagnos av RD kräver dock histopatologisk undersökning av njurvävnad. För att lyckas med att ta en biopsi från njurarna krävs oftast att man tar biopsin med hjälp av ultraljud (Hoppe 1990). En biopsi är emellertid inte alltid diagnostisk och vanligen ställs diagnosen genom histopatologisk undersökning av njurarna i samband med obduktion.

Behandling

Då RD är en sjukdom med ett progressivt förlopp som ej går att häva är den enda behandlingen man kan ge hundarna understödande. Hundar med utvecklad uremi och där diagnosen RD har blivit fastställd bör dock avlivas för att förkorta lidandet eftersom långsiktig behandling är utsiktslös.

Familjär glomerulonefropati

Familjär glomerulonefropati eller membranoproliferativ glomerulonefrit, är en sjukdom hos berner sennen orsakad av en primär sjukdom i glomeruli. Sjukdomen anses vara ärftlig via autosomal recessiv nedärvning (Reusch et al 1994).

Den kliniska bilden karakteriseras av nedsatt aptit, viktförlust, kräkningar, polyuri, polydipsi, subkutant ödem, ascites, proteinuri samt nonregenerativ anemi. Proteinurin orsakas av en membranskada i glomeruli. Blodvärden visar på azotemi, hyperfosfatemi och hypoproteinemi. Hundarna dör eller avlivas på grund av kronisk njursvikt. Både de kliniska symtomen och blodparametrarna påminner om den kliniska bilden vid RD. Förekomst av proteinuri är den

viktigaste kliniska skillnaden mot RD. Hyperfosfatemi samt hypoproteinemi är ett mer konstant fynd vid familjär glomerulonefropati och sjukdomsdebuten, eller snarare, fastställandet av diagnosen, sker vanligen betydligt senare än vid RD. Oftast är hundarna strax över tre år vid avlivning (Minkus et al 1994).

Makroskopisk är njurarna bleka och av fast konsistens. Histopatologiskt ses generella förändringar av glomeruli vilka ofta även är förstörade. De mest uttalade förändringarna är en ökning av antalet mesengialceller samt förtjockade kapillärväggar. Tubuliceller innehåller ofta hyalina droppar. Vid silverfärgning ses en uppsplattning av glomerulära basalmembraner, som får en dubbelkontur, vilket är karakteristiskt för membranoproliferativ glomerulonefrit. Vid långt framskriden sjukdom är mesangiell skleros den mest uttalade skadan (Minkus et al 1994).

Material och metoder

Studien baserades på histopatologisk utvärdering av paraffinerade arkivpreparat av formalinfixerad njurvävnad från 14 berner sennenhundar som registrerats för diagnosen RD /juvenil progressiv nefropati (PNP) hos Svenska sennenhundklubben under åren 1991-2007. De aktuella preparaten kom från Biovet AB, Stockholm, samt patologiska avdelningarna vid SVA och SLU, Uppsala.

Totalt 21 fall av RD hos berner sennen finns registrerade sedan 1991, men för tre av dessa hundar fanns det ej möjlighet att få tillgång till vare sig njurpreparat eller uppgifter gällande klinisk data, varför dessa ej kunde inkluderas i studien. En övre åldersgräns på två år valdes för att de flesta hundar som drabbas av sjukdomen oavsett ras är under två år när de uppvisar så kraftiga symtom att de måste avlivas. Denna åldersgräns gjorde det även lättare att jämföra studien med tidigare gjorda studier gällande RD hos andra raser. Tre av de kvarvarande 18 hundarna var över två år vid avlivning och dessa uteslöts därför. Ett ytterligare kriterium för att hunden skulle inkluderas i studien var att den uppvisade minst en primär histopatologisk förändring som är typisk för RD. Innan själva studien påbörjades gjordes en översiktlig genomgång av njursnitten för att se om detta kriterium uppfylldes, och då uteslöts ytterligare

en hund eftersom den ej uppvisade någon sådan primärförändring. Totalt ingick i studien således 14 hundar.

Preparaten bedömdes i ljusmikroskop med avseende på eventuell förekomst av olika primära och sekundära histologiska förändringar. Preparaten var färgade med hematoxylin och eosin (HE) och periodic acid Schiff Alcian blue (PAS-AB).

Uppgifter avseende kön, ålder vid avlivning/död samt klinisk bild inhämtades från de remisser som medföljde fallen. Den kliniska bilden innefattade kliniska symtom, blodprovsvär samt utlåtande från ultraljudsundersökning i de fall där detta genomförts. I de fall uppgifter fanns gällande makroskopiska fynd från obduktioner sammanställdes även dessa.

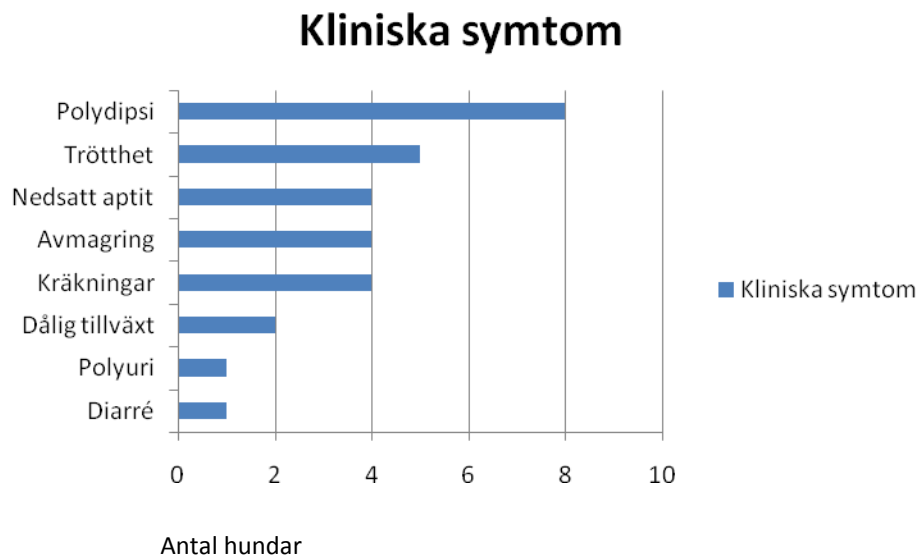
Resultat

Av de 14 hundarna var nio hanar och fem tikar. Ålder vid avlivning varierade mellan två månader och två år. Nio hundar var under ett år, tre hundar var mellan ett och två år och två hundar var två år gamla. Samtliga hundar blev avlivade, utom en som självdog.

Kliniska symtom

För vissa av hundarna har det enbart funnits knapphändiga uppgifter gällande kliniska symtom. Därför kan presentationen av de kliniska symtomen här endast betraktas som en översikt och inte fullständiga resultat.

Angivna kliniska symtom var, i fallande ordning efter frekvens, polydipsi, trötthet, nedsatt aptit, avmagring, kräkningar, dålig tillväxt, polyuri och diarré (Figur 1). Hos de flesta hundar förekom polydipsi tillsammans med andra kliniska symtom. Endast hos en hund var polydipsi det enda kliniska symtomet.



Figur 1. Antal av de i studien ingående totalt 14 hundarna som uppvisat olika kliniska symtom.

Resultat från hematologiska undersökningar, ultraljudsundersökningar och obduktion

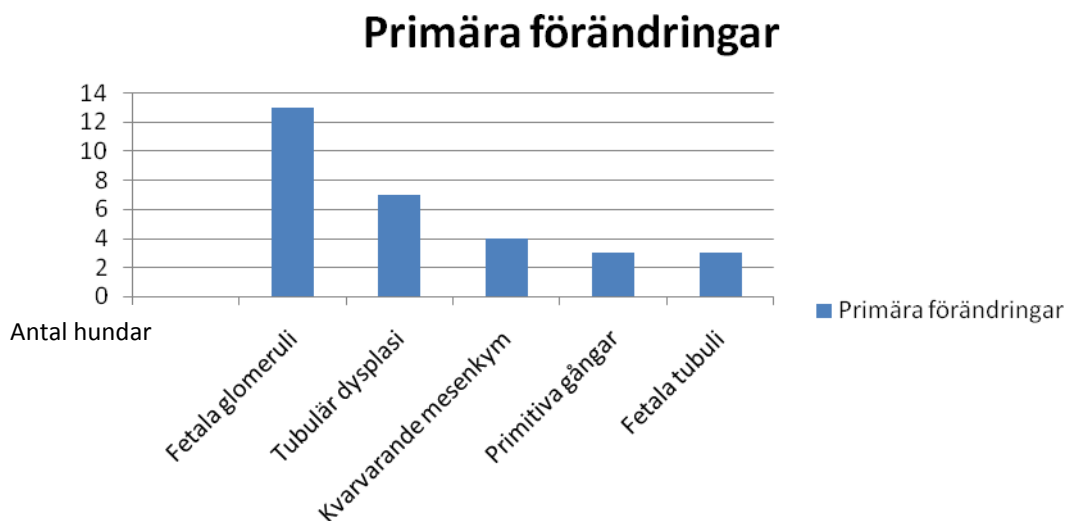
Blodprovresultat fanns för sju av hundarna. Samtliga av dessa hade förhöjda njurvärden och av dessa hade tre både förhöjda urea- och kreatinivärden. Tre av de övriga hundarna hade enbart förhöjda kreatinivärden och en hund hade enbart ett förhöjt ureavärde. Två av hundarna hade låga hematokritvärden tydande på anemi.

Uppgifter från ultraljudsundersökningar fanns för sex av hundarna. Undersökningen visade små njurar hos samtliga av dessa hundar och i två fall oregelbundet utlinjerade njurar. För en av hundarna fanns uppgifter om att den hade obducerats och hos den hade mycket små njurar noterats i samband med obduktionen.

Histopatologiska förändringar

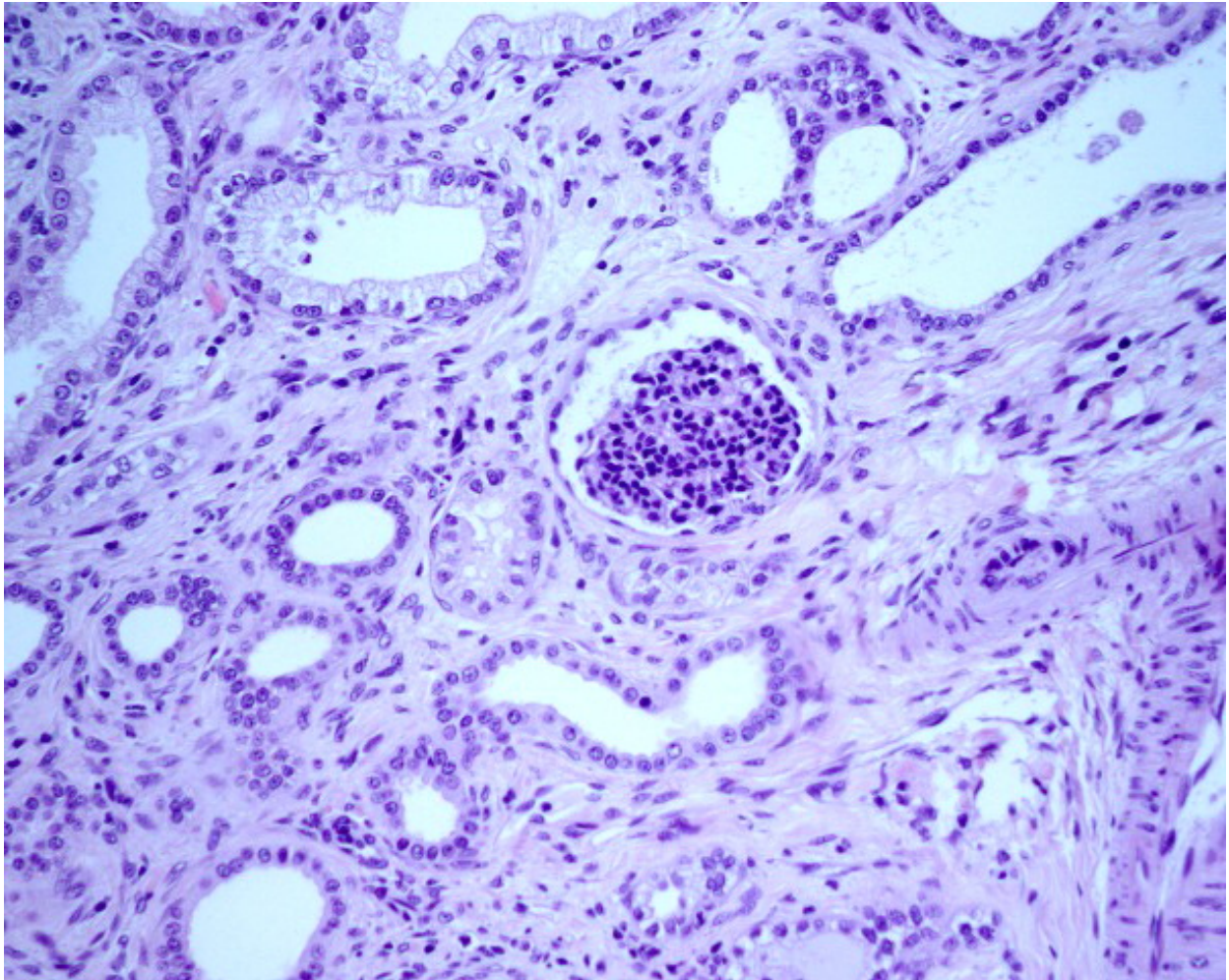
Primära förändringar

De primära njurförändringar som påvisades var, i fallande ordning efter frekvens, fetala glomeruli, tubulär dysplasi, kvarvarande mesenkym, primitiva gångar och fetala tubuli (Figur 2).



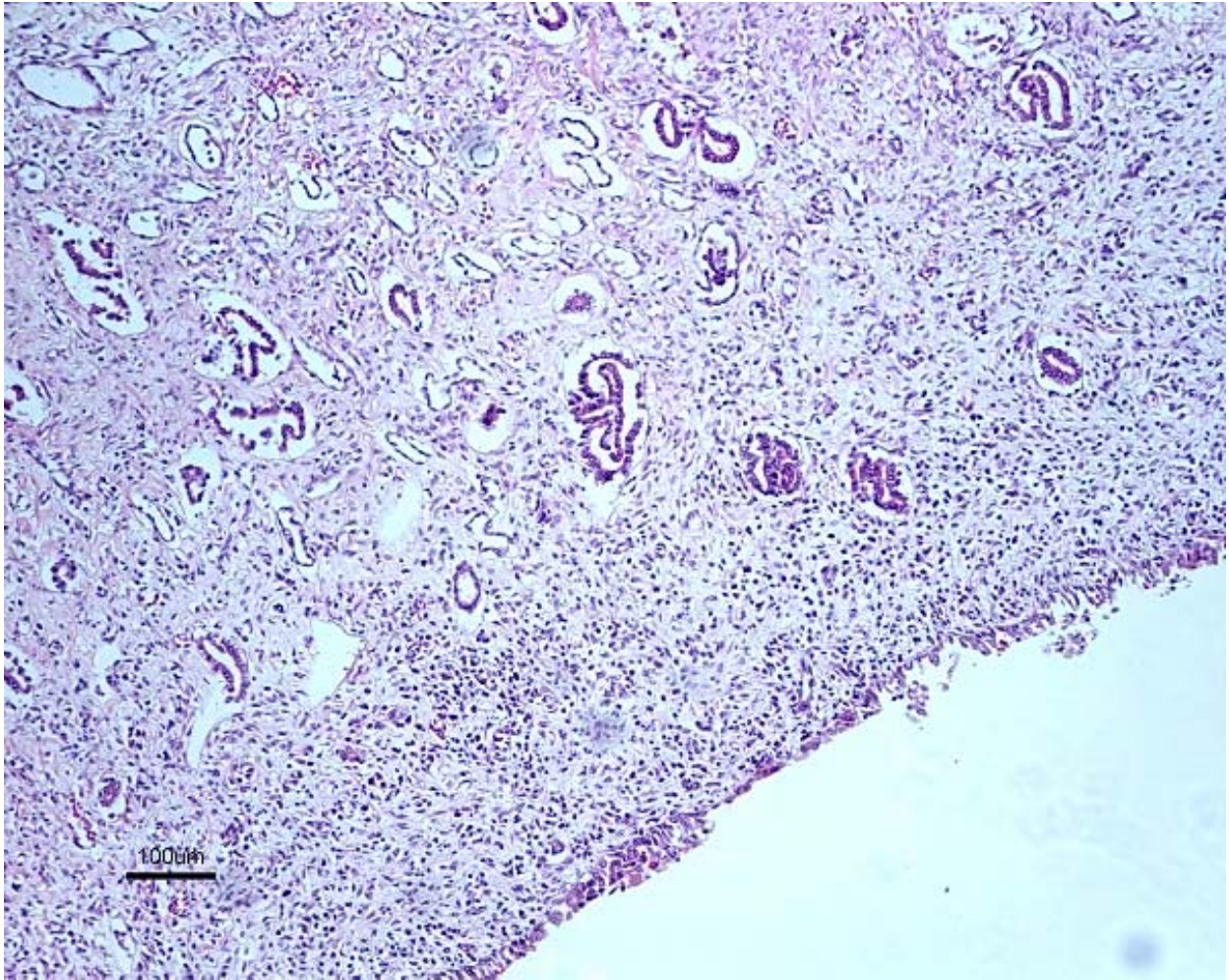
Figur 2. Förekomst av primära histopatologiska förändringar typiska för renal dysplasi hos de 14 hundarna.

Hos sex hundar fanns ett flertal fetala glomeruli. Hos fyra av hundarna var dessa utspridda i cortex och hos två hundar förekom de liggande tätt i ett kortikalt stråk. Hos sju av hundarna påvisades enbart enstaka fetala glomeruli.



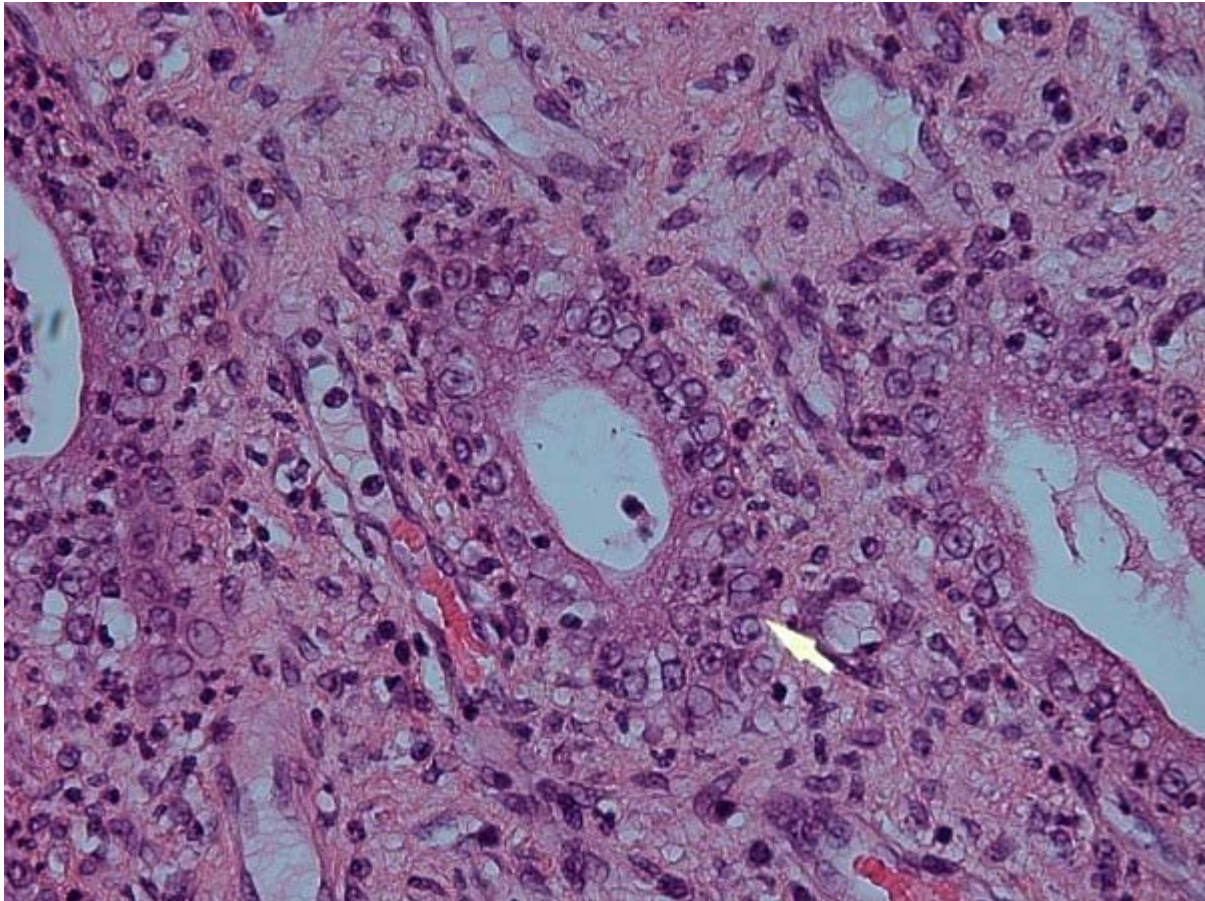
Figur 3. Fetal glomerulus. HE-färgning 20x.

Tubulär dysplasi av adenomatoid typ förekom hos fyra av hundarna både i medulla och i cortex. Hos två av hundarna sågs dysplasin enbart i medulla och hos en hund enbart i cortex.



Figur 4. Tubulär dysplasi av adenomatoid typ. HE-färgning 10x.

Fetala tubuli förekom hos två hundar enbart i cortex och hos en hund både i cortex och medulla.



Figur 5. Primitiv gångstruktur omgiven av kvarvarande mesenkym. Pilen pekar på den primitiva gången. HE-färgning 40x.

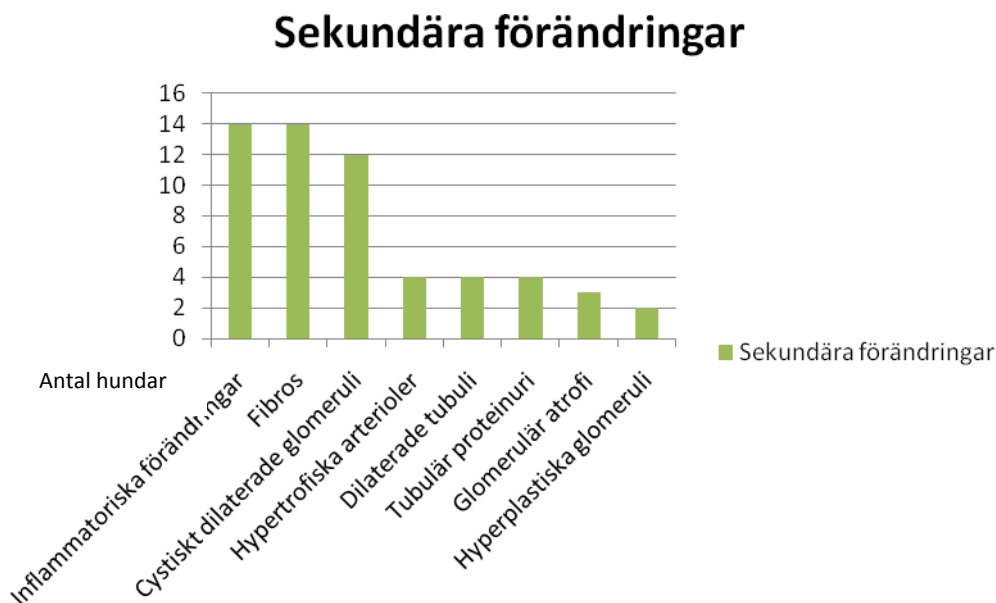
Kvarvarande mesenkym påvisades endast i medulla. Hos tre av de fyra hundar som uppvisade denna förändring förekom mesenkymet tillsammans med primitiva gångstrukturer.

Hos fyra av hundarna förekom enbart en typ av primär förändring. Hos samtliga dessa hundar bestod denna av fetala glomeruli. Två primära förändringar fanns hos sex av hundarna. Hos fyra av dessa förekom fetala glomeruli och tubulär dysplasi tillsammans. Hos en hund förekom fetala glomeruli och fetala tubuli tillsammans. Hos en hund fanns förändringar i form av tubulär dysplasi och kvarvarande mesenkym. Hos resterande fyra hundar fanns tre eller flera primära förändringar. Hos två av dessa hundar förekom fetala glomeruli, kvarvarande mesenkym och primitiva gångar tillsammans. Hos en hund förekom fetala glomeruli, fetala

tubuli och tubulär dysplasi tillsammans. Hos en hund fanns samtliga fem primära förändringar; fetala glomeruli, fetala tubuli, tubulär dysplasi, primitiva gångar och kvarvarande mesenkym.

Sekundära förändringar

Påvisade sekundära förändringar hos de 14 hundar som ingått i studien, angivna i fallande ordning efter frekvens, var inflammatoriska förändringar, fibros, cystiskt dilaterade glomeruli, hypertrofiska arterioler, dilaterade tubuli, tubulär proteinuri, glomerulär atrofi och hyperplastiska glomeruli (figur 3).



Figur 6. Förekomst av sekundära histopatologiska förändringar hos de 14 hundarna som ingått i studien.

Inflammatoriska förändringar och fibros av varierande grad och utbredning påvisades hos samtliga hundar. Tre av hundarna hade pyelonefrit, karakteriserad av infiltration av

neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller i pelvis samt i stråk via medulla och upp i cortex. Hos fyra av hundarna var de inflammatoriska förändringarna generellt utbredda i form av stråk med inflammatoriska celler som löpte från cortex ner till medulla. Hos resterande hundar var de mer avgränsade med inflammatoriska celler liggande i härdar lokaliserade till både cortex och medulla. De inflammatoriska cellerna bestod i dessa fall mest av plasmaceller och lymfocyter med vissa inslag av neutrofiler.

Graden av fibros var hos flertalet hundar kraftig med breda fibrösa stråk som löpte från cortex ner i medulla. Endast hos två av hundarna var fibrosomvandlingen av lindrigare form. Även hos dessa hundar fanns fibros både i medulla och i cortex men var mer avgränsad, löpande, i små isolerade stråk.

Hos de flesta hundar med cystiskt dilaterade glomeruli låg dessa spridda över cortex, men hos några av hundarna låg de i stråk. Hos två av hundarna med cystiskt dilaterade glomeruli var glomerulinystanen atrofierade. Hos en hund fanns enbart enstaka atrofierade glomerulinystan utan cystiskt dilaterade glomeruli. De hypertrofiska arteriolerna var lokaliserade både till cortex och till medulla. Fyra av hundarna hade dilaterade tubuli och tubulär proteinuri i såväl cortex som medulla.

Diskussion

De vanligast förekommande primära histopatologiska njurförändringarna hos berner sennenhundarna i den här studien var fetala glomeruli och tubulär dysplasi. Förekomst av fetala glomeruli är vanlig även hos andra drabbade raser, såsom shitzu (Hoppe 1990), lhasa apso (Picut and Lewis 1987), alaskan malamute och bedlington terrier (Kahn et al 2005).

Den tubulära dysplasin var hos samtliga hundar av adenomatoid typ, det vill säga att tubuliepitelet hade prolifererat och lagt sig i ett veckat mönster i dilaterade tubulilumina. Även hos cockerspaniel har den tubulära dysplasin påvisats vara av adenomatoid typ (Jonasson 2008). I en annan studie omfattande totalt 45 hundar av olika raser påvisades tubulär dysplasi hos sju hundar. Hos sex av dessa var dysplasin av adenomatoid typ; två lhasa

apso, en shih tzu, två king Charles spaniel samt en hund av okänd ras. Endast hos en hund, en pekinges, påvisades en annan typ av tubulär dysplasi, karakteriserad av ansamling av plattepitel av i tubulilumen (Picut and Lewis 1987). Den aktuella studien tyder på att hos berner sennenhundar med RD är adenomatoid tubulär dysplasi den klart vanligaste typen. Frekvensen av tubulär dysplasi var hos berner sennenhundarna 50%, vilket är jämförbart med frekvensen hos cockerspaniel (43 %) (Jonasson 2008).

Kvarvarande mesenkym och primitiva gångar fanns hos fyra, respektive tre hundar i den här studien. Picut and Lewis (1987) visade också att hos de flesta raser där dessa förändringar fanns, var kvarvarande mesenkym en något mer frekvent förändring än kvarvarande gångar. Hos de 14 lhasa apsohundar som ingick i studien fanns kvarvarande mesenkym hos åtta av hundarna och primitiva gångar hos tre. Hos grand danois fanns mesenkym hos två hundar medan kvarvarande gångar inte påvisades hos någon hund. I Wiholm-Zanders studie från 2003 förekom primitiva gångar hos två av de 32 flatcoated retriever som ingick i studien och hos sex av 32 tibetanska spaniels som också ingick i studien. Resultat angående kvarvarande mesenkym saknades för hundarna i den studien, vilket omöjliggör en jämförelse med berner sennen gällande denna förändring.

De vanligaste sekundära förändringarna hos de nu undersökta berner sennenhundarna var inflammatoriska förändringar och fibrosomvandling, vilka förekom hos samtliga 14 hundar. Detta överensstämmer med tidigare studier avseende flera andra raser, såsom shihtzu, lhasa apso, bulldog, grand danois, samojed, alaskan malamute och cavalier king Charles spaniel, där det visats att inflammatoriska förändringar och fibros är mycket vanliga fynd vid RD (Hoppe 1990, Jonasson 2008, Picut and Lewis 1987).

I föreliggande studie sågs hypertrofiska arterioler hos fyra av hundarna. Hypertrofiska kärl i njurarna är ej specifikt för RD utan kan uppstå också vid andra njurskador (Maxie and Newman 2007). Njurskador ger ett ökat blodtryck vilket ger ett ökat tryck även i njurarna. Det ökade trycket påverkar även kärnen i njuren vilka till slut svarar med att hypertrofiera. Detta skulle kunna betyda att de aktuella hundarna kan ha haft högt blodtryck, men blodtrycksmätning hade inte utförts på någon hund. Hypertrofi av kärl tycks inte vara en så vanlig förändring vid RD hos berner sennen, då det endast förekom hos fyra (29 %) av hundarna.

Hundarnas ålder i denna studie varierade mellan två månader och två år. Uremi, som ger symtom som kräkningar, diarré, dehydrering och anemi, uppträder vid RD ofta någon gång mellan sex månader och två år (Kahn et al 2005). Enligt de uppgifter som fanns att tillgå gällande kliniska symtom för de aktuella berner sennenhundarna hade fyra hundar haft kräkningar. Den yngsta av dessa hundar var fem månader vid avlivning och den äldsta var två år. Två av hundarna i studien uppvisade tecken på anemi med bleka slemhinnor. Den yngsta av dessa hundar var ett år, den andra var 15 månader.

Nio av hundarna i denna studie var hanar. Detta innebär att hanarna var något överrepresenterade (64 %), men det är viktigt att notera att båda könen var representerade. Underlaget är dock för litet för att någon egentlig slutsats skall kunna dras avseende könsfördelning vid RD hos berner sennen. Sjukdomen förekom dock hos nästan dubbelt så många hanar som tikar, 29 mot 16, i Picut och Lewis (1987) studie av flera andra raser. I Jonassons studie gällande engelsk cocker spaniel från 2008 var däremot tikar något överrepresenterade, då nio av fjorton hundar var tikar.

Vad gäller kliniska symtom hade många av hundarna i studien uppvisat endast diffusa sjukdomstecken, såsom nedsatt aptit och orkeslöshet. Detta är väldigt ospecifika symtom som kan orsakas av en mängd sjukdomar. Det är också svårt att dra några egentliga slutsatser avseende kliniska symtom då uppgifterna gällande dessa var väldigt knapphändiga. Hos en hund fanns bara uppgifter om att den hade haft dålig tillväxt innan den avlivades. Symtomen, och även omfattningen av dessa, vid RD kan skilja sig åt mellan olika hundar. Det hade varit intressant att göra en jämförelse mellan kliniska symtom och omfattning av histopatologiska förändringar, men underlaget gällande de kliniska symtomen för hundarna i den här studien var tyvärr för dåligt för att en sådan jämförelse skulle kunna göras.

Familjär glomerulonefropati hos berner sennen ger delvis en likartad klinisk bild med symtom såsom avmagring, polydipsi, polyuri och kräkningar. Hundar med denna sjukdom har dock ofta uttalad proteinuri. Detta beror på att det sker ett läckage av protein orsakat av den typiska glomerulära skadan (Minkus et al 1994, Reusch et al 1994). Den uttalade proteinurin är den främsta kliniska skillnaden mot hundar med RD. Vissa hundar med RD kan uppvisa proteinuri, men den är sällan särskilt markant (Hoppe 1990). Histologiskt ses förstörade glomeruli med en ökning av mesengialceller, kraftig förtjockning av kapillärväggarna och

dubbelkonturerade glomerulära basalmembraner (Minkus et al 1994). Dessa histologiska fynd skiljer sig från typiska fynd vid RD, såsom fetala glomeruli och tubulär dysplasi vilka inte ses hos hundar med familjär glomerulonefropati. Ingen av berner sennenhundarna i den aktuella studien uppvisade några av de för familjär glomerulonefropati typiska histopatologiska förändringarna och tubulär proteinuri, vilket är ett karakteristiskt fynd vid familjär glomerulonefropati och andra primärt glomerulära sjukdomar, förekom endast hos fyra av hundarna.

Sammanfattningsvis visade den här studien att de viktigaste diagnostiska kriterierna för RD hos berner sennen var förekomst av fetala glomeruli och tubulär dysplasi av adenomatoid typ. Sjukdomen har tidigare ej varit särskilt uppmärksammas hos berner sennen i jämförelse med andra raser. Dock bör kliniker vara uppmärksamma på att det kan röra sig om RD då unga berner sennenhundar inkommer med tecken på njursvikt.

Litteraturförteckning

- Blood, D.C & Studdert, V.P (1999) *Comprehensive Veterinary Dictionary* 2 ed. London: Saunders
- Cottrell, M.B & Franklin, J.R (1983) Congenital nephrosclerosis in a Lhasa apso. *Vet Med/Small Animal Clin* 78, 1221-1223
- DiBartola, SP, Chew, DJ & Boyce, JT (1983) Juvenile renal disease in related standard poodles. *J Am Vet Med Assoc* 183, 693-696
- Dunn, J (1999) *Textbook of Small Animal Medicine* 635. London: Saunders
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2002) *Textbook of Veterinary Anatomy*. 3 ed. Philadelphia: Saunders
- Eriksen, K & Grondalen, J (1984) Familial renal disease in softcoated wheaten terriers. *J Small Animal Practice* 25, 489-500
- Hawe, R.S & Loeb, W.F (1984) Caudal vaginal agenesis and progressive renal disease in Shih Tzu. *J Am Anim Hosp Assoc* 20, 123-130
- Hoppe, A. (1990) Medfödd njursjukdom hos ett flertal hundraser. *Sv Veterinärtidning* 10, 399-402
- Jonasson, M (2008) Renal dysplasi hos engelsk cocker spaniel. EEF-arbete vid veterinärprogrammet. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet
- Kahn BA, Allen DG, Anderson DP, Jeffcott LB, Quesenberry KE, Radostits OM, Reeves PT & Wolf AM (2005) *The Merck Veterinary Manual* 9 ed. 1253-1255. New Jersey: Merck & Co
- Maxie, G.M. & Newman, S.J. (2007) Urinary system. In: Maxie, GM (Ed.) *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals volume 2*. 5 ed. 437-462.
- Minkus, G, Breuer, W, Wanke, R, Reusch, C, Leuterer, G, Brem, G & Hermanns, W (1994) Familial Nephropathy in Bernese Mountain Dogs. *Vet Pathol* 31, 421-428
- Nash AS, Kelly DF & Gaskell CJ (1984) Progressive renal disease in softcoated wheaten terriers: possible familial nephropathy. *J Small Animal Practice* 25, 479-487
- Nelson, RW & Couto, GC (2005) *Small Animal Internal Medicine* 2 ed. 392-369. St. Louis: Elsevier Mosby
- O'Brien TD, Osborne CA, Yano BL & Baines DM (1982) Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa apso and Shih Tzu dogs. *J Am vet Med Assoc* 180, 658-664
- Picut, C.A. & Lewis, R.M (1987) Microscopic Features of Canine Renal Dysplasia. *Vet. Pathol.* 24, 156-163
- Reusch, C, Hoerauf, J, Lechner, M, Kirsch, M, Leuterer, G, Minkus, G & Brem, G (1994) A new familial glomerulonephropathy in Bernese Mountain Dogs. *The Veterinary Record* 134, 411-415
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O. (2003) *Physiology of Domestic Animals*. Oslo: Skandinavian Veterinary Press
- Wiholm Zander, A. (2003) *Renal dysplasi hos hund*. EEF-arbete vid veterinärprogrammet. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet