



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för biomedicin och veterinär  
folkhälsvetenskap

# **Renal dysplasi hos hund – en analys av klinisk bild och patogenes**

*Rebecca Axelsson*

*Uppsala  
2016*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2016:8*



# Renal dysplasi hos hund – en analys av klinisk bild och patogenes

## Renal dysplasia in dogs – an analysis of the clinical picture and pathogenesis

*Rebecca Axelsson*

**Handledare:** Fredrik Södersten, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:8

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** renal dysplasi, hund, patogenes, kronisk njursvikt, diagnostik

**Key words:** renal dysplasia, canine, pathogenesis, chronic renal failure, diagnostic criteria

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>Sammanfattning .....</b>	<b>1</b>
<b>Summary .....</b>	<b>2</b>
<b>Inledning.....</b>	<b>3</b>
<b>Material och metoder .....</b>	<b>3</b>
<b>Litteraturöversikt.....</b>	<b>3</b>
<i>Njurarnas anatomi och fysiologi .....</i>	<i>3</i>
<i>Nefrogenesen .....</i>	<i>5</i>
<i>Renal dysplasi .....</i>	<i>5</i>
Prevalens.....	5
Fastställande av diagnos.....	5
Klinisk bild.....	6
Obduktionsfynd.....	6
Patogenes .....	8
<i>Vad händer vid kronisk njurskada? .....</i>	<i>9</i>
Sekundära lesioner.....	10
<b>Diskussion .....</b>	<b>10</b>
<b>Litteraturförteckning .....</b>	<b>12</b>



## **SAMMANFATTNING**

Renal dysplasi är en progressiv njursjukdom som rapporterats hos ett flertal hundraser runtom i världen. Sjukdomen definieras som en oorganiserad utveckling av njurparenkym orsakat av onormal differentiering. Hundarna föds med underutvecklade njurar och kommer utveckla kronisk njursvikt med tiden, något som annars är ovanligt hos unga individer. Symptomen uppkommer vanligen före två års ålder och utgången är alltid fatal. Denna litteraturstudie belyser vilken klinisk bild som kan ge misstanke om renal dysplasi samt möjliga patogeneser.

Diagnos fastställs idag genom histopatologisk undersökning av njurvävnad från biopsi eller vid obduktion, även om ultraljud och klinisk kemi är vägledande. Vid histopatologisk undersökning ska minst en av fem möjliga primära dysplastiska lesioner påvisas. Dessa lesioner innefattar osynkroniserad differentiering av nefron, kvarstående fetalt mesenkym, kvarstående metanefriska gångar, atypiskt tubulärt epitel samt dysontogen metaplasi. Mest frekvent förekommande av de primära dysplastiska lesionerna anses vara osynkroniserad differentiering av nefron, vilket innebär persisterande fetala glomeruli och/eller tubuli i den adulta njuren.

Etiologi och patogenes för renal dysplasi är i dagsläget okänd även om ett antal potentiella orsaker diskuteras. Den mest diskuterade orsaken är ett recessivt nedärvningsmönster av en eller flera gener. I dagsläget rapporteras konstaterade fall till Svenska Kennelklubben för registrering, den affekterade individen samt dess föräldradjur utesluts ur aveln som en försiktighetsåtgärd. Mer forskning är nödvändigt för identifiering av etiologi och skulle kunna möjliggöra ett mer förebyggande avelsarbete mot sjukdomen.

Renal dysplasi leder till utveckling av kronisk njursvikt med uremi. Njurarnas försämrade fysiologiska egenskaper resulterar i biokemiska förändringar vid njursvikt. Blodprovsanalys visar på azotemi, nonregenerativ anemi och ofta hyperfosfatemi. Dessa parametrar visar på omfattningen av njursvikten. Proteinuri förekommer normalt inte och kan särskilja renal dysplasi från andra progressiva njursjukdomar. Vanliga symptom vid renal dysplasi är minskad aptit, anorexi, minskad tillväxt, viktnedgång, polyuri och polydipsi samt kräkningar. Renal dysplasi bör misstänkas då unga djur visar symptom som tyder på kronisk njursvikt. Det är av yttersta vikt att praktiserande smådjursveterinärer som misstänker renal dysplasi påtalar för djurägaren att blodprov samt vävnadsprov bör analyseras för fastställande av diagnos samt bidragande till forskning.

## **SUMMARY**

Renal dysplasia is a progressive renal disease with reported cases in several dog breeds worldwide. Renal dysplasia is defined as a disorganized development of the renal parenchyma caused by abnormal differentiation. Affected dogs born with underdeveloped kidneys will acquire chronic renal failure, which usually does not occur in young animals. Usually, symptoms appear before two years of age and the outcome of the disease is inevitably fatal. This literature study illustrates the clinical picture where renal dysplasia should be suspected and a potential pathogenesis.

Today histopathological examination of renal tissue from either biopsy or necropsy is required for diagnosis. Ultrasonographic findings and laboratory analysis may be used for guidance but are insufficient to determine the diagnosis. For diagnosis presence of at least one out of five primary dysplastic lesions is required. Primary dysplastic lesions include unsynchronized differentiation of nephrons, persistent mesenchyme, persistent metanephric ducts, atypical tubular epithelium and dysontogen metaplasia. Unsynchronized differentiation of nephrons, characterized by persistent fetal glomeruli and/or tubules in the adult kidney, is the most frequently occurring primary dysplastic lesion.

Currently aetiology and pathogenesis is unknown but numerous potential factors are considered. The most discussed cause is a recessive pattern of inheritance by one or more genes. Confirmed cases are today reported to the Swedish Kennel Club and registered, as a precaution the affected individual and its parents are excluded from further breeding. To identify the aetiology more research is required and would enable preventive breeding strategies.

Renal dysplasia causes chronic renal failure with uremia. Loss of renal function results in biochemical changes in renal failure. Laboratory data show azotemia, non regenerative anemia and often hyperphosphatemia. In these parameters the extent of renal failure is reflected. Normally, proteinuria does not occur in renal dysplasia and could be used to distinguish renal dysplasia from other progressive renal diseases. Common symptoms in dogs with renal dysplasia are loss of appetite, polyuria and polydipsia, anorexia, reduced growth, weight loss and vomiting. When young animals show signs of chronic renal failure renal dysplasia should be considered. It is essential that clinicians who suspect renal dysplasia informs the dog owner that blood samples and tissue samples should be sent for diagnosis and contribution to research.



## **INLEDNING**

Renal dysplasi (RD) är en progressiv njursjukdom som rapporterats i flertalet hundraser där hundar föds med underutvecklade njurar (Hoppe, 1990; Hurst *et al.*, 2014). Sjukdomen definieras som en oorganiserad utveckling av njurparenkym orsakat av onormal differentiering (Cianciolo & Mohr, 2016). Drabbade hundar visar symptom på kronisk njursvikt och dessa uppkommer oftast före två års ålder (Greco, 2001). Då sjukdomen är kronisk kan endast understödande behandling ges och prognosen är mycket dålig, vilket gör att avlivning i slutändan är det enda alternativet för att hundarna ska undgå lidande (Hoppe, 1990).

För att ställa diagnos då misstanke om renal dysplasi föreligger krävs histopatologisk undersökning av njurvävnad antingen från biopsimaterial eller vid obduktion (Lees, 2010). Karaktäristiska mikroskopiska förändringar delas in i tre grupper: primära dysplastiska lesioner, kompensatoriska förändringar och degenerativa/inflammatoriska lesioner. För att ställa diagnos krävs att minst en av de primära dysplastiska lesionerna påvisas. Dessa är osynkroniserad differentiering av nefron, kvarstående mesenkym, kvarstående metanefriska gångar, atypiskt tubulärt epitel samt dysontogen metaplasi (Picut & Lewis, 1987).

Orsaken till renal dysplasi är hittills okänd (Lees, 2010) även om ett antal tänkbara etiologier debatteras. Då prognosen är mycket dålig för drabbade djur (Hoppe, 1990) vore det till stor hjälp att identifiera etiologin bakom sjukdomen för att minska prevalensen.

Denna litteraturstudie undersöker vilken klinisk bild som kan ge misstanke om renal dysplasi samt möjliga patogeneser.

## **MATERIAL OCH METODER**

Vid litteratursökning har sökorden ”renal dysplasia” AND (dog OR canine), ”renal dysplasia” AND morpholog\* AND (dog OR canine) och ”renal dysplasia” AND patogen\* AND (dog OR canine) använts. Sökningar har gjorts i databaserna Web of Science och PubMed. Ytterligare litteratur har återfunnits i referenslistor. Kurslitteratur från veterinärprogrammet har även använts.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Njurarnas anatomi och fysiologi**

Njuren är ett organ med många komplexa och vitala funktioner i kroppen som ytterst utgörs av cortex (barken) och innerst medulla (märgen). Nefronet är den funktionella enheten i njuren och utgörs av glomerulus, Bowmans kapsel, proximala tubulus, Henles slynga samt distala tubulus. Nefronen kopplas sedan ihop med samlingsrören som mynnar i calyx (Mescher & Junqueira, 2013).

Blodet kommer till glomerulus genom en afferent arteriol vilken övergår till glomerulus kapillärnystan och lämnar därefter via en efferent arteriol. Glomerulus omges av Bowmans kapsel som består av ett visceralt och ett parietalt lager som utgörs av enkelt plattepitel. Närmst kapillärerna finns det viscerala lagret som är fenestrerat och utgörs av podocyter. Från

podocyterna utgår små utskott som slingrar sig runt kapillärerna – då dessa sammanfogas bildas det glomerulära basalmembranet (GBM) där emellan. Strukturen som står för filtreringen utgörs av det fenestrerade kapillärendotelet, GBM och mellanrummet mellan podocyternas utskott (Mescher & Junqueira, 2013). Vatten och små molekyler tillåts passera filtret medan blodceller inte tar sig igenom. Cellerna och vävnaden som utgör filtret har negativ laddning vilket gör att celler i filtratet med negativ laddning repelleras. De flesta plasmaproteiner är negativt laddade (Sjaastad *et al.*, 2010).

Mellan parietala och visceral lagret bildas utrymmet där primärurinen samlas upp då den filtrerats ut från kapillärerna och det visceral lagret. Därefter fortsätter urinen ut i proximala tubuli och vidare till Henles slynga och distala tubuli varefter den når samlingsrören. Proximala tubuli linjeras av enkelt kubiskt epitel med mikrovilli. Organiska näringsämnen, proteiner, vatten och elektrolyter resorberas medan det sker en sekretion av organiska anjoner och katjoner,  $H^+$  och  $NH_4^+$ . Henles slynga är en U-formad struktur där epitelet varierar mellan enkelt plattepitel och enkelt kubiskt epitel. I Henles slynga sker passiv resorption av natrium och klorid samt aktiv resorption av olika elektrolyter vilket gör att även vatten passivt resorberas, därmed koncentreras filtratet. I distala tubuli är epitelet av enkel kubisk typ och här sker viss resorption av elektrolyter. Filtratet når sedan samlingsrören som går ihop flera stycken från varje nefron till ett större samlingsrör. Flera samlingsrör sammanfogas sedan till papillargångar som tillslut mynnar i njurbäckenet (Mescher & Junqueira, 2013).

Njurarnas viktigaste funktioner, relaterat till urinbildning, är:

- Reglering av osmolaritet och volym av extracellulär vätska
- Reglering av jonkoncentration i extracellulär vätska
- Utsöndring av metaboliska avfallsprodukter från blodet
- Utsöndring av främmande substanser från blodet
- Reglering av syra-bas-balansen genom utsöndring av  $H^+$  och  $HCO_3^-$  (Sjaastad *et al.*, 2010)

Andra viktiga njurfunktioner är:

- Produktion av renin, ett enzym som reglerar bildningen av hormonet angiotensin II som motverkar att volymen av extracellulär vätska och arteriellt blodtryck sjunker
- Produktion av erythropoietin, ett hormon som stimulerar bildning och utmognad av erythrocyter
- Producerar calcitriol, den aktiva formen av vitamin D, vilket är essentiellt för reglering av kalciumhomeostasen
- Glukoneogenes, producerar glukos från andra substanser än kolhydrater, detta minskar sänkningen av plasmaglukoskoncentrationer under långvarig svält (Sjaastad *et al.*, 2010)

Glomerulära filtrationshastigheten (GFR), är den volym vätska som filtreras varje minut från glomerulus kapillärer till Bowmans kapsel. Det hydrostatiska trycket i de glomerulära kapillärerna främjar filtrationen medan det hydrostatiska trycket i Bowmans kapsel samt det proteinosmotiska trycket i plasma motverkar filtrationen (Sjaastad *et al.*, 2010).

## **Nefrogenesen**

Njurarna anläggs i tre steg från det intermediära mesodermet. Första steget i nefrogenesen utgörs av pronefros. Pronefros har ingen funktion hos däggdjur och tillbakabildas sedan till största del. Mesonefros utvecklas från rester av pronefros. Mesonefros kvarstår och är funktionellt under större delen av det embryonala stadiet. Det tredje steget, som sedan blir den funktionella njuren, är metanefros. Metanefros bildas då uretärknoppen växer in i det metanefriska blastemet. Från uretärknoppens extremitet bildas samlingsrör, njurbäcken och calyx. Metanefros yttre delar blir njurens kapsel och intersitium medan de inre delarna bildar nefronen. Kärlnystan från aorta invaginerar nefronen och bildar därmed glomeruli (Dyce *et al.*, 2010).

## **Renal dysplasi**

Definitionen av renal dysplasi är en oorganiserad utveckling av njurparenkym orsakat av onormal differentiering. Renal dysplasi kan uppstå om den normala utvecklingen av samlingsrörssystemet störs (Cianciolo & Mohr, 2016). Dysplasien kan uppträda både uni- och bilateralt samt enbart fokalt (Newman, 2012). Tidigare användes begreppet juvenil progressiv nefropati (PNP), numera benämns sjukdomen endast renal dysplasi (Hurst *et al.*, 2014). De flesta valpar visar inga kliniska symptom under en längre tid innan symptom på kronisk njursvikt inträder, vanligtvis innan hunden är 2 år gammal. Det kan dock variera från 4 veckor till 5 år (Greco, 2001).

## **Prevalens**

Renal dysplasi har rapporterats hos många olika raser, däribland cocker spaniel, soft-coated wheaten terrier, shih tzu, beagle, golden retriever, rhodesian rigdeback, briard, boxer, finsk stövare och Nederländse kooikerhondje (Krook, 1957; Eriksen & Gröndalen, 1984; Hoppe *et al.*, 1990; Font *et al.*, 1991; Felkai *et al.*, 1996; Lobetti *et al.*, 1996; Schulze *et al.*, 1998; Hoppe & Karlstam, 2000; Bruder *et al.*, 2010).

## **Fastställande av diagnos**

I en retrospektiv studie på åtta hundar av rasen cocker spaniel undersöktes vilka fynd som kan göras med ultraljud vid renal dysplasi. Studien visade på två olika typer av fynd. Första typen av fynd var en distinkt avgränsning mellan cortex och medulla, där cortex var anmärkningsvärt tunnare än normalt. Andra typen av fynd var en generellt ökad ekogenicitet och dålig avgränsning mellan cortex och medulla, njurarna kunde här knappt urskiljas från omgivande vävnader. Alla hundar i studien led av kronisk uremi, vilket tyder på en långt framskriden renal dysplasi. Hundarna i studien hade signifikant förminskade njurar jämfört med normala njurar (Felkai *et al.*, 1996).

En studie på fem cairnterrier med preklinisk renal dysplasi, dvs med normala värden på hematologi och serum samt urinanalys, visade att fynden vid ultraljudsundersökning stämde överens med graden av sjukdom som observerats vid histopatologisk undersökning (Seiler *et al.*, 2010).

Ultraljud tillsammans med klinisk bild och klinisk kemi är en bra icke-invasiv metod vilken kan användas som riktlinje vid diagnostik då misstanke om renal dysplasi föreligger. Det går dock inte, med endast ultraljud, urskilja om förändringar beror på renal dysplasi eller annan kronisk njurskada (Felkai *et al.*, 1996). Genom att identifiera typiska kliniska symptom, utesluta andra tillstånd som ger liknande symptom samt påvisa karaktäristiska renala lesioner kan diagnos fastställas. För att upptäcka de renala lesionerna krävs histopatologisk undersökning av njurvävnad från antingen biopsi eller obduktion (Lees, 2010). Renal dysplasi kan däremot aldrig uteslutas om biopsin inte visar någon av de primära förändringarna (Hurst *et al.*, 2014).

### **Klinisk bild**

De flesta medfödda njurskador ger symptom på kronisk njursvikt. Vilken klinisk bild som ses beror på graden av utvecklingsrubbingar i njurarna och kan variera mycket mellan individer (Hoppe, 1990). Den kliniska bilden vid renal dysplasi är inte unik i förhållande till andra kroniska njursjukdomar. Njursvikten uppkommer ofta mellan tre månader till tre års ålder. De vanligaste symptomen vid kronisk njursvikt orsakad av progressiva njursjukdomar är minskad aptit, anorexi, minskad tillväxt, viktnedgång, polyuri och polydipsi samt kräkningar (Lees, 2010). Vilka symptom som yttrar sig först är av stor individuell variation (Hoppe, 1990).

Vid klinisk undersökning ses ofta dåligt hull, dehydrering, bleka slemhinnor, karaktäristisk uremisk andedräkt och ulcerationer i munhålan. Ibland förekommer osteodystrofi, även kallat ”rubber jaw”, och detta främst hos djur där njursvikt inträtt före 6 månaders ålder (Lees, 2010).

Klinisk kemi visar försämrad urinkoncentrationsförmåga, azotemi, hyperfosfatemi och nonregenerativ anemi. Oavsett anledningen till njursvikten visar detta hur långt gången njursvikten är. Proteinuri förekommer i liten utsträckning eller inte alls hos hundar med renal dysplasi, vilket kan vara av vikt för att skilja mellan njuråkommor (Lees, 2010). Hundar med renal dysplasi har nedsatt njurkapacitet vid födseln och har visat sig kunna anpassa sig efter förhållandena med höga urea- och kreatininvärden under en tid, jämfört med individer som plötsligt drabbas av akuta njuråkommor (Hoppe, 1990).

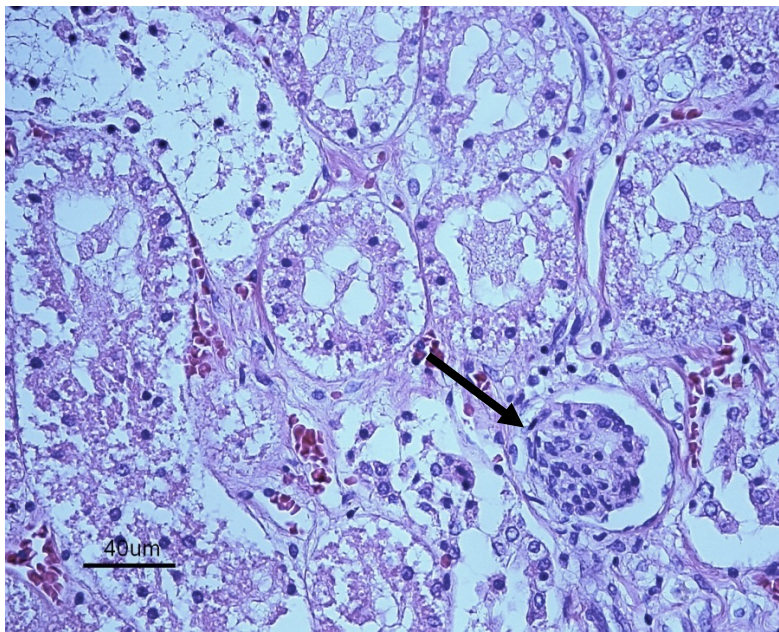
### **Obduktionsfynd**

Makroskopiskt sett är njurarna små, bleka och lobulerade. De har oregelbundet och tunt cortex samt en adherent kapsel. Fibrösa stråk som löper från cortex till medulla förekommer frekvent. I många fall förekommer även multipla cystor i cortex och yttre delarna av medulla (Picut & Lewis, 1987).

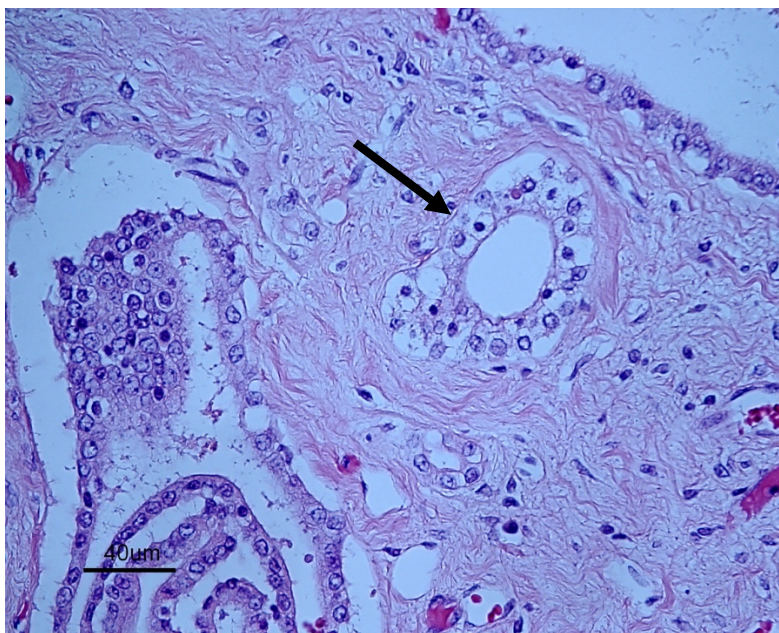
De morfologiska förändringar som kan ses mikroskopiskt delas in i tre grupper: primära dysplastiska lesioner, kompensatoriska förändringar och degenerativa/inflammatoriska lesioner (Picut & Lewis, 1987).

Till de primära histopatologiska lesionerna hör osynkroniserad differentiering av nefron, kvarstående fetalt mesenkym, kvarstående metanefriska gångar, atypiskt tubulärt epitel samt dysontogen metaplasi. Osynkroniserad differentiering av nefron är det vanligaste dysplastiska särdraget och innebär förekomst av fetala glomeruli (figur 1) och/eller tubuli i den adulta njuren.

Generellt förekommer dessa i radiella segment och sträcker sig från den subkapsulära ytan till övergången mellan cortex och medulla. Interstitiell fibros i varierande grad och proliferativa arterioler associeras med fetala glomeruli. Primitiva tubuli, vars epitel är hyperkromatiskt, omgivna av luckert mesenkym kan ses i inre delarna av cortex. Kvarstående fetalt mesenkym ses framförallt i medulla. Kvarstående metanefriska gångar påträffas i medulla och känns igen på att de utlinjeras av pseudostratifierat cylinderepitel (figur 2). Atypiskt epitel kan ses i både tubuli och samlingsrör, karakteriserat av veckat kubiskt epitel och dilaterat lumen i tubuli (figur 3). Den primära lesion som uppträder minst frekvent är dysontogen metaplasi, dvs metaplasier av brosk eller ben, i mesenkymet (Picut & Lewis, 1987).

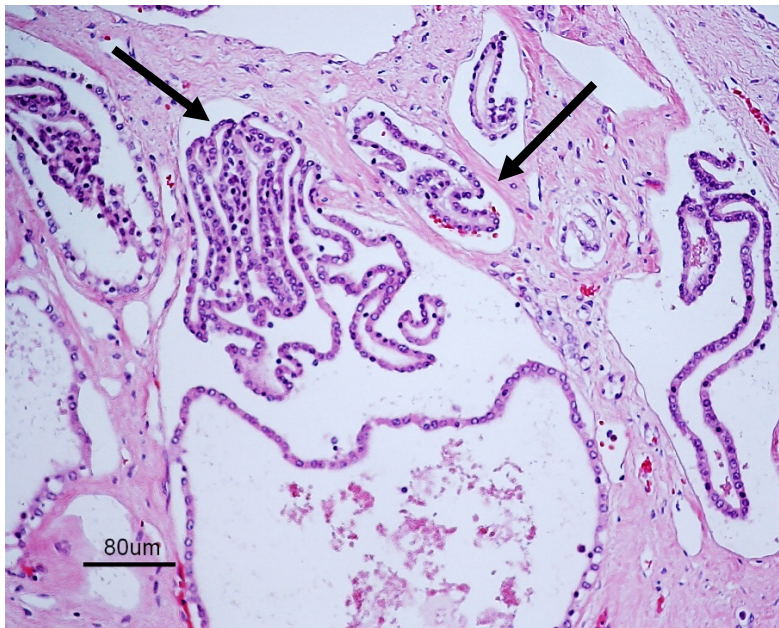


Figur 1: Fetala glomeruli (pil). Bild: Fredrik Södersten, 2016.



Figur 2: Kvarstående metanefriska gångar (pil). Bild: Fredrik Södersten, 2016.





Figur 3: Dysplastiska tubuli (pil) med atypiskt, veckat epitel i tubuli med dilaterat lumen. Bild: Fredrik Södersten, 2016.

Histopatologiska kompensatoriska förändringar i njuren ses i form av hypertrofi och hyperplasi i glomeruli och tubuli. Dessa förändringar förekommer i mogna glomeruli och innebär förstoring av de glomerulära nystanen samt hyperplastiska mesangiella celler. Dilaterade kortikala tubuli som linjeras av oregelbundet, hypertrofiskt och hyperplastiskt kubiskt epitel bildar papillära utskott i lumen (Picut & Lewis, 1987).

Degenerativa och inflammatoriska lesioner förekommer i olika grad beroende på hur omfattande övriga förändringar är och i långt gångna fall är dessa förändringar dominerande. De förändringar som påträffas är interstitiell fibros i de delar av cortex där fetala nefron förekommer. Dilatation av Bowmans kapsel och atrofi av glomerulusnystan associeras med graden av interstitiell fibros. Det gäller även för mikroskopiska cystiska tubuli samt retentionscystor. Lipidos i glomeruli har kunnat påvisas (Picut & Lewis, 1987).

Vid långt framskriden renal dysplasi där de inflammatoriska lesionerna och interstitiell fibros i njurarna är uttalade kan de primära lesionerna överskuggas av dessa (Picut & Lewis, 1987).

### **Patogenes**

Vanligtvis är renal dysplasi medfött. Hos hund sker fortsatt utveckling av njuren under tidiga neonatalperioden och det debatteras om sjukdom skulle kunna orsaka dysplasi i detta stadiet. Vad som orsakar renal dysplasi är inte känt – en trolig orsak är att sjukdomen skulle vara ärftlig. Snabb tillväxt och ökad aktivitet av intrarenala renin-angiotensin-systemet hos fostret eller det neonatala djuret kan leda till ökad mottaglighet för permanenta njurskador om individen utsätts för virus, toxiner eller teratogener (Cianciolo & Mohr, 2016).

Hos får av rasen Suffolk finns rapporter om en autosomal dominant variant av cystisk renal dysplasi. På humansidan är många fall av renal dysplasi associerade med intrauterina

obstruktioner av uretra, det skulle tillika kunna vara en trolig orsak hos många djur (Cianciolo & Mohr, 2016).

Det verkar troligt att sjukdomen uppträder sporadiskt i alla raser då de mikroskopiska särdragen för renal dysplasi har rapporterats i en eller flera hundar som inte är besläktade i flertalet olika raser (Lees, 2010).

En genetisk analys utförd på 37 hundar av rasen shih tzu med diagnosen renal dysplasi antyder att sjukdomen har en enkel autosomal recessiv ärftlighet inom denna ras. Den faktiska och den förväntade incidensen av renal dysplasi stämmer bra överens med denna ärftlighetsmodell. Föräldrarna till djuren var alla friska och därmed kan dominant ärftlighet uteslutas. Det går dock inte att utesluta att ärftligheten beror på mer än ett par recessiva gener (Hoppe *et al.*, 1990).

### **Vad händer vid kronisk njurskada?**

Kronisk njursvikt är oftast ett irreversibelt tillstånd som uppstår till följd av många kroniska njursjukdomar. Oavsett orsaken till kronisk njursvikt rör det sig om ett progressivt tillstånd (Lees, 2010). Den kroniska njursvikten yttrar sig i form av tecken på uremi. Det är först när GFR sjunker till 25-50% som symptom ses, initialt utvecklar djuret azotemi vilket kan upptäckas med blodprov. Njursvikt uppträder då GFR sjunker till 20-25%, njurarna kan då inte längre upprätthålla homeostas och uremi uppstår. Njurarnas försämrade förmåga att reglera vätskevolym, reglera syra-bas- och elektrolytbalans, utsöndra restprodukter och metabolisera hormoner leder till de biokemiska förändringarna vid uremi. Då njurarna inte lyckas utsöndra restprodukter från metabolismen resulterar det i ökade nivåer av urea och kreatinin i blodet vilket tyder på försämrad filtration i glomeruli. Njurarnas funktion kan kontrolleras genom analys av blodprov, men de normala njurarnas överkapacitet gör att njurskadan redan är långt framskriden vid utslag på blodprov (Cianciolo & Mohr, 2016).

Minskad glomerulär filtration ger fosfatretention vilket i sin tur orsakar kalciumdepression, brist på calcitriol, ökad syntes och sekretion av parathormon (PTH). Detta leder till utveckling av sekundär hyperparathyroidism, vilket även minskad renal katabolism av PTH samt resistens mot PTH i målorganet bidrar till. Vid uremi har de flesta djur en hyperfosfatemi och normal nivå av kalcium, ibland förekommer hyperkalcemi (Cianciolo & Mohr, 2016). Då njurarna inte kan producera tillräckligt med calcitriol kommer absorptionen av kalcium från tarmen minska (Carmichael *et al.*, 1995). Minskade nivåer av kalcium i serum stimulerar sekretion av PTH, vilket leder till frisättning av kalcium tillgängligt för mobilisering i ben och från benresorption av osteoklaster (Newman, 2012).

Nonregenerativ anemi ses hos djur med uremi. Detta tros bero på minskad renal produktion av erythropoietin och inhibitoriska effekter från den ökade koncentrationen av PTH i serum (Cianciolo & Mohr, 2016). Vid långt framskriden kronisk njursvikt kan renala lesioner ses i form av interstitiell fibros, mineraliseringar, skleros av glomeruli, atrofi och hypertrofi av tubuli (Lees, 2010).

## **Sekundära lesioner**

Kakexi förekommer hos de flesta djur som dör på grund av uremi – anorexia, kräkningar och diarré är troligtvis bidragande orsaker. Övriga icke-renala lesioner hos uremiska djur är ulcerativ och nekrotisk stomatit, gastrit, mineralisering av magsäckens mucosa, systemiskt spridda lesioner i artärerna och hypertension (Lees, 2010).

Lungödem ses hos de flesta djur som dör till följd av uremi. Orsaken till detta är inte känd, men troligen beror det på ökad permeabilitet i de alveolära kapillärerna. Andra förändringar som förekommer i lungorna är mineralisering i alveolargångarnas väggar och i lungarteriolerna. Hos hund är mineraliseringar interkostalt på pleura vanligt, i första hand i de kraniala delarna men vid omfattande mineraliseringar påverkas flera mellanrum (Lees, 2010). Hos hundar som lider av njursjukdom ses hypertension samt hypertrofi och dilatation av vänster hjärtkammare relativt ofta (Cianciolo & Mohr, 2016).

## **DISKUSSION**

Etiologi och patogenes för renal dysplasi är ännu okänd. Ett antal möjliga orsaker som debatteras har belysts i denna litteraturstudie, men mer forskning krävs för att kunna dra slutsatser.

Studien av Hoppe *et al* (1990) är den enda som redovisat en genetisk analys av renal dysplasi. Enligt analysen skulle ärftligheten kunna förklaras signifikant genom en autosomal enkel recessiv arvsång (Hoppe *et al.*, 1990). För att en hund ska drabbas av renal dysplasi krävs alltså dubbel uppsättning av den muterade genen förutsatt att det rör sig om enkel recessiv nedärvning. Liknande genetiska analyser inom andra raser hade varit intressant för att undersöka om samma arvsång för sjukdomen kan appliceras. En tänkbar orsak till avsaknad av genetiska analyser på andra raser kan vara att många fallstudier omfattat betydligt mindre antal fall. Någon data som tyder på att ärftlighet som etiologi kan uteslutas existerar inte heller, åtminstone inte bland de artiklar som ingår i denna litteraturstudie. Då en bakomliggande genetisk mutation inte kunnat påvisas kan slutsatser inte dras kring om det enbart är en gen som affekteras eller flera (Hoppe *et al.*, 1990), det återstår därmed för framtida forskning att utröna. Olika raser kan även ha olika mönster för nedärvning och bakomliggande genetisk orsak (Hurst *et al.*, 2014).

I många fall av renal dysplasi som rapporterats har varken föräldradjur eller samtliga kullsyskon till den affekterade individen varit drabbade (Eriksen & Gröndalen, 1984; Hoppe *et al.*, 1990; Font *et al.*, 1991; Lobetti *et al.*, 1996; Hoppe & Karlstam, 2000). Detta faktum styrker också teorin kring att det rör sig om recessiv arvsång (Hoppe *et al.*, 1990).

För att kunna driva forskningen kring renal dysplasi framåt krävs det att djurägare är villiga att låta sina djur obduceras efter avlivning vid misstanke om renal dysplasi. Utan fastställande av diagnos, vilket kräver histopatologisk undersökning av njurvävnad, kan fall av renal dysplasi inte rapporteras och därmed försämrats kartläggningen av sjukdomen.



Svenska kennelklubben (SKK) registrerar från och med 2014 diagnosticerade fall av renal dysplasi från samtliga raser. Enligt SKKs rekommendationer ska varken den affekterade individen eller dess föräldrar användas i avel vidare (Svenska Kennelklubben, u.d.).

Identifiering av etiologin till renal dysplasi skulle vara ovärderlig för att minska risken för uppkomst av sjukdomen. I dagsläget lyder alltså SKKs rekommendationer att affekterade djur samt föräldradjur ska tas ur avel som en försiktighetsåtgärd. Det är dock en åtgärd som ej kan vidtas förrän diagnos redan fastställts. Risk att uppfödare inte vill rapportera in fall av renal dysplasi kan tänkas föreligga då det dels innebär förlust av avelsdjur och dels skulle kunna ge kenneln sämre renommé. Det innebär i så fall att det finns ett mörkertal och att prevalensen av sjukdomen i själva verket då är högre. Djurägare som inte vill låta obducera sina djur kan även vara en bidragande faktor till felaktig prevalens.

Hereditär nefropati (HN) är likt RD en njursjukdom som drabbar unga hundar och leder till kronisk njursvikt. Etiologin till HN hos cocker spaniel är en mutation i COL4A4 som nedärvs autosomt recessivt. Identifiering av mutationen har möjliggjort preventiva åtgärder i avelsarbetet i form av bl.a. selektering av avelsdjur (Davidson *et al.*, 2007). I Europa tillhandahåller Antagene<sup>1</sup> DNA-test för att detektera den genetiska mutation som orsakar HN hos cocker spaniel. Om framtida forskning skulle fastställa genetisk orsak till RD och även identifiera vilken mutation det rör sig om skulle tester likt de som finns för HN kunna utformas för att detektera anlagsbärare genom DNA-test. Därmed skulle ett förebyggande avelsarbete kunna iscensättas även inom RD (Hurst *et al.*, 2014). Då forskning tyder på att renal dysplasi inte enbart orsakas av mutationer i en gen (Hoppe *et al.*, 1990), kommer det sannolikt försvåra framställningen av ett DNA-test för RD om det blir aktuellt.

Det är av yttersta vikt att praktiserande smådjursveterinärer som misstänker renal dysplasi påtalar för djurägaren att blodprov samt vävnadsprov bör analyseras för fastställande av diagnos och bidragande till forskning (Hurst *et al.*, 2014). Misstanke om renal dysplasi bör väckas då unga hundar kommer till klinik med symptom som tyder på kronisk njursvikt. Symptomen kan ha spridda individuella variationer beroende på omfattningen av den renala dysplasin (Hoppe *et al.*, 1990).

Hundar med renal dysplasi visar symptom som polyuri och polydipsi, anorexi, minskad matlust, minskad tillväxt och kräkningar. Övriga fynd vid klinisk undersökning som kan orsakas av kronisk njursvikt är dåligt hull, dehydrering och bleka slemhinnor. Vid en långt framskriden njursvikt kan karaktäristisk uremisk andedräkt och ulcerationer i munhålan förekomma. Blodprovsanalys och urinanalys kan visa på hur omfattande njursvikten är. Dessa analyser visar vid kronisk njursvikt till följd av renal dysplasi på försämrad urinkoncentrationsförmåga, azotemi, hyperfosfatemi och nonregenerativ anemi (Lees, 2010). Påträffas ovanstående fynd ska stark misstanke om medfödd njurskada väckas. Proteinuri förekommer normalt sett inte vid renal dysplasi och är en användbar parameter för att skilja renal dysplasi från andra njuråkommor (Lees, 2010). Kompletterande undersökning med ultraljud har visat sig kunna ge ytterligare stöd åt misstanke om renal dysplasi (Felkai *et al.*, 1996; Seiler *et al.*, 2010).

---

<sup>1</sup> <http://www.antagene.com/en/fn-familial-nephropathycocker-spaniel-anglais>

Symptom som polyuri och polydipsi kan ibland vara svåra för djurägare att upptäcka då de kan finnas med från valpåldern och därefter progrediera långsamt. Därtill kan även anemi och azotemi tillta under en längre tid innan de når nivåer där allmäntillståndet påverkas till den grad att djurägaren märker av det och uppsöker veterinär. Detta scenario uppträder ofta hos hundar med mindre omfattande njurdefekter vid födseln och de kan ha en livslängd på fyra till sex år. Hos hundar med kraftigare förändringar vid födseln kan symptom uppstå genom ett mer akut förlopp med kraftiga kräkningar och/eller diarré och hundarna överlever oftast inte ett års ålder. Vid en symptombild av denna karaktär är misstanke om njursjukdom ingen självklarhet för veterinären (Hoppe, 1990). Detta skulle kunna leda till att de fallen som yttrar sig mer akut inte diagnosticeras som renal dysplasi utan missas och därmed inte rapporteras in till SKK.

Sammanfattningsvis kan sägas om renal dysplasi att mer forskning är nödvändig för att kunna fastställa etiologi och patogenes. I dagsläget spekuleras det kring ett antal möjliga etiologier varav enkel recessiv arvsång kanske har störst belägg i form av genetisk analys med signifikant relevans på shih tzu. Fastställande av etiologi och detektion av en eventuell mutation skulle möjliggöra ett förebyggande avelsarbete mot sjukdomen. I dagsläget registreras alla diagnosticerade fall av renal dysplasi hos SKK, men möjlighet till förebyggande åtgärder saknas. Tillgång till DNA-test i framtiden skulle kunna innebära att histopatologisk undersökning inte är nödvändig för fastställande av diagnos i samma utsträckning. DNA-test, som är ett betydligt enklare diagnostiskt hjälpmedel, möjliggör att med stor säkerhet kunna utesluta sjukdomen vilket ej kan göras vid avsaknad av karaktäristiska fynd vid histopatologisk undersökning idag. Renal dysplasi ger upphov till kronisk njursvikt vilket är det som orsakar symptom. Då kronisk njursvikt är ovanligt på unga djur ska sådana symptom ge upphov till misstanke om renal dysplasi hos den praktiserande veterinären.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bruder, M. C., Shoieb, A. M., Shirai, N., Boucher, G. G. & Brodie, T. A. (2010). Renal Dysplasia in Beagle Dogs: Four Cases. *Toxicologic Pathology*, 38(7), ss. 1051–1057.
- Carmichael, D. T., Williams, C. A. & Aller, M. S. (1995). Renal dysplasia with secondary hyperparathyroidism and loose teeth in a young dog. *Journal of Veterinary Dentistry*, 12(4), ss. 143–146.
- Cianciolo, R. E. & Mohr, F. C. (2016). Urinary system. I: Maxie, M. G. (red) *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. Vol. 2. Sixth edition.*, ss. 376–464. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Davidson, A. G., Bell, R. J., Lees, G. E., Kashtan, C. E., Davidson, G. S. & Murphy, K. E. (2007). Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the English Cocker Spaniel. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(3), ss. 394–401.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010). The Urogenital Apparatus. *Textbook of veterinary anatomy*. 4th ed., ss. 167–215. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier.
- Eriksen, K. & Gröndalen, J. (1984). Familial renal disease in Soft-coated Wheaten Terriers. *Journal of Small Animal Practice*, 25(8), ss. 489–500.
- Felkai, C., Vörös, K., Vrabély, T., Vetési, F., Karsai, F. & Papp, L. (1996). Ultrasonographic findings

- of renal dysplasia in cocker spaniels: eight cases. *Acta veterinaria Hungarica*, 45(4), ss. 397–408.
- Font, A., Ferrer, L., Closa, J. M. & Mascort, J. (1991). Renal dysplasia in a Brie sheepdog. *Journal of Small Animal Practice*, 32(12), ss. 640–642.
- Greco, D. S. (2001). Congenital and inherited renal disease of small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(2), ss. 393–399.
- Hoppe, A. (1990). Progressiv nefropati. Medfödd njursjukdom hos ett flertal hundraser. *Svensk Veterinärtidning*, 42(10), ss. 399–402.
- Hoppe, A. & Karlstam, E. (2000). Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *Journal of Small Animal Practice*, 41(9), ss. 422–426.
- Hoppe, A., Swenson, L., Jönsson, L. & Hedhammar, A. (1990). Progressive nephropathy due to renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden: a clinical pathological and genetic study. *Journal of Small Animal Practice*, 31(2), ss. 83–91.
- Hurst, M., Pelander, L., Tengvall, K., Hoppe, A. & Hedhammar, Å. (2014). Renal dysplasi och andra progressiva nefropatier hos hund. *Svensk Veterinärtidning*, (1), ss. 11–16.
- Krook, L. (1957). The Pathology of Renal Cortical Hypoplasia in the Dog. *Nord. Vet.-Med.*, 9, ss. 161–176.
- Lees, G. E. (2010). Familial Renal Disease in Dogs. I: Ettinger, S. J. & Feldman, E. C. (red) *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. Vol. 2.* 7th ed., ss. 2058–2062. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders.
- Lobetti, R. G., Pearson, J. & Jimenez, M. (1996). Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *Journal of small animal practice*, 37(11), ss. 552–555.
- Mescher, A. L. & Junqueira, L. C. U. (2013). The Urinary System. I: *Junqueira's basic histology: text and atlas.* 13. ed., ss. 385–403. New York, NY: McGraw-Hill Medical.
- Newman, S. J. (2012). The Urinary System. I: Zachary, J. F. & McGavin, M. D. (red) *Pathologic basis of veterinary disease.* 5th ed., ss. 589–605. St. Louis, Mo: Elsevier.
- Picut, C. A. & Lewis, R. M. (1987). Microscopic features of canine renal dysplasia. *Veterinary Pathology Online*, 24(2), ss. 156–163.
- Schulze, C., Meyer, H. P., Blok, A. L., Schipper, K. & van den Ingh, T. S. G. A. M. (1998). Renal dysplasia in three young adult dutch kooiker dogs. *Veterinary Quarterly*, 20(4), ss. 146–148.
- Seiler, G. S., Rhodes, J., Cianciolo, Rache. & Casal, M. L. (2010). Ultrasonographic findings in Cairn terriers with preclinical renal dysplasia: Ultrasound of Preclinical Renal Dysplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(4), ss. 453–457.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). The Kidneys and the Urinary Tract. I: *Physiology of domestic animals.* 2. ed., ss. 465–516. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Svenska Kennelklubben. *Renal dysplasi.* [online] (u.d.). Tillgänglig: <http://www.skk.se/uppfodning/halsa/halsoprogram/renal-dysplasi/>. [Hämtad 2016-03-06].