

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCL)

Text Ingunn Solberg Eriksson

GENERELLT

NCL är en grupp neurologiska sjukdomar som orsakas av en ansamling av vissa pigment (ceroid lipofuscin) i celler i centrala nervsystemet. Normalt klarar kroppen att ta hand om och bryta ner dessa stoffer. Hundar med NCL klarar dock inte det, vilket orsakar en ackumulering av ceroid lipofuscin i kroppens celler. Lagring i nervceller och i ögats näthinna reducerar cellernas funktion och orsakar till slut celldöd.

NCL är diagnosticerad i många arter, varibland människa (Battens disease) och hos hund har sjukdomen beskrivits i väldigt många olika raser. Ålder för sjukdomsdebut och vilka symptom hunden visar varierar från ras till ras, men inkluderar oftast progressiv förlust av synen, neurologiska symptom som koordinationsproblem, rörelseförändringar och krampor, förlust av inlärdd beteende, samt rädsla och eventuellt aggression. Vissa raser får en prepubertal variant av sjukdomen, då sjukdomsdebuten uppträder redan hos valpar, men där sjukdomen har ett långdraget förlopp. Hos andra raser börjar symptomen runt ett års ålder och utvecklingen är snabb och hunden dör vanligen vid två års ålder. Till slut finns det en tredje variant av sjukdomen där symptomen börjar i vuxen ålder och utvecklas långsamt så hunden lever till den är 5-6 år och i vissa fall längre. Saluki tillhör den gruppen som drabbas i ung ålder (1 år) och där utvecklingen är snabb och hunden dör vid två års ålder.

Sjukdomen nedärvs autosomalt recessivt. Nyligen har genen som orsakar NCL hos saluki upptäckts och det är gjort en gentest som gör att man kan diagnostisera hundar med NCL utan att behöva obducera dem, samt att man kan ta reda på vilka hundar som är bärare av genen för sjukdomen och på så sätt undvika att dubbla på genen.



Foto Ingela Fjällbrant

GENETIK

DNA är en lång tråd som innehåller en individs arvs massa. Den är packad i så kallade kromosomer som finns i varje cell. Olika arter har olika många kromosomer. Medan människan har 23 par kromosomer har hunden 39. Hundens totala antal kromosomer är 78 och hälften av dessa kommer från far och hälften från mor. En gen är en kort del av denna DNA som finns i varje cells kromosom.

Ett av dessa 39 par är könskromosomer, X- eller Y-. Resterande 38 av dessa 39 par kallas autosomer. Om en egenskap nedärvs autosomalt, betyder det att genen sitter på de autosomala kromosomerna och inte är bunden till könskromosomerna.

En viss gen kan förekomma i olika varianter, som kallas alleler. Alla individer ärver ett allel från far och ett från mor. Dessa alleler förhåller sig till varandra på olika sätt. Det finns till exempel dominanta och recessiva alleler. Dominant betyder att något har övertag, medan recessiv betyder vikande. En dominant allel vill dominera över en recessiv allel och dölja den recessiva allelens egenskap. I många ärftliga sjukdomar är allelen "frisk" den dominanta och allelen "sjuk" den recessiva. Det betyder att om en individ får en "sjuk" allel från far och en "frisk" från mor vil det inte bli sjukt, eftersom den friska allelen dominerar det sjuka. Denna individ bär på en sjuk (från far) allel och en frisk (från mor) allel, men blir själv inte sjuk.

När det gäller sjukdomar som nedärvs recessivt, blir aldrig individen sjuk om den inte får en sjuk allel från BÅDA far och mor. Då har den två sjuka alleler och ingen frisk allel som kan dominera den sjuka.

Det finns tre genetiska utfall för recessiva sjukdomar. Antingen får individen två friska alleler, eller en frisk allel och en sjuk, eller två sjuka alleler. Av dessa blir bara den som har två sjuka alleler sjuk. Den som har en sjuk och en frisk blir frisk, men bär på en sjuk allel. Den som får två friska alleler blir frisk och bär bara på friska gen.

För att illustrera hur recessiva och dominant alleler fungerar har jag gjort några tabeller som visar vilka kombinationer som är möjliga. Det är vanligt att skriva den dominante allelen med stor bokstav och den recessiva med liten, liksom för att illustrera vilken allel som dominerar över det andra.

Jag har vald bokstaven N, eftersom vi i denna artikel skriver om NCL. N betyder frisk allel och n betyder sjuk. Kom ihåg att man får en allel från far och en från mor och att man alltid har två alleler.

Exempel 1: far är frisk icke-bärare (NN), medan mor är frisk, men bärare (Nn).

	N (mor)	n (mor)
N (far)	NN	Nn
N (far)	NN	Nn

Resultatet blir:

- 50 % av valparna blir friska, men bärare av sjukdomen (Nn)
- 50 % blir friska och icke bärare (NN)

Exempel 2: båda far och mor är friska bärare (Nn)

	N (mor)	n (mor)
N (far)	NN	Nn
n (far)	Nn	nn

Resultatet blir:

- 25 % av valparna blir friska, icke-bärare (NN)
- 25 % sjuka (nn)
- 50 % friska, bärare (Nn)

Här ser vi hur viktigt det är att aldrig para en bärare med en bärare. Om en bärare skall användas i avel, får den enbart paras med en frisk, icke-bärare (som i exempel 1).

Det är osannolikt att en NCL sjuk hund kommer att användas i avel, eftersom symptomen kommer tidigt i livet, men jag tar med några exemplar där vi använder en individ som är (eller blir) sjuk, då det kan användas på andra recessivt nedärvda sjukdomar.

Exempel 3: sjuk far (nn) och frisk mor (NN):

	N (mor)	N (mor)
n (far)	Nn	Nn
n (far)	Nn	Nn

Resultatet blir:

- alla valpar blir friska, men bärare (Nn).

Exempel 4: far är sjuk (nn), mor är frisk men bärare (Nn)

	N (mor)	n (mor)
n (far)	Nn	nn
n (far)	Nn	nn

Resultatet blir:

- 50 % sjuka (nn)
- 50 % friska bärare (Nn)

Om två sjuka individer (nn) paras, blir alla valpar sjuka (nn) och om två friska, icke-bärare (NN) paras blir alla valpar friska och ingen blir bärare (NN).

RAS & HÄLSA

ORSAK

NCL är en ärftlig sjukdom som drabbar salukis där både mor och far är bärare av denna sjukdoms gen. Genen kan spåras tillbaka till vissa salukis som finns bakom nästan alla skandinaviska salukis. Sjukdomen har setts hos saluki i Norge, Sverige, Storbritannien och Australien. Vad jag vet har den inte setts i USA. Det är dock troligt att den är underdiagnosticerad eftersom många av symptomen passar in på flera andra sjukdomar och diagnosen bara kan fastställas vid obduktion. Det är sannolikt att flera andra salukis har varit drabbade av denna sjukdom, men istället fått diagnosen epilepsi, misstanke tumör i hjärnan eller avlivats pga. nyckfullhet, nervositet eller aggression.

Det finns ett okänt antal bärare där ute och med otur paras två bärare och producerar salukis med denna fruktansvärda sjukdom. Det är därför förnuftigt att antingen gentesta sina hundar innan de används i avel eller screena alla salukis i en viss period, så man vet hur stor del av populationen som är bärare. Kom ihåg att om både mor och far är friska icke-bärare (NN), så blir hela kullen genetiskt fria icke bärare och de kan aldrig producera hundar med denna sjukdom. Man säger att de är hereditärt fria och dessa behöver man inte testa, då man vet att de är fria.

SYMPTOM HOS SALUKI

Eftersom det bara har skrivits en enda artikel om NCL hos saluki, så har jag valt att använda information jag fått från att intervjua ägare till fem salukis som diagnostiserats och dött av NCL. Symptomdebuten har varit mellan 9 och 18 månader och blivit gradvis kraftigare fram till hundens död eller avlivning runt två års ålder. De första symptomen har varit subtila och handlat om rumsrenhet och synen. Flertalet hundar har varit svåra att få rumsrena eller har börjat göra ifrån sig inne igen efter att ha varit rumsrena. Synproblemen har gjort att de haft svårt att äta och dricka och några har varit konstant hungriga. Synproblemen har också gjort dem nervösa mot främmande och en har även visat aggression. Flera av hundarna blev rädda för badning, fick svårt med avståndsbedömning, fick reducerad nattnsyn och hade svårt med övergång från skugga till sol och ändrat underlag. Några började hoppa över linjer i marken.

Med tiden förvärrades symptomen, både synproblemen, koordinationen och de neurologiska symptomen. Alla ägarna berättade om hundar med nattlig oro, timmeslång mållös vandring om natten, som att de inte kom till ro. Många kunde löpa frenetisk runt i stora cirklar tills de blev stoppade. Vissa hundar blev stela i vissa delar av kroppen, hade dålig koordination och uppfattades som klumpiga. Många fick neurologiska symptom som "flugsnapping" (fångar flugor i luften, som inte finns), "headbobbing" (ofrivilliga huvudrörelser

från sida till sida eller upp och ner), "stop-and-stare" där de plötslig blev stående och stirra in i väggen framför sig. Flera, men inte alla fick krampfall. Två av hundarna blev mot slutet av sjukdomen helt panikslagna om de blev satt i ett mindre rum (till exempel hos veterinären). Till slut har symptomen blivit så grava att hundarna var tvungna att avlivas, vilket skedde vid 22-25 månaders ålder. En av hundarna dog själv.

DIAGNOSTIK

Fram tills nu har det bara varit obduktion som har kunnat ge en exakt diagnos. Symptomen är inte så specifika att man kan ställa diagnosen enbart på bakgrund av dessa. CT och MR visade förändringar i hjärnan i en studie av Border Collie i Japan, men enbart obduktion av hjärnan kan ge en exakt diagnos. I loppet av 2017 arbetade veterinären Frode Lyngaas vid Norges Veterinærhøgskole för att hitta genen för NCL hos saluki och i december 2017 hade han klar en gentest för vår ras. Denna gentest görs vid att man tar ett blodprov på hunden hos veterinär och skickar in det tillsammans med en remiss som ni hittar här: <https://www.nmbu.no/download/file/32718> Svaret visar om din hund är fri, frisk bärare eller drabbad.

Är din hund fri, kan den aldrig producera avkomor som blir sjuka. Är den däremot frisk bärare kan den producera sjuka avkomor om den paras med en annan bärare (se avsnittet om genetik). Därför är det viktigt att veta om den är fri eller bärare innan parning. ■

REFERENSER

Appleby EC, Longstaffe JA, Bell FR. Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs. J Comp Pathol. 1982 Jul;92(3):375-80.

Jolly RD, Palmer D N, Studdert V P, Sutton R H, Kelly W R, Koppang N, Dahma G, Hartley W J, Petterson J S, Riis R C. Canine ceroid-lipofuscinoses: A review and classification. JSAP. 1994 June;35(6):299-306.

Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, Tamura S, Matsunaga S, Imamoto S, Saito M, Hasegawa D, Matzuki N, Tamahara S, Sato S, Yabuki A, Chang H, Yamato O. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Border Collie Dogs in Japan: Clinical and Molecular Epidemiological Study (2000-2011).



Foto Katarina Petersson