

# **Förekomst av MyBP-C mutationer hos katter med hypertrofisk kardiomyopati**

**Sofie Ödling**

**Handledare: Jens Häggström  
Inst. för kliniska vetenskaper, smådjur**



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	4
Summary .....	4
Inledning .....	5
Hypertrofisk kardiomyopati.....	6
Förekomst .....	6
Patofysiologi .....	6
Patologi .....	7
Etiologi.....	8
HCM inom humanmedicinen .....	8
Genetik.....	8
Familjär felin HCM .....	9
Mutation i MYBPC3 genen hos maine coon .....	9
Modifierande faktorer .....	10
Intraallelisk heterogenicitet.....	10
Mutation i MYBPC3 genen hos ragdoll .....	11
Aktuell diagnostik .....	11
Material och metoder.....	12
Resultat .....	13
Diskussion.....	16
Bilaga 1 .....	20
Bilaga 2.....	21
Litteraturlista .....	22
Tack .....	24

## **SAMMANFATTNING**

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är den vanligaste hjärtsjukdomen hos katt. Fenotypen kan variera från fokal och relativt lindrig förtjockning till en kraftig generell koncentrisk hypertrofi av vänster kammare. Hos katt har man hittat två separata mutationer hos maine coon (A31P och A74T) och en mutation hos ragdoll som alla tycks kunna orsaka HCM. Dessa tre mutationer ligger i myosin binding protein C3 genen (MYBPC3) och nedärvningen är beskriven som autosomal dominant.

Syftet med detta arbete är att se om de tre hittills kända mutationerna i genen MYBPC3 kan påvisas hos en population katter av olika raser med HCM i Sverige. Resultaten förväntas visa huruvida HCM förekommer i frånvaro av de beskrivna mutationerna, och kommer således att svara på frågan om HCM kan uteslutas med hjälp av dessa gentester eller ej.

EDTA prover samlades in från 21 katter (8 olika raser) som vid ekokardiologisk undersökning hade en lokal eller generell hypertrofi av vänster kammare som var  $\geq 6$  mm. Resultaten visade att två av totalt fyra maine coon katter i vår population var homozygota för mutation A31P, medan resten av katterna var negativa för denna mutation. "Ragdoll mutationen" påvisades endast hos den ragdoll katt som deltog i studien (homozygot) medan mutation A74T fanns hos åtta av katterna (blandade raser) varav en katt var homozygot och sju heterozygota. Förekomst av mutation A74T har ännu ej kunnat fastställas hos tre av katterna.

Förekomsten av mutation A31P och "ragdoll mutationen" i vår kattpopulation stämmer väl överens med tidigare publicerade studier och det är därför indikerat att gentesta maine coon och ragdoll för respektive mutation även i Sverige. Ett negativt resultat utesluter dock inte HCM. Att mutation A74T förekommer hos ca 44 % av katterna kan tyda på att denna sjukdomsassocierade mutation är spridd bland många olika kattraser, men mer troligt är att detta är en icke sjukdomsorsakande genetisk variation, så kallad polymorfism. De katter som visat sig vara negativa för dessa tre mutationer kan antingen ha en annan sjukdom som ensamt orsakat hypertrofin eller så har en hittills okänd mutation orsakat HCM hos dessa katter. Då de flesta negativa katterna hade måttliga till kraftiga förändringar, och inga kända övriga sjukdomar som kan ha orsakat hypertrofin, anses det sist nämnda alternativet som mest troligt. Om mutation A74T visar sig vara en icke sjukdomsorsakande mutation så gäller denna diskussion även de katter som är positiva för denna mutation. Slutsatsen är att dagens gentester ej kan användas för att utesluta diagnosen HCM. De kan dock användas som vägledning vid avel inom raserna maine coon och ragdoll. Att fortsätta använda ekokardiografi är viktigt för att kunna identifiera katter med HCM orsakat av andra mutationer.

## **SUMMARY**

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most commonly diagnosed cardiac disease in cats. The phenotype varies from mild focal thickening to severe concentric hypertrophy at the left ventricle. Two separate myosin binding protein C (MYBPC3) mutations have been identified in Maine coon cats (A31P and

A74T) and one in Ragdoll cats. All three of them seem to cause familial HCM in an autosomal dominant pattern.

The purpose of this study was to investigate the presence of these three mutations in population cats of different breeds with HCM. The results may show if HCM is present in the absence of these mutations. Thus, the value of genetic tests to identify HCM will be evaluated.

Blood samples were collected from 21 cats (8 different breeds), diagnosed by echocardiography, with focal or concentric hypertrophy  $\geq 6$  mm of the left ventricle. Two out of four Maine coon cats were homozygous for the A31P mutation but all other cats were negative for that mutation. The "Ragdoll mutation" was identified in the only Ragdoll cat in our study, and the A74T mutation in eight of the cats (different breeds). One of these eight cats were homozygous and seven heterozygous. The presence of the A74T mutation has not yet been established in three of the cats.

The presence of the A31P and "Ragdoll" mutation is consistent with previous published studies concerning Maine Coon and Ragdoll cats. For that reason it may be valuable to analyse Swedish Maine Coon and Ragdoll cats for respective mutation. The fact that the A74T mutation was identified in 44 % of the cats can be due to a dissemination of a pathological mutation into several breeds, but more likely, it may be a non pathological variation in the genome, so called polymorphism. The cats that were negative for all three mutations could have myocardial hypertrophy secondary to other disease, or another, so far unknown, mutation causing HCM. Since most of the cats have moderate to severe changes, and no other known disease that could have caused the hypertrophy, the last alternative is most likely. It is concluded that the genetic tests of today are not reliable in ruling out HCM in cats of different breeds. They may, however, be useful for guidance when breeding with Maine coon and Ragdoll. Echocardiographic screening for HCM is obviously necessary in the future to rule out HCM.

## **INLEDNING**

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är den vanligaste hjärtsjukdomen hos katt men förekommer även hos andra arter. HCM är till exempel den vanligaste hjärtåkomman som leder till att unga människor dör. Hos människa har man hittat mer än 150 olika mutationer som orsakar HCM. Dessa mutationer kan ensamma eller i kombination leda till HCM genom att proteinfunktion, proteinstruktur eller både och förändras i hjärtmuskeln (Muers et al 2005). Mutationer i en av dessa gener (MYBPC3) har även visats orsaka HCM hos familjer av raserna maine coon och ragdoll. Man vet dock inte om det är samma mutation som orsakar HCM hos andra kattfamiljer och andra kattraser.

Idag screenas många katter med hjälp av ekokardiografi för att försöka påvisa HCM i ett tidigt stadium, detta för att kunna utesluta katter som har HCM ur aveln. Dessa undersökningar är dock tidskrävande och många djur hamnar i en "gråzon" vilket försvårar avelsarbetet. Hos enstaka katter har den för HCM typiska hjärtväggsförtjockningen uppstått efter det att katten "friats" vid

ekokardiografi, vilket innebär stora problem för uppfödaren. Många uppfödare är därför intresserade av gentykning med hjälp av ett blodprov som ett alternativt eller kompletterande diagnostiskt verktyg för att på ett säkrare och enklare sätt kunna avlägsna katter som kan bära på sjukdomen ur aveln.

Syftet med detta arbete är att se om de tre hittills kända mutationerna i genen MYBPC3 kan påvisas hos en population katter av olika raser med HCM i Sverige. Resultaten förväntas visa huruvida HCM förekommer i frånvaro av de beskrivna mutationerna, och kommer således att svara på frågan om HCM kan uteslutas med hjälp av dessa gentester eller ej.

## **HYPERTROFISK KARDIOMYOPATI**

### **Förekomst**

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är den vanligaste hjärtsjukdomen hos katt (Ferasin et al 2002). Två oberoende studier i USA beräknade incidensen till 5,2 % respektive 1,6 %. Den först nämnda studien baserades på obduktioner av 4933 katter och den andra var en retrospektiv studie av behandlade katter på ett universitetsdjursjukhus. Det varierande resultatet beror bland annat på att diagnostiska metoder och studerade kattpopulationer skiljer sig mellan studierna (Fox, Sisson & Moise 1999). I en retrospektiv studie med 106 katter som hade kardiomyopati var prevalensen 57,5 % (Ferasin et al 2002). Medelåldern hos diagnostiserade katter är 4,8-7 år med en spridning mellan 3 månader och 17 år. HCM är vanligast förekommande hos korthåriga huskatter följt av långhåriga huskatter (Fox, Sisson & Moise 1999). Prevalensen tycks också vara högre hos raser som maine coon, ragdoll, amerikansk korthår, brittiskt korthår och eventuellt också perser jämfört med andra raser (Meurs et al 2007; Ware 2007). HCM tycks däremot vara mer ovanligt hos siames, burma och abyssinier (Fox, Sisson & Moise 1999). Diagnos ställs oftare hos hankatter jämfört med honkatter (Ferasin et al 2002; Kittleson 2005; Fox, Sisson & Moise 1999) och detta tros bero på att den hanliga genuppsättningen på något sätt påverkar det fenotypiska uttrycket av HCM (Kittleson et al 1999). Detta medför att handjur utvecklar symtom vid tidigare ålder och att de ofta utvecklar en mer allvarlig form av sjukdomen. Detta tros vara orsaken till att de oftare diagnostiseras med HCM jämfört med honor, inte att den faktiska prevalensen är högre hos hanar (Kittleson 2005).

### **Patofysiologi**

Primär hypertrofisk kardiomyopati identifieras som en hypertrofierad, icke dilaterad vänster kammare vilket ej uppkommit till följd av tex systemiska-, metabola-, medfödda kardiella- eller infiltrativa sjukdomskomplex.

Fenotypen kan variera från fokal och relativt lindrig förtjockning till en kraftig generell koncentrisk hypertrofi av vänster kammare. Den fokala formen kan involvera antingen interventrikulärseptat, vänster kammarvägg eller ett mindre segment i någon av de båda varav apex eller papillärmuskulerna oftast är affekterade (Häggström 2003). Kraftig koncentrisk hypertrofi gör att hjärtat blir "stelt" samt att blodtillförseln till hjärtats celler försämras vilket leder till ischemi, celledöd och att vävnaden fibrotiseras. Fibrosen ökar kammarens stelhet ytterligare

vilket är en av huvudfaktorerna till den diastoliska dysfunktionen (Kittleson 2005). Den nedsatta diastoliska funktionen i samband med HCM tros bero på en kombination av ett flertal olika faktorer inklusive myokardfibros, ischemi i myokardiet, avvikande myofiberstruktur, onormal belastning samt förändrad kalcium kinetik (Chetboul et al 2006). Man ser ofta en reducering i volym och diameter av vänster kammare i slutet av systole. Ibland återstår ingen kavitet alls under systole, så kallad end-systolic cavity obliteration (Kittleson 2005). Ett av följande patofysiologiska tillstånd brukar identifieras i samband med HCM; diastolisk dysfunktion, dynamisk stenosis under aorta, ischemi i myokardiet, arytmier, arteriell tromboembolism och/eller hjärtsvikt. Dilatation av vänster förmak är vanligt vid kraftig HCM (Fox, Sisson & Moise 1999).

Systolic anterior motion (SAM) är ett vanligt fenomen som ses hos ca 67 % av alla katter med HCM (Kittleson 2005). I vissa fall ses SAM innan man ser tecken på hypertrofi och i andra fall är SAM den enda patologiska avvikelserna (Hägström 2003). SAM uppstår när de förtjockade papillarmuskulerna inkräktar på utflödesområdet från vänster kammare. Den del av mitralisklaffen som är fästad till septat (främre mitralisseglet) fångas i blodflödet under systole, rör sig mot septat och orsakar en dynamisk stenosis under aorta. Detta ökar blodets hastighet och ger ofta en turbulens i området. När främre mitralisseglet rör sig in mot septat bildas ett motsvarande hålrum i klaffapparaten och ett läckage uppstår. Detta är den vanligaste orsaken till blåsljud vid HCM. Fenomenet SAM är dynamiskt vilket innebär att det ökar när kontraktiliteten ökar och minskar när kontraktiliteten minskar. Detta medför att blåsljudet ofta hörs tydligare när katten är stressad jämfört med när katten är lugn (Kittleson 2005). Ett dynamiskt, systoliskt blåsljud till följd av obstruktion av vänster kammarens utflödestrakt (SAM) eller mitralisregurgitation är vanligt, men förekommer inte hos alla katter med HCM (Ware 2007). Vid kraftig hypertrofi kan man ibland höra en galopparytm. Den extra hjärtonen, oftast S<sub>4</sub>, kommer precis innan S<sub>1</sub> och bildas då blodet pressas in i kammaren under förmakskontraktionen. Fenomenet är framförallt associerat till kammarhypertrofi och ökad stelhet av hjärtat (Kittleson 2005).

## Patologi

Då hjärtat ofta kontraherar efter döden påminner tjockleken vid obduktion mer om tidig systole än diastole, varvid måtten kan vara svårbedömda. Man kombinerar därför både vikt och morfologisk bedömning för att ställa diagnosen HCM post mortem.

Histopatologisk undersökning visar en avvikande myofiberstruktur hos 30-60 % av affekterade katter (Kittleson 2005). Hos de maine coon katter som diagnostiserats med HCM tycks dock alla ha avvikande myofiberstruktur (Kittleson et al 1999). Andra vanligt förekommande histologiska fynd vid HCM är arterioscleros, myocytnekros, fibrotisering och infarkt i myokardiet. Vid obduktion är symtom på vänstersidig hjärtsvikt (lungstas eller lungödem) vanligare än symtom på högersidig hjärtsvikt (hydropericard, hydrothorax, chylothorax eller ascites). Arteriella tromboembolier och njurinfarkter är också vanliga sektionsfynd (Fox, Sisson & Moise 1999).

## **Etiologi**

Det finns ett flertal faktorer och sjukdomar som kan orsaka hypertrofi av vänster kammarvägg inklusive aortastenosis, hyperthyroidism och systemisk hypertension. Dessa sjukdomar orsakar sällan ensamma kraftig hypertrofi av kammarväggen men bör uteslutas, åtminstone i teorin, innan diagnosen HCM ställs. En katt som har kraftig hypertrofi av vänster kammare har dock troligtvis antingen en kraftig HCM eller en lindrig till måttlig HCM som komplicerats av en av ovanstående sjukdomar vilket förvärrat hypertrofien (Kittleson 2005).

### ***HCM inom humanmedicinen***

Hos människor har man i studier sett att minst 60 % av alla fall av HCM är ärftliga med en autosomal dominant arvsång (Meurs et al 2005). I nyare molekylärgenetiska studier har man dock sett att denna siffra är över 90 % om de patienter som bär sjukdomsgenen men ej själv utvecklar sjukdomen inkluderas. Övriga fall är bla orsakade av spontana mutationer (Nakagawa et al 2002; Baty & Watkins 1998). Minst 10 olika gener är associerade till HCM hos människa och alla dessa gener kodar för kardiella sarkomerproteiner, dvs proteiner som deltar i myofibrillernas kontraktila enheter, och mer än 150 olika mutationer som kan orsaka HCM har påvisats i dessa gener. De flesta fallen av HCM hos människa är orsakade av mutationer i en av följande tre gener; kardiella MHC genen, myosin binding protein C genen eller kardiella troponin T genen. Vilken mutation som orsakar sjukdomen påverkar det fenotypiska uttrycket av sjukdomen avseende symtom, ålder vid symtomdebut, grad av hypertrofi samt prognos (Zipes 2005).

Diskrepansen mellan klinisk- och genetisk diagnos gör att HCM kan vara svår att diagnostisera. Detta beror bland annat på fördröjt fenotypiskt uttryck (det klassiska är att sjukdom utvecklas vid låg ålder men man har sett att sjukdom ibland inte utvecklas förrän i hög ålder), genetiska bärare (individer som bär på mutationen men som ej uppvisar några förändringar på EKG eller ekokardiografi) eller att individen har så små patologiska förändringar att de traditionella diagnostiska kriterierna inte uppfylls men att individen ändå är affekterad (Baty & Watkins 1998). Den komplexa heterogeniciteten av HCM hos människa bidrar till att DNA analyser är mycket värdefulla inom diagnostiken. Trots detta gör man idag inga rutinmässiga analyser inom den kliniska verksamheten (Zipes 2005).

### ***Genetik***

De flesta av de mutationer som orsakar HCM hos människor, liksom hos katter, är ”punkt-mutationer” vilka medför att enstaka aminosyror byts ut. Den exakta mekanismen bakom hur de genetiska mutationerna bidrar till det morfologiska och kliniska uttrycket är ej helt känt. De mutanta polypeptiderna som bildas tros dock orsaka ett primärt hypokontraktilt svar i hjärtmuskulaturen vilket leder till en förändrad kraftgeneration i myofibrillen och en sekundär hypertrofi (Zipes 2005; Baty & Watkins 1998). Detta sker genom att antingen proteinfunktionen, proteinstrukturen eller bådadera förändras (Meurs et al 2005). En teori är att den muterade genen ger upphov till dysfunktionella sarkomerer vilket gör att de funktionella sarkomererna får en högre belastning. Myokardiet kompenserar för detta genom att ersätta de dysfunktionella sarkomererna med ytterligare funktionella och dysfunktionella sarkomerer. Detta resulterar i att hjärtat får



dubbelt så många sarkomerer än det normalt ska ha. Då hjärtmuskulaturen till största delen består av sarkomerer så kan hjärtmuskulaturen i grava fall således bli dubbelt så tjock som den normalt ska vara (Kittleson 2005). De funktionellt defekta myocyterna bidrar också till en aktivering av stressresponsiva kinaser och tillväxtbefrämjande (trofiska) faktorer vilka ökar transkriptionen och på så sätt bidrar till muskelhypertrofi, interstitiell fibros och avvikande myofiberstruktur (Marian, Salek & Lutucuta 2001).

### ***Familjär felin HCM***

År 1999 publicerade Kittleson et al en studie där ärftligheten av HCM inom en familj Maine Coon katter studerats genom planerade parningar mellan sjuka och friska katter. Ärftligheten visade sig vara autosomal dominant och penetransen 100 % då katterna nådde vuxen ålder. De flesta av katterna visade patologiska förändringar mellan 8 och 24 månaders ålder (Kittleson et al 1999). En autosomal dominant nedärvning har även påvisats hos amerikanskt korthår (Meurs 1997) och ragdoll (Meurs et al 2007). Det finns även fakta som tyder på att andra raser som till exempel rekkatter, brittiskt korthår och huskatt har en ärftlig form av HCM (Nakagawa et al 2002; Baty et al 2001). Många försök att fastställa ärftligheten hos kattfamiljer med hög prevalens av HCM har misslyckats, oftast på grund av för få katter i studien (Nakagawa et al 2002; Baty et al 2001).

Precis som hos människa verkar olika mutationer orsaka olika grav sjukdom även hos katt. Maine coon verkar till exempel ha en malign form av HCM, amerikanskt korthår en benign form och ragdoll tycks ha en ovanligt malign form (Kittleson 2005).

### ***Mutation i MYBPC3 genen hos maine coon***

När det genetiska materialet hos de maine coon katter som deltog i Kittlesons studie (23 individer varav 16 affekterade) jämfördes med friska katter påvisades en mutation (A31P) i myosin binding protein C3 genen (MYBPC3) hos de sjuka katterna. Detta var den första gången en mutation i en sarkomergen detekterades hos någon annan art än människa (Meurs et al 2005; Nyberg, Koch & Christiansen 2007). Mutationer i MYBPC3 genen är den vanligaste (14-26 %) orsaken till familjär HCM hos människa (MacDonald et al 2007) men denna specifika mutation hade ej tidigare påvisats. Mutationen hos dessa maine coon katter var en "punkt mutation" där aminosyran alanin bytits ut mot prolin i länkregionen mellan domän C0 och C1 i myosin binding protein C (MyBP-C) (Meurs et al 2005). Funktionen för detta område är inte helt fastställd men det tros ha både strukturella och regulatoriska uppgifter genom att binda till myosin och/eller aktin (MacDonald et al 2007). Hypotesen är att konformationsförändringen i proteinet gör att proteinet inte kan integreras normalt i sarkomeren vilket medför en defekt funktion. Både mängden MyBP-C och myomesin, ett mindre ankarprotein som normalt interagerar med titin, myosin och MyBP-C, var reducerade hos de sjuka katterna. Detta tros bero på att dessa proteiner degraderas då de ej kan inkorporeras korrekt i sarkomerkomplexet (Meurs et al 2005). De laboratorier som genomför detta gentest kommersiellt idag har enligt uppgift detekterat denna mutation hos ca 33-35 % av de Maine coon katter som testats (Pawpeds, DNA-test for HCM).

De maine coon katter som deltog i studien hade hypertrofierad hjärtmuskulatur (varierade mellan måttlig och kraftig) oavsett om de var heterozygota eller homozygota för mutationen, vilket stödjer teorin om dominant nedärvning som Kittleson et al publicerade år 1999 (Meurs et al 2005). I denna studie observerades också att affekterade katter som parades med varandra fick avkomma som drabbades av HCM vid tidigare ålder, som utvecklade en kraftigare hypertrofi samt drabbades av allvarligare sjukdom vid yngre ålder jämfört med andra parningskombinationer (Kittleson et al 1999). Teorin att symtom och morfologiska förändringar av hjärtat (fenotypen) tycktes hänga samman med genotypen styrktes ytterligare då man såg att de katter som var homozygota för mutationen i högre grad utvecklade måttlig till kraftig sjukdom och oftare dog vid- eller under fyra års ålder jämfört med de katter som var heterozygota. Antalet katter i studien var dock för litet för att detta skulle vara statistiskt signifikant (Meurs et al 2005).

### ***Modifierande faktorer***

En annan förklaring till kopplingen mellan genotyp och fenotyp är att uppsättningen av modifierande faktorer i genomet påverkats genom att para affekterade katter med varandra (Kittleson et al 1999). Modifierande faktorer är ett samlingsbegrepp av de genetiska faktorer som tillsammans med miljöfaktorer kan påverka det fenotypiska uttrycket genom att interagera med den sjukdomsorsakande mutationen (Marian 2002). Modifierande faktorer kan antingen ha nedärvt tillsammans med mutationen hos de homozygota katterna, alternativt slumpmässigt funnits hos dessa individer, vilket bidragit till en fenotyp med sämre prognos. Ett exempel på detta fenomen är att man hos människor sett att graden hypertrofi hos patienter med HCM påverkas av angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorfism (Kittleson et al 1999).

Inom humanmedicinen har man hos vissa familjer sett en betydande fenotypisk heterogenicitet mellan patienter som bär samma mutation, och vissa av dessa individer har inte utvecklat manifest sjukdom alls. Detta tyder på att det hos vissa individer kan finnas skyddande mekanismer vilka gör att hjärtat kan kompensera för den hypokontraktilitet som mutationen orsakar och många av dessa faktorer anses vara genetiska (Baty & Watkins 1998).

### ***Intraallelisk heterogenicitet***

I pågående genetiska studier av 204 maine coon katter (varav 24 med HCM och 19 med klinisk misstanke om HCM) har man sett att det finns en intraallelisk heterogenicitet med minst två sjukdomsassocierade genetiska varianter, mutation A31P och mutation A74T, i MYBPC3 genen hos maine coon katter med HCM (Nyberg et al 2007).

Mutation A74T är, precis som den tidigare beskrivna mutationen A31P, en ”punkt mutation” vilket medför substitution av en aminosyra i domän C0 i MyBP-C. Allelfrekvensen hos kontrollgruppen var 0,13 för mutation A74T och odds ratio för homozygoter att ha HCM var 7,6. Detta kan jämföras med mutation A31P där allelfrekvensen hos kontrollgruppen var 0,20 och odds ratio för homozygoter att ha HCM var 16,2. Odds ratio tros, för båda dessa mutationer, vara falskt låga på grund av att den studerade kattpopulationen var ung (medelåldern var 2,2 år).

Detta kan innebära att fenotyp ännu ej hunnit utvecklas hos vissa av katterna som är positiva för mutationerna. Dessa två mutationer är tillsammans ansvariga för mindre än 50 % av fallen HCM hos maine coon. Det finns alltså troligtvis ytterligare mutationer i denna eller andra gener som också orsakar HCM hos denna ras (Nyberg et al 2007).

### ***Mutation i MYBPC3 genen hos ragdoll***

År 2007 publicerade Meurs et al att man även hos ragdoll hittat en mutation som kunnat kopplas till HCM. Mutationen, som liksom mutationerna hos maine coon finns i MYBPC3 genen, identifierades hos alla de 21 affekterade katterna i studien men inte hos någon katt i den friska kontrollgruppen (blandade raser). Rasen ragdoll är troligtvis inte besläktad med maine coon. Då denna mutation också är belägen i en annan domän, som ligger långt från den tidigare beskrivna mutationen hos maine coon, betraktas mutationerna som helt skilda från varandra. Detta tyder på att mutationerna uppkommit oberoende av varandra och inte nedärvts från en gemensam nämnare inom de båda raserna. Att man identifierat separata mutationer hos maine coon och ragdoll stämmer väl överens med den alleliska heterogenicitet man tidigare observerat inom humanmedicinen. Ett flertal exempel av allelisk och genetisk heterogenicitet har nämligen identifierats inom sarkomergener hos människor med HCM (Meurs et al 2007).

DNA sekvensering visade att denna mutation hos ragdoll också var en ”punkt mutation” där en aminosyra bytits ut, men här i domän 6. Ännu har ingen specifik funktion för denna domän fastställts men en teori är att den tillsammans med domän 9 håller samman sarkomeren. Vid denna specifika mutation byts aminosyran arginin, en liten basisk aminosyra, ut mot tryptofan, en mycket stor aromatisk aminosyra, och denna förändring av sekundärstruktur tros störa domäninteraktionen som krävs för normal sarkomerfunktion. Liksom för A31P mutationen hos maine coon så verkar fenotypen vara kopplad till genotypen. De ragdoll katter som var homozygota för mutationen utvecklade sjukdom i snitt 18 månader tidigare än de som var heterozygota, men även här var antalet katter i studien för få för att resultatet skulle vara statistiskt signifikant. Även inom humanmedicinska studier har man visat ett samband mellan genotyp och fenotyp, inklusive exempel i MYBPC3 genen (Meurs et al 2007).

### **Aktuell diagnostik**

Det finns idag en rad diagnostiska verktyg som kan användas för diagnostisering av HCM. Vilken metod som är aktuell beror bland annat på syftet med undersökningen. För att snabbt ställa diagnos inför behandling av en symtomatisk katt kan till exempel röntgen vara det primära valet medan undersökning inför avel på en asymtomatisk katt kräver detaljerad ekokardiografi och eventuellt också gentester. Katter med lindrig till måttlig HCM kan vara asymtomatiska medan katter med kraftig hypertrofi ofta utvecklar hjärtsvikt (Kittleson 2005). Asymtomatiska katter behöver ej uppvisa några som helst förändringar vid en röntgenundersökning, medan andra kan ha en något förstörd hjärtsilhuett. Kraftig kardiomegali och förstorat vänster förmak kan ibland ses vid symtomatisk HCM, liksom sekundära förändringar till följd av hjärtsvikten. I långt gångna fall kan hjärtat få en globoid silhuett på grund av hydropericard (Fuentes 2006). Elektrokardiografi (EKG) används framförallt för att diagnostisera

rytmrubbningar vid HCM. Förändringarna är dock som regel väldigt varierande och ospecifika (Fox, Sisson & Moise 1999). Plasmanivån av Troponin I (cTnI) är signifikant högre hos katter med måttlig till kraftig HCM jämfört med friska katter. Katter med hjärtsvikt har också signifikant högre nivåer jämfört med de katter som ej ännu utvecklat hjärtsvikt eller där symtomen hålls under kontroll med behandling (Herndon et al 2002).

Diagnosen HCM ställs idag nästan uteslutande med hjälp av ekokardiografi och screeningprogram inom vissa raser medför att ett stort antal asymtomatiska katter undersöks årligen (Häggström 2003). Doppler är användbart för att bland annat identifiera mitralis- och trikuspidalisregurgitation, utflödesobstruktion från vänster kammare och höger kammare eller tecken på diastolisk dysfunktion (Fox, Sisson & Moise 1999). Katter med HCM har en försämrad relaxation vilket ger en diastolisk dysfunktion. Detta kan illustreras både vid traditionell ekokardiografi samt vid Tissue Doppler Imaging (TDI) ekokardiografi. TDI ekokardiografi är idag en av de mest sensitiva och specifika metoden för icke invasiv bedömning av diastolisk funktion (MacDonald et al 2007). Inom humanmedicinen har man i försök framgångsrikt använt TDI för identifiering av genotypiskt positiva patienter utan hypertrofi (Chetboul et al 2006). I liknande försök hos katter har dock sensitiviteten varit för låg för att metoden ska kunna användas vid screening för att identifiera katter som bär på mutationen innan det att hypertrofi utvecklats (MacDonald et al 2007). Magnetic resonance imaging (MRI) är bättre på att kvantifiera tjockleken av vänster kammare jämfört med ekokardiografi och kan därför vara en bra metod för att identifiera lindrig hypertrofi eller för att följa upp behandling (Kittleson 2005). MRI kräver dock dyr utrustning, erfaren veterinär som kan avläsa bilderna samt en patient som är sövd (patienten måste ligga helt stilla). Detta gör att denna metod framförallt används vid forskning och inte är första valet inom den kliniska verksamheten (Jens Häggström, SLU, Sverige, personligt meddelande november 2007).

Det finns idag två genetiska test för HCM på marknaden, ett för den mutation i MYBPC3 genen som beskrevs hos maine coon år 2005 (mutation A31P) och ett för mutationen hos ragdoll som beskrevs år 2007. Det finns dock ännu inga offentliggöranden över utbredningen av dessa mutationer i andra populationer än de ovan beskrivna maine coon och ragdoll populationerna (Jens Häggström, SLU, Sverige, personligt meddelande november 2007).

## **MATERIAL OCH METODER**

EDTA prover insamlades från 21 katter som vid ekokardiologisk undersökning uppvisade morfologiska förändringar som vid subjektiv bedömning gav en stark misstanke om HCM (bilaga 1). Definitionen av HCM, och således inklusionskravet, var att katten skulle ha en fokal eller generell hypertrofi av vänster kammare som var  $\geq 6$  mm. De vanligaste differentialdiagnoserna som t ex hyperthyroidism och systemisk hypertension skulle, åtminstone teoretiskt, ha uteslutits. Undersökning av blodtryck och thyroideafunktion var således önskvärt men ej ett krav.

Katterna undersöktes genom att, från höger sida av thorax, undersöka flera tvådimensionella (2-D) vyer av hjärtat och utifrån dessa vyer mättes

förtjockningen av kammarväggen i diastole. För att uppskatta effekten som de hemodynamiska förändringarna hade på hjärtat så jämfördes storleken på vänster förmak i förhållande till aorta. Slutligen kombinerades de mätvärden som tagits av hjärtats dimensioner med den subjektiva bedömningen av hjärtats morfologi. Flera av katterna undersöktes utifrån det protokoll som normalt används vid screening av HCM.

Ras hade ingen betydelse för att få delta i studien. Både katter med och utan symtom deltog i studien. Journalutdrag från de katter som provtogs studerades och är sammanställda i bilaga 1 och bilaga 2. Katterna undersöktes ekokardiologiskt av åtta olika veterinärer vilket gjorde att den mängd information som journalförts varierade. Vissa av katterna hade även remitterats från andra veterinärer, vilket medförde att inte kattens hela sjukdomshistoria var känd.

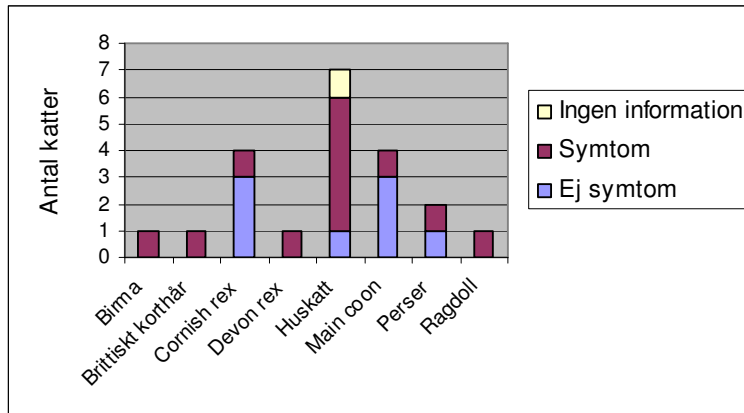
Blodproven skickades till Antagene i Frankrike, ett av de laboratorier som kommersiellt utför genetisk testning av katter i Europa. Antagene extraherade, sekvenserade och amplifierade DNA enligt labbets standardiserade metoder för att utröna om de 21 katterna hade någon av de tre mutationer som fram till denna tidpunkt är identifierade, det vill säga mutation A31P, A74T och "ragdoll mutationen" (Jérôme Mary, Antagene, Frankrike, personligt meddelande 15 november 2007).

## **RESULTAT**

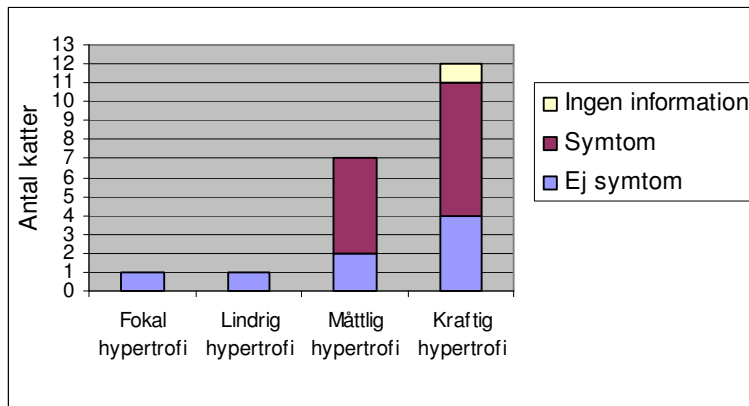
De raser som medverkade i studien var birma (1 st), brittiskt korthår (1 st), cornish rex (4 st), devon rex (1 st), huskatt (7 st), maine coon (4 st), perser (2 st) och ragdoll (1 st). Av dessa katter var 3 stycken (14 %) honor och 18 stycken (86 %) hanar.

Medelåldern vid undersökning av katterna var 5,1 år (61,9 månader) med en spridning mellan 8 månader och 14 år.

Av de totalt 21 katterna i studien hade 12 stycken symtom som kunde härledas till kardiomyopati (hjärtsvikt eller tromboembolism), 8 hade inga symtom och en katt saknades det information om. Fördelningen av symtomatiska- och asymtomatiska katter inom respektive ras illustreras i figur 1. Medelåldern för symtomdebut (hos de 12 katterna som uppvisade symtom) var ca 4,9 år (59,3 månader) med en spridning mellan 8 månader och 14 år. De symtom som iaktogs var dyspné (8 st), lungödem (5 st), trötthet (3 st), hydrothorax (3 st), tromboembolism (2 st), hydropericard (2 st), svimning (1 st), arrytmi (1 st) och ascites (1 st) (bilaga 2). Ingen av de katter som hade lindrig eller fokal hypertrofi uppvisade några symtom. Av katterna med måttlig hypertrofi hade 71 % symtom och av de med kraftig hypertrofi uppvisade 64 % symtom (Figur 2).



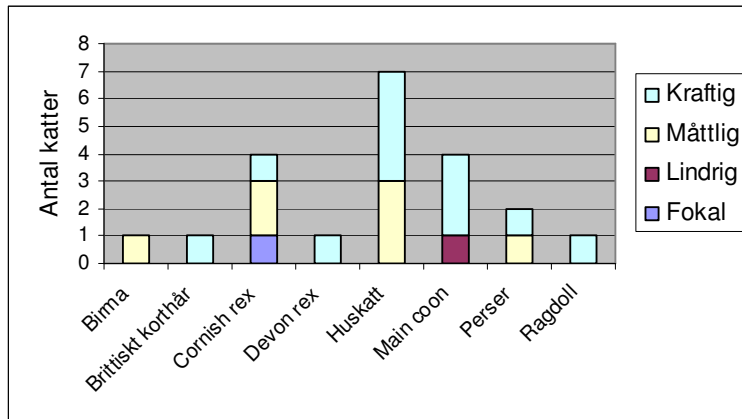
Figur 1. Fördelning av katter som uppvisade symtom och inte uppvisade symtom inom respektive ras.



Figur 2. Fördelning av katter som uppvisade symtom och inte uppvisade symtom med respektive grad hypertrofi.

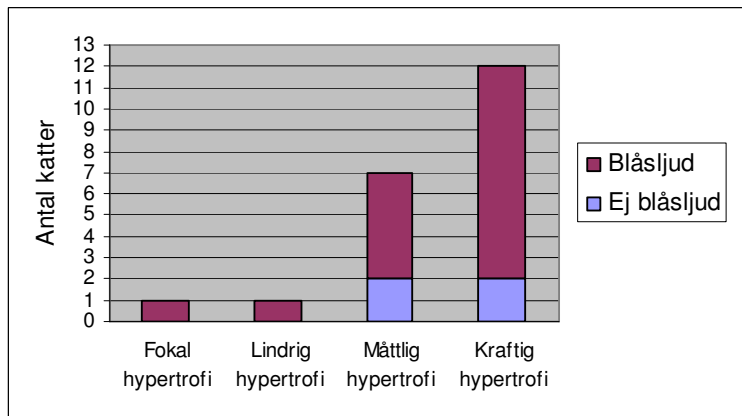
En av katterna (5 %) hade enbart en fokal förtjockning av septum medan resten av katterna hade en generell hypertrofi av vänster kammare som vid subjektiv bedömning varierade mellan lindrig och kraftig. En katt (5 %) hade lindrig hypertrofi, sju katter (33 %) måttlig hypertrofi och tolv katter (57 %) kraftig hypertrofi. Fördelningen av graden hypertrofi mellan olika raser illustreras i figur 3. I de journaltexter som studerades noterades SAM hos två av katterna, kraftigare hypertrofi subvalvulärt (under aorta) hos fyra av katterna samt onormala papillarmuskler hos sju av katterna (bilaga 1). Tre av katterna fick diagnosen HCM bekräftad vid obduktion (bilaga 2).

Blodtrycket var normalt hos sex av katterna och halten T4 normalt hos sex av katterna. Prov togs ej avseende dessa parametrar hos övriga katter. Av de katter som hade normala värden hade en katt lindrig hypertrofi, tre stycken måttlig hypertrofi och två kraftig hypertrofi (bilaga 2).



Figur 3. Fördelning av katter med olika grad hypertrofi inom respektive ras.

Tretton av katterna hade blåsljud vid undersökningstillfället (bilaga 1). Av de fyra katterna där blåsljud ej kunde påvisas hade två av dessa måttlig hypertrofi (birma och huskatt) och två hade kraftig hypertrofi (huskatt och ragdoll) (figur 4).



Figur 4. Fördelning av katter med blåsljud och utan blåsljud med respektive grad hypertrofi.

Resultaten som erhöles från Antagene visade att två av maine coon katterna i vår population var homozygota för mutation A31P, medan resten av katterna var negativa för denna mutation (tabell 1). Den mutation som Muers et al beskrev hos ragdoll år 2007 påvisades på motsvarande sätt endast hos den ragdoll katt som deltog i studien. Genotypen för mutation A74T kunde fastställas hos 18 av de 21 katterna varav en var homozygot, sju heterozygota och tio negativa för mutationen. Förekomst av mutation A74T har dock ännu ej kunnat fastställas hos tre av katterna.

Totalt sett hade 11 av de 21 katterna en av de tre mutationerna och ingen av katterna hade fler än en mutation.

ID		Muers 2005 A31P	Muers 2007 "Ragdoll mutation"	Nyberg 2007 A74T
1	Birma	--	--	--
2	Brittiskt korthår	--	--	++
3	Cornish Rex	--	--	--
4	Cornish Rex	--	--	+-
5	Cornish Rex	--	--	+-
6	Cornish Rex	--	--	+-
7	Devon Rex	--	--	+-
8	Huskatt	--	--	/
9	Huskatt	--	--	--
10	Huskatt	--	--	+-
11	Huskatt	--	--	--
12	Huskatt	--	--	--
13	Huskatt	--	--	+-
14	Huskatt	--	--	--
15	Maine Coon	--	--	+-
16	Maine Coon	++	--	--
17	Maine Coon	--	--	--
18	Maine Coon	++	--	/
19	Perser	--	--	--
20	Perser	--	--	--
21	Ragdoll	--	++	/

Tabell 1. Påvisade mutationer hos de testade katterna. -- ingen mutation, +- heterozygot för mutationen, ++ homozygot för mutationen, / genotyp ännu ej fastställd.

## DISKUSSION

Den här studien visar att:

1. Mutation A31P förekommer endast hos rasen maine coon i denna studie. Båda de positiva katterna var homozygota för mutationen. Två maine coon katter var negativa för mutationen.
2. "Ragdoll mutationen" förekommer endast hos rasen ragdoll i denna studie. Ragdoll katten var homozygot för mutationen.
3. Mutation A74T förekommer hos ett brittiskt korthår, tre cornish rex, en devon rex, två huskatter och en maine coon. Det brittiska korthåret var homozygot och resten av katterna heterozygota för mutationen.
4. Ingen av katterna hade, enligt vår kännedom, mer än en av de tre mutationerna.

Mutation A31P påvisades hos två av de fyra maine coon katter som deltog i studien. Båda dessa katter hade kraftig hypertrofi, blåsljud och diagnostiserades vid ung ålder (1,4 respektive 2,4 år). En av dessa katter hade symtom (dyspné) medan den andra katten var asymtomatisk. En möjlig orsak till hypertrofin hos de maine coon katter som var negativa för mutationen är att en annan sjukdom orsakat hypertrofin i dessa fall. Båda katterna som inte hade denna mutation var äldre när diagnos ställdes (8,2 respektive 10,0 år) jämfört med de katter som var positiva för mutationen. När systemiska sjukdomar, som till exempel



hyperthyroidism och hypertension, orsakar hypertrofi brukar detta framförallt ses hos äldre katter. Detta beror på att dessa sjukdomar oftare drabbar äldre katter och att de sekundära förändringarna på hjärtmuskulaturen tar ytterligare tid att utvecklas. Hos de två negativa katterna visar blodprover att båda katterna hade normala T4 värden, vilket tyder på att hyperthyroidism är osannolikt. Blodtrycket var normalt hos den katt som hade lindrig hypertrofi men var ej undersökt hos den katt som hade kraftig hypertrofi. Dr Kittleson anser dock att en katt som har kraftig hypertrofi av vänster kammare troligtvis antingen har en kraftig HCM eller en lindrig-måttlig HCM som komplicerats av en systemisk sjukdom (Kittleson 2005). Ska man förlita sig på detta bör sannolikheten att en annan sjukdom själv orsakat de hypertrofiska förändringarna hos denna katt som relativt låg. Att helt utesluta annan sjukdom som orsak till de hypertrofiska förändringarna går dock inte på grund av att katterna ej är obducerade. En mer sannolik orsak till hypertrofin är att en hittills okänd mutation orsakat HCM hos dessa katter. Att mutationerna A31P och A74T orsakar tillsammans <50 % av alla HCM fall (Nyberg et al 2007) styrker också denna teori.

Att ”ragdoll mutationen”, som Muers et al beskrev år 2007, identifierades hos den ragdoll katt som deltog i vår studie men inte hos någon av de andra raserna stämmer med tidigare publicerade studier. Att denna studie bara hade en enda katt inom denna ras var dock ett för litet underlag för att kunna bedöma betydelsen och förekomsten av denna mutation.

Mutation A74T kunde identifieras hos 8 av 18 katter varav en var homozygot för mutationen (brittiskt korthår) och sju var heterozygota (tre cornish rex, en devon rex, två huskatter och en maine coon). Att denna mutation var spridd bland flera olika raser var oväntat då mutationen tidigare enbart finns beskriven hos maine coon. Studierna för denna mutation pågår dock fortfarande och det finns ännu inga slutgiltiga resultat publicerade. Att mutation A74T fanns hos ett flertal av kattraserna i vår studie kan tyda på att detta är en sjukdomsassocierad mutation som är spridd bland många olika, ej närbesläktade, kattraser. Det som tyder på detta är att katterna som var positiva för denna mutation ej hade någon av de andra kända mutationerna som orsakar HCM. Ett annat alternativ är att denna genetiska avvikelse inte är en sjukdomsorsakande mutation utan en normal variation i genomet. Att mutationen fanns i en ökad frekvens hos maine coon katterna som hade HCM i Nyberg, Koch och Christiansens studie skulle i så fall kunna bero på att lokus för A74T ligger nära det lokus som i dessa fall orsakat HCM. Om två lokus ligger nära varandra är det nämligen mer sannolikt att dessa nedärvs tillsammans (Nicolas 2003). Är många av maine coon katterna släkt med varandra, liksom om man kan se en koppling mellan mutation A74T och mutation A31P, styrks denna teori. Delphine Delattre på Antagene meddelar den 26 november 2007 att mutation A74T har förekommit hos alla de raser som de hittills testat. Ej heller har de sett någon större skillnad i frekvens mellan sjuka och friska katter. Detta stödjer teorin om att den genetiska avvikelsen inte är patologisk. Vår studie saknar dock kontrollgrupp vilket gör att vi varken kan styrka eller förkasta denna teori. Då gentester nyligen börjat utföras, och att de flesta katter som gentestas är unga, kan man inte heller utesluta ett de katter som varit fenotypiskt negativa vid provtagningstillfället senare kommer att utveckla hypertrofiska förändringar.

Även om genetiska tester troligtvis kommer att finnas tillgängliga för fler raser i framtiden så kommer troligtvis ekokardiografi under lång tid fortsätta vara den dominerande metoden vid screening och diagnostisering av HCM. Att fortsätta använda ekokardiografi kommer att vara viktigt för identifiering av nya mutationer som annars lätt kan spridas i kattpopulationen. Då olika mutationer tycks kunna ge olika grav sjukdom och symtomdebut i olika åldrar kan rekommendationer gällande screening i framtiden behöva anpassas mellan olika raser och familjer. För att kunna ställa definitiv diagnos bör obduktion rekommenderas hos alla katter med misstänkt HCM. Då de flesta katterna som dör inte blir obducerade samt att diagnosen av ekonomiska skäl ofta ej fastställs då blåsljud detekteras, är den generella incidensen för hypertrofisk kardiomyopati troligtvis högre än vad tillgängliga data visar. Troligtvis varierar även prevalensen mellan kattpopulationer i olika delar av världen pga att genpoolen skiljer sig. För att bättre kunna följa avelsarbetets fortskridande krävs bättre kunskap om prevalensen inom olika raser vilket också ställer högre krav på veterinärer och djurägare om att försöka fastställa en slutlig diagnos.

Idag anses det inte kontroversiellt att ställa diagnosen HCM hos en katt med måttlig till kraftig hypertrofi efter det att man uteslutit de vanligaste differentialdiagnoserna som t ex hyperthyroidism och systemisk hypertension. Det är dock svårare att ställa diagnosen i de fall då man endast ser en lindrig generell förtjockning av väggen, enbart fokal lindrig förtjockning eller enbart lindrig-måttlig förtjockning av papillärmuskulerna (Häggström 2003; Häggström 2006). Ofullständig penetrans förekommer vid mutationer i MYBPC3 genen hos människor, men det är fortfarande osäkert om ofullständig penetrans förekommer även hos katter. I den studie som Kittleson et al publicerade år 1999 var penetransen 100 % då maine coon katterna nådde vuxen ålder. Den alleliska och genetiska heterogeniteten som man påvisat hos katter, liksom hos människor, indikerar dock att förekomst av ofullständig penetrans skulle kunna finnas även hos katter. Förekomst av ofullständig penetrans skulle försvåra avelsarbetet och göra genetiska tester ännu mer optimala för att på sikt kunna minska prevalensen HCM inom våra kattraser. Inom humanmedicinen använder man sällan gentester i den kliniska verksamheten pga stora kostnader. Ser man till detta kan man nog räkna med att det dröjer lång tid innan gentester kan revolutionera HCM diagnostiken inom veterinärmedicinen. Först måste fler mutationer identifieras och sedan även ett kostnadseffektivt sätt att analysera blodprover utvecklas, för att ekonomiskt möjliggöra för uppfödare att screena sina katter med hjälp av ett blodprov.

Då det inom humanmedicinen identifierats mer än 150 olika mutationer som orsakar HCM kommer vi troligtvis även finna fler separata mutationer inom olika kattraser. För att identifiera dessa kommer det att krävas mycket tid men också pengar och ekonomiska begränsningar kan göra att nya framsteg dröjer. Det finns fortfarande många frågor inom humanmedicinen gällande t ex hur mutationer och modifierande faktorer påverkar det fenotypiska uttrycket (Meurs et al 2005). Svårigheten att påvisa nya mutationer inom humanmedicinen ligger bland annat i att fåtal familjer bär på samma mutation, få medlemmar i affekterade familjer, varierande fenotypiskt uttryck inom samma familj eller mellan familjer med identisk mutation, påverkan från modifierande gener och miljöfaktorer (Marian 2002). På senare tid har därför katter med HCM börjat användas som modell för

human HCM, för att kunna studera ärftlighet och kliniskt förlopp under en kortare tidsrymd, med ett större antal avkommor och förhoppningsvis mindre variation av miljöfaktorer. Med hjälp av katten som modell finns en förhoppning om att snabbare kunna utvärdera behandlingsmetoder som till exempel att värdera potentiella fördelar mot nackdelar gällande presymtomatisk behandling. Denna forskning leder också till snabbare veterinärmedicinska framsteg genom att humana forskningsanslag kommer oss till godo.

Sammanfattningsvis hade 11 av de 21 katterna en av de tre mutationerna A31P, ”ragdoll mutationen” och A74T. Ingen av katterna hade, enligt vår kännedom, mer än en av dessa tre mutationer. Tio av katterna var negativa för alla tre mutationerna. Risken att en annan sjukdom själv orsakat de hypertrofiska förändringarna hos de negativa katterna anses som relativt låg, åtminstone hos de katter som hade kraftig hypertrofi. Den mest sannolika orsaken till hypertrofin hos dessa katter anses därför vara att en hittills okänd mutation orsakat dessa förändringar. Dessa okända mutationer kan antingen vara ärftliga eller spontant uppkomna. Om mutation A74T visar sig vara en icke sjukdomsassocierad genetisk variant bör även de katter som i vårt försök är positiva för denna mutation inkluderas i detta resonemang. Ytterligare studier med större kattpopulation samt kontrollgrupper krävs för att bedöma prevalensen samt betydelsen av de olika mutationerna inom respektive ras.

Konklusionen av denna studie är:

1. Dagens gentester kan ej användas för att utesluta HCM hos katter. De kan dock användas som vägledning vid avel inom raserna maine coon och ragdoll. Ett negativt resultat innebär dock inte att katten inte har eller aldrig kommer att få HCM, bara att katten inte har de hittills kända mutationerna.
2. Att fortsätta använda ekokardiografi är viktigt för att kunna identifiera katter med HCM orsakat av andra mutationer. Dessa mutationer kan annars lätt spridas i kattpopulationen.

## BILAGA 1

ID	Kön	Ras	Vikt (kg)	Ålder vid u-ljud (år)	Grad hypertrofi	Morfologi	Symtom	Auskultation	Ålder vid symtom-debut (år)
1	♂	Birma	3,9	2,0	Måttlig	Generell hypertrofi Fokala förtjockningar Kontraktion nedsatt VF + HF dilaterade	Tromboembolism	Ej blåsljud	2,0
2	♂	Brittiskt korthår	3,6	5,5	Kraftig	Generell hypertrofi Subvalvulär förtjockning VF måttligt dilaterat	Hjärtsvikt	Blåsljud	5,5
3	♂	Cornish rex	3,5	2,1	Fokal	Fokal förtjockning under aorta (6-6,5mm)	Asymtomatisk	Blåsljud	
4	♂	Cornish rex	7,3	5,4	Måttlig	Generell hypertrofi Stora papillarmuskler End systolic cavity obliteration	Asymtomatisk	Blåsljud	
5	♀	Cornish rex		12,0	Måttlig	Hypertrofi tydligast VK vägg Lindrig MR VF lindrigt förstorat	Hjärtsvikt	Blåsljud	12,0
6	♀	Cornish rex		3,5	Kraftig	Generell hypertrofi	Asymtomatisk	Blåsljud	
7	♂	Devon rex	2,2	0,7	Kraftig	Generell hypertrofi Stenos under aorta End systolic cavity obliteration	Hjärtsvikt	Blåsljud	0,7
8	♂	Huskatt	4,6	3,6	Måttlig	Obduktion: HCM Generell hypertrofi Assymetrisk förtjockning av papillarmuskler	Hjärtsvikt	Blåsljud	3,6
9	♂	Huskatt		1,8	Måttlig	VF måttligt dilaterat Generell hypertrofi Förtjockade papillarmuskler VF dilaterat	Hjärtsvikt	Ej blåsljud	1,8
10	♂	Huskatt	5,8	10,1	Måttlig	Generell hypertrofi	Tromboembolism	Blåsljud	10,1
11	♂	Huskatt	5,8	1,5	Kraftig	Generell hypertrofi SAM Onormala papillarmuskler	Asymtomatisk	Blåsljud	
12	♂	Huskatt	5,8	1,3	Kraftig	Generell hypertrofi SAM VF lindrigt förstorat	Hjärtsvikt	Blåsljud	1,3
13	♂	Huskatt	5,3	14,0	Kraftig	Generell hypertrofi End systolic cavity obliteration VF kraftigt dilaterat	Hjärtsvikt	Ej blåsljud Galoppryt	14,0
14	♂	Huskatt	5,5	13,3	Kraftig	Generell hypertrofi VF dilaterat	Ingen info	Blåsljud	
15	♂	Maine coon		8,2	Lindrig	Generell hypertrofi	Asymtomatisk	Blåsljud	
16	♂	Maine coon	7	1,4	Kraftig	Hypertrofi tydligast VK vägg och en papillarmuskel Fokal förtjockning septum End systolic cavity obliteration	Asymtomatisk	Blåsljud	
17	♂	Maine coon	11	10,0	Kraftig	Generell hypertrofi Kraftigare förtjockning under aorta	Asymtomatisk	Blåsljud	
18	♂	Maine coon	4,8	2,4	Kraftig	Generell hypertrofi VF kraftigt dilaterat Obduktion: HCM	Hjärtsvikt	Blåsljud Galoppryt	2,4
19	♂	Perser	4,2	3,6	Måttlig	Hypertrofi tydligast VK vägg Förtjockade papillarmuskler VF lindrigt dilaterat	Asymtomatisk	Blåsljud	
20	♀	Perser	2,0	5,0	Kraftig	Kraftig hypertrofi septum och papillarmuskler Lindrig hypertrofi VK vägg VF måttligt dilaterat	Hjärtsvikt	Blåsljud	5,0
21	♂	Ragdoll	4,8	1,0	Kraftig	Generell hypertrofi VF kraftigt dilaterat Obduktion: HCM	Hjärtsvikt	Ej blåsljud	1,0

(u-ljud= ultraljud (ekokardiografi), VF= vänster förmak, VK=vänster kammare, HF= höger förmak, HK= höger kammare, MR= mitralisregurgitation, ♀= hona, ♂= hane)

## BILAGA 2

ID	Ras	Asymtomatisk	Tromboembolism	Hydrothorax	Ascites	Svimning	Trötthet	Dyspné	Lungödem	Hydropericardium	Arrytmi	Blodtryck (BP) och halt T4	Obduktion genomförd
1	Birma		X								X		
2	Brittiskt korthår					X		X					X
3	Cornish rex	X											
4	Cornish rex	X										ua	
5	Cornish rex						X					ua	
6	Cornish rex	X										BP ua	
7	Devon rex			X	X								X
8	Huskatt			X				X	X	X			
9	Huskatt							X	X	X			
10	Huskatt		X				X					ua	
11	Huskatt	X										ua	
12	Huskatt							X					
13	Huskatt						X	X	X				
14	Huskatt	ingen info											
15	Main coon	X										ua	
16	Main coon	X											
17	Main coon	X										T4 ua	
18	Main coon							X					
19	Perser	X											
20	Perser							X	X				
21	Ragdoll			X				X	X				X

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Baty, C. & Watkins, H. (1998). Familial hypertrophic cardiomyopathy: man, mouse and cat. *Q J Med*, vol. 91, ss. 791-793
- Baty, Catherine J., Malarkey, David E., Atkins, Clarke E., DeFrancesco, Teresa C., Sidley, Jennifer & Keene, Bruce W. (2001). Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy and Aortic Thromboembolism in a Family of Domestic Shorthair Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, ss. 595-599
- Berglund, Susanne. Main Coon-kattens hälsoprogram (Elektronisk). Tillgänglig: <<http://www.sensiqcoons.se/halsa.html>> (2007-10-02)
- Chetboul, Valerie, Carlos, Sampedrano, Carolina, Gouni, Vassiliki, Nicolle, Audrey P. & Pouchelon, Jean-Louis (2006). Two-dimensional color tissue Doppler Imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young Maine coon cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. vol. 47:3 ss. 295-300
- Ferasin, L., Sturgess, C.P., Cannon, M.J., Caney, S.M.A., Gruffydd-Jones. T.J. & Wotton P.R. (2002). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. vol. 5 ss. 151-159
- Fox, Philip R., Sisson, David & Moïse, N. Sidney (1999). *Textbook of canine and feline cardiology- principles and clinical practise*. Philadelphia: Saunders cop. ss. 624-641
- Fuentes, Virginia Luis (2006). I August, John.R. *Consultations in Feline Internal Medicine, volume 5*. United States of America: Elsevier Saunders. ss.301-310
- Häggström, Jens (2003). Hypertrophic cardiomyopathy in cats- it used to be so simple! *Journal of Feline Medicine and Surgery*. vol. 5 ss.139-141
- Häggström, Jens (2006). Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats – the European experience. *Proceedings of the north American veterinary conference*. vol. 20 January 7-11 ss. 223-225
- Herndon, William E., Kittleson, Mark D., Sanderson, Karen, Drobatz, Kenneth J., Clifford, Craig A., Gelzer, Anna, Summerfield, Nuala J., Linde, Annika & Sleeper, Meg M. (2002). Cardiac Troponin I in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Medicine*. vol. 16 ss. 558-564
- Kittleson, Mark D. (2005). I Ettinger, Stephen J. & Feldman, Edward C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. United States of America: Elsevier Saunders. ss.1087-1095
- Kittleson, Mark D., Meurs, Kathryn M., Munro, Marcia J., Kittleson, Judith A., Liu, Si-Kwang, Pion, Paul D. & Towbin, Jeffrey A. (1999). Familial Hypertrophic cardiomyopathy in maine Coon Cats: An Animal Model of Human Disease. *Cirkulation*. vol. 99 ss. 3172-3180
- MacDonald, Kristin A., Kittleson, Mark D., Kass, Philip H. & Meurs, Kathryn M. (2007). Tissue Doppler Imaging in Maine Coon Cats with a Mutation of Myosin Binding Protein C with or without Hypertrophy. *J Vet Intern Med*. vol. 21 ss. 232-237
- Marian, A.J. (2002). Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology*. vol 17 ss. 242-252
- Marian, A.J, Salek, L. & Lutucuta, S. (2001). Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva Med*. Dec 92:6 ss. 435-51
- Meurs, Kathryn M. (1997). Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathy is apparently inherited as an autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats. *J Vet Int Med*. vol 11:2 ss.138

- Meurs, Kathryn M., Sanchez, Ximena, David, Ryan M., Bowles, Neil E., Towbin, Jeffrey A., Reiser, Peter J., Littleton, Judith A., Munro, Marcia J., Dryburgh, Keith, MacDonald, Kristin A. & Kittleson, Mark D. (2005). A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familiar hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*. vol 14:23 ss. 3587-3593
- Meurs, Kathryn M., Norgard, Michelle M., Ederer, Martina M., Hendrix, Kristina P. & Kittleson, Mark D. (2007). A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics*. vol 90 ss. 261-264
- Nakagawa, Kiyoshi, Takemura, Naoyuki, Machida, Noboro, Kawamura, Masamichi, Amasaki, Hajime & Hirose, Hisashi (2002). Hypertrophic Cardiomyopathy in a Mixed Breed Cat Family. *The Journal of Veterinary Medical Science*. vol 7:64 ss. 619-621
- Nicholas F.W. (2003). Introduction to veterinary genetics, second edition. United Kingdom: Blackwell Publishing. ss.27-29, 65
- Nyberg, Mia Titine, Koch, Jørgen & Christiansen, Michael (2007). Intra-allelic Genetic Heterogeneity of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Maine Coon Cat. *Hugo HGM2007 Poster Abstracts 8. Animal Models*. Poster 199
- Pawpeds. DNA-test for HCM- information and recommendations. (Elektronisk) (updaterad April 2007) Tillgänglig: <<http://pawpeds.com/healthprogrammes/hcmdnatest.html>> (2007-10-15)
- Pawpeds. Recommendations For testing and Breeding. (Elektronisk) Tillgänglig: <<http://pawpeds.com/healthprogrammes/recomendations.html>> (2007-10-15)
- Ware, Wendy A. (2007) *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. London: Manson Publishing Ltd ss.300-310
- Zipes, Douglas P. (2005). *Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition*. United States of America: Library of Congress Cataloging- in- Publication Data. ss. 1667-1678, 1889.

## TACK

Tack till...

- Jens Häggström för professionell handledning samt intressanta diskussioner ”amatör genetiker” emellan.
- Anna Tidholm, Martin Rapp och Suzanne Gundler för hjälp med insamling av prover samt för trevligt mottagande vid auskultation på respektive djursjukhus.
- Anne Thomas, Delphine Delattre och Jérôme Mary vid Antagene för snabb och engagerad hjälp vid analysering av prover.
- Stellan Mörner för utförlig information om HCM inom humanmedicinen.