

Katarina Tengvall og Maria Hurst

Renal Dysplasi – en kronisk nyresygdom

Renal dysplasi er en medfødt nyresygdom som rammer unge hunde. Sygdommen er uhelbredelig og hundene dør oftest af kronisk nyresvigt inden de er fyldt 2 år. Sygdommen kan ramme mange forskellige hunderacer, men er betydelig mere fremtræden i visse racer og her optræder den oftest i visse familier. Vi forsker i første omgang i Renal dysplasi hos boxeren, men målet er at identificere den genetiske forandring, som ligger til grund for sygdommen. Vores håb er at arbejdet kan føre frem til en gentest, som kan anvendes vejledende i avlsarbejdet.

HVAD ER RENAL DYSPLASI?

Nyrens funktion i kroppen er først og fremmest at regulere væske- og saltbalancen, samt at sikre at skadelige substanser og restprodukter udskilles via urinen. Renal dysplasi er en udviklingsforstyrrelse som leder til nedsat nyrefunktion og senere til kronisk nyresvigt.

Sygdommen defineres som en unormal udvikling af nyrevævet og forekommer hos både hunde og mennesker. Tidligere anvendte man i Sverige begrebet ”juvenil progressiv nefropati” (PNP) for sygdommen hos hund. Ved PNP forstås en kronisk og fremadskidende nyresygdom, som rammer unge individer, men internationalt anvendes begrebet mere bredt og omfatter flere kroniske og fremadskidende nyresygdomme og ikke udelukkende renal dysplasi. Sygdommen kaldes derfor ikke længere PNP men renal dysplasi, hvilket er en mere beskrivende og specifik betegnelse.

Betegnelse ”juvenil renal dysplasi” (JRD) anvendes også ind imellem, primært uden for Sverige, men denne betegnelse bør heller ikke anvendes eftersom det giver et fejlagtigt indtryk af at der findes en anden form for renal dysplasi end den juvenile, hvilket der ikke gør.

Symptomer

De kliniske symptomer som hunden får ved renal dysplasi, adskiller sig ikke fra symptomerne ved andre langt fremskredne, kroniske nyreskader. Hvad der bør give mistanke om renal dysplasi, er når disse symptomer ses hos unge hunde. Symptomerne kan være at hunden drikker og tisser usædvanligt meget, opkast og diarré, vægttab eller vokser dårligt. Blodtab og dårlig almen tilstand er også almindeligt. I klinikken kan tegn på nedsat nyrefunktion tjekkes ved en almindelig blodprøve. Nedsat nyrefunktion resulterer i en øgning i indholdet af visse substanser i blodet, såsom urinamine (blod urea nitrogen, BUN) og kreatinin, hvilket normalt udskilles via nyrene.

Forandringer i nyren

Eftersom både de kliniske symptomer og nyrenes makroskopiske udseende hos flere forskellige nyresygdomme ligner hinanden, så er en korrekt diagnose på renal dysplasi ikke mulig at stille før der kigges nærmere på nyrevævet gennem en mikroskopisk vævsundersøgelse (histopatologisk undersøgelse). Makroskopisk er nyrene sædvanligvis mindre og hårdere end normalt, med uregelmæssig form og lys i farven som følge af arvvævsindlejring (eks. skrumpenyrer) (se figur 1a). Til sammenligning ses en fårenyre i figur 1b. Før diagnosen renal dysplasi kan stilles, kræves visse typiske mikroskopiske forandringer. I nyrene fra en hund med renal dysplasi kan man se umodne vævsstrukturer, som normalt høre hjemme i fosterstadiet eller hos helt nyfødte hvalpe og som ikke ses i den normale færdigudviklede nyre. I figur 2 ses et eksempel på hvordan et umodent karnøgle (en glomerulus), der hvor filtreringen af blodet finder sted, ser ud i mikroskopet og til sammenligning et normalt udviklet karnøgle. Desuden kan man påvise fejludviklet væv, både unormale nyrestrukturer og forekomst af væv som normalt aldrig findes i nyren, som eks.

Bruskvæv. Et eksempel på fejludvikling af nyrens rørsystem ses i figur 3. Disse umodne eller fejlagtig udviklede strukturer kaldes primære forandringer og for at diagnosen renal dysplasi kan stilles, kræves det at man kan påvise en eller flere af disse primære forandringer. Som følge af sygdommen følger også tegn på inflammation, nedbrydning af nyrevæv samt ophobning af arvæv som erstatning for det tabte nyrevæv. Disse forandringer benævnes sekundære forandringer og er ikke typiske for renal dysplasi, men forekommer ved de fleste kroniske nyreskader uafhængig af årsag.

Den unormale udvikling af nyren (selv årsagen til sygdommen renal dysplasi) sker allerede fosteretstadiet i livmoderen, eller hos den nyfødte hvalp. Når nyrene er færdigudviklede ca. 1-2 måneder efter fødslen, kan denne udviklingsforstyrrelse ikke opstå. De sekundære forandringer kommer dog til løbende, hvorved nyrenes funktion tilsvarende mindskes. Sygdommen udvikles i forskelligt tempo hos forskellige individer, men det normale er at hunden rammes af kronisk nyresvigt og dør (eller aflives) mellem 4 måneder og 2 års alderen.

Mulige årsager

Der kan være forskellige årsager til renal dysplasi, men i de tilfælde hvor sygdommen rammer mange hunde indenfor en bestemt race og hunde som er beslægtede med hinanden, kan man drage konklusionen at der sandsynligvis ligger en genetisk forandring bag. Andre mulige årsager kan være en virusinfektion, som eks. Herpesvirus, eller at den drægtige tæve har været udsat for en fosterskadende substans.

IGANGVÆRENDE FORSKNING

Ved SLU og Uppsala Universitet har der i samarbejde med SVA og Broad Institute i Boston, USA, i flere år været et forskningprojekt i gang angående renal dysplasi hos boxer. *Formålet med projektet er dels at karakterisere sygdommen histopatologisk hos i første omgang boxer, dels at klarlægge dens genetiske baggrund for i fremtiden at få en DNA-test for en enkelt og korrekt diagnosticering.* En DNA-test skal udover en sikker diagnosticering for levende, syge hunde også muliggøre identificering af klinisk friske anlægsbærere, hvilket skal kunne være vejledende i avlsarbejdet og bidrage til at mindske frekvensen af renal dysplasi i racen. Samtidig er forhåbningen at viden omkring den biologiske process som ligger bag udviklingen af renal dysplasi også skal give mulighed for at udvikle en fungerende behandlingsmetode i fremtiden. Endnu er den genetiske baggrund ikke sikkert fastlagt for nogle hunderacer, og det er heller ikke klarlagt om det er en eller flere forskellige mutationer der forårsager sygdommen. Nedarvningsmøster og genetisk årsag kan endog være forskellig mellem racer.

Prøveindsamling

I renal dysplasi-projektet indgår indsamling af blodprøver fra unge hunde (<3år) med kliniske symptomer på kronisk nyresygdom. I første omgang gælder dette boxere, men også fra racerne cocker spaniel, berner senned og flatcoated retriever samles der blodprøver. Både dyreejere og dyrlæger opfordres til at tage blodprøver fra hunde af disse racer allerede når de udviser tegn på nedsat nyrefunktion og renal dysplasi kan mistænkes. Af største vigtighed er det, at nyren fra disse unge hunde tages ud til histopatologisk undersøgelse når/hvis de aflives eller dør som følge af nyresvigt. Den histopatologiske undersøgelse skal bruges til at fastslå en endelig diagnose af årsagen til nyresvigt. Blodprøven kan også tages i forbindelse med aflivning.

Indimellem tages en nyrebiopsi fra levende hunde til analyse. Det er her vigtigt at påpege at man i en biopsi kun kan undersøge en meget lille del af nyren, hvorfor der er risiko for at man ikke kan påvise typiske forandringer i denne lille prøve, på trods af at forandringerne er at finde i det resterende nyrevæv. Biopsier kan altså give et falsk negativt resultat, og resultatet af en sådan undersøgelse anses derfor ikke for pålidelige hvis der ikke findes typiske forandringer for renal dysplasi, mens diagnosen anses for garanteret hvis der findes typiske forandringer (biopsiundersøgelse kan altså ikke ”frikende”, kun ”fælde”).

At både blodprøve og nyrevæv er tilgængelige er nødvendigt for at hunden skal kunne indgå i forskningsprojektet. Detaljerede anvisninger angående blodprøver til forskningsprojektet findes på <http://hunddna.slu.se> (vælg projekt renal dysplasi). Der findes også den særskilte henvisning som skal anvendes (download). Prøver til histologisk undersøgelse analyseres ikke i selve forskningprojektet, men sendes til patologanatomet laboratorium. Der undersøges vævet og svaret sendes til dyrlægen som ved almindelig rutiner.

Genetiske studier på boxer

I 2011 blev der lavet et genetisk studie på blodprøver fra 13 ubeslægtede boxertilfælde med histopatologisk garanteret diagnose til sammenligning med 15 friske kontroller. Vi kunne dog ikke associere en region i arvemassen til sygdommen da antallet af prøver var for få. I begyndelsen af 2014 havde vi totalt 25 boxertilfælde som vi planlægger at anvende i en ny genetisk analyse. Forhåbningen er at vi skal komme længere med disse og identificere et kandidatgen. Samtidig vil vi pointere vigtigheden af at få flere prøver ind og at arbejdet med indsamlingen af blod og væv fra boxere i Sverige, USA og Danmark fortsætter.

Avlsanbefalinger

Trods mangel på både DNA-test og fastlæggelse af nedarvningsmønstre, vil vi alligevel, med fokus på at sygdommen er så alvorlig, anbefale at man er restriktiv i sin anvendelse af nære slægtninge til et sygt individ. Med sikkerhed kan vi sige at det syge individ ikke er aktuelt i avlen, men også at begge forældredyrene til det syge individ, sandsynligvis nedarver en øget risiko for at udvikle nyresygdom og derfor fremadrettet heller ikke bør anvendes i avlen.

Stor tak til de boxerejere som allerede har og til de som i fremtiden vil bidrage til forskningen. Tilsammen håber vi at kunne komme bagom hvad der ligger til grund for renal dysplasi.

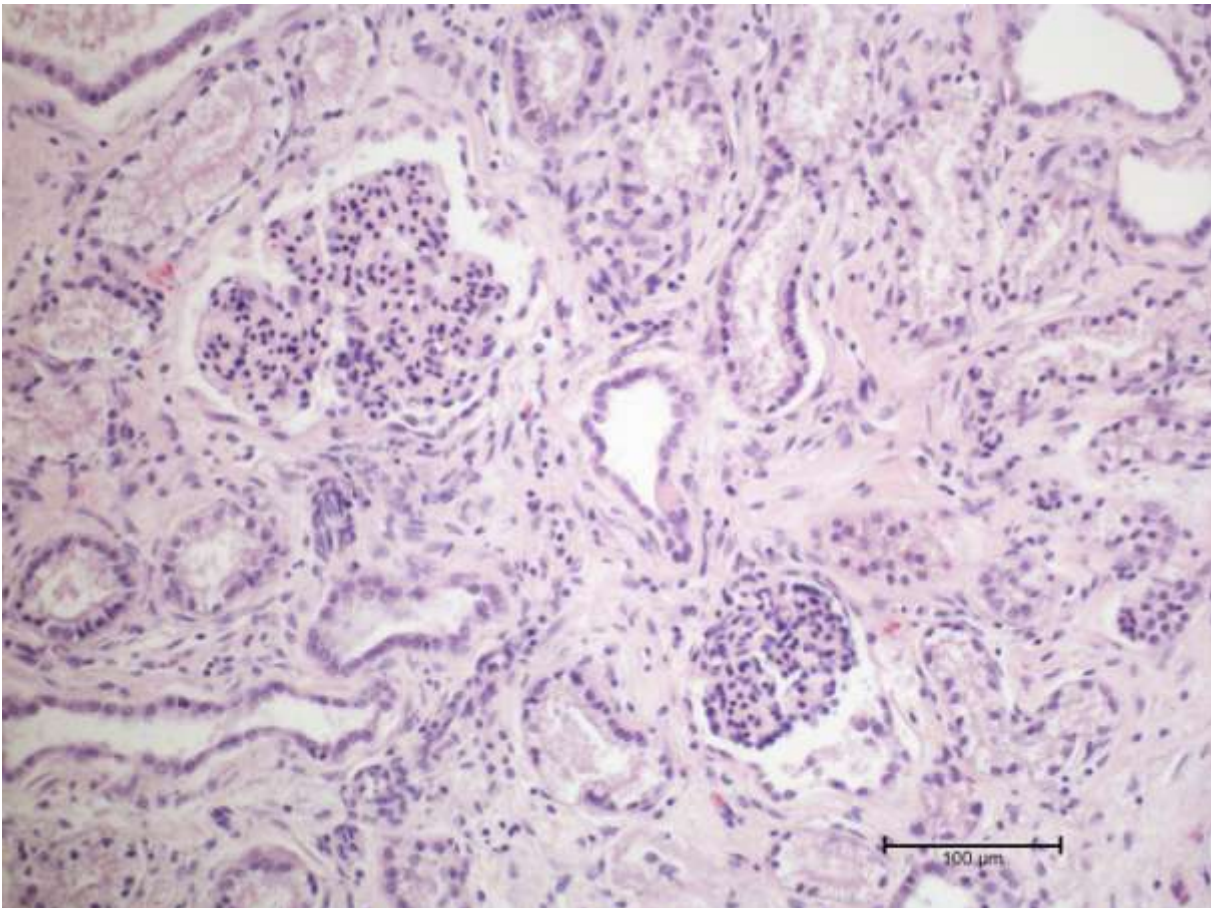


Figur 1a.

Makroskopisk billede af nyre (formalinfikseret) fra en boxer med renal dysplasi (RD). Foto: Maria Hurst.



Figur 1b. Frisk fårenyre (ligner hundens nyre) til sammenlignelse med den syge hundenyre i Figur 1a. Foto: Elisabeth Ekstedt



Figur 2. Histologisk snit af nyrebarken fra en hund med renal dysplasi. Billedet viser en lille umoden karnøgle nederst till højre, til sammenligning med et normalt stort karnøgle øverst til venstre. I nyrevævet ses også udbredt arvævsdannelse og tilbagedannelse af rørsystemet. HE-farvning. Foto: Maria Hurst.



Figur 3. Histologisk snit af nyrebarken fra en hund med renal dysplasi. Billedet forestiller flere fejludviklede rør med kraftige rynkedannelser i væggen (pil), til sammenligning med normalt udviklede rør med jævn kontur (pilespids). Desuden ses udbredt arvævsdannelse og tilbagedannelse af dele af rørsystemet. HE-farvning. Foto: Maria Hurst.