

MITRALDYSPLASI HOS BULL TERRIER

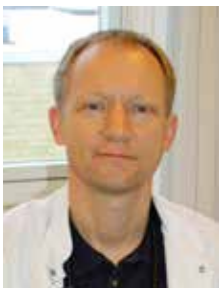
Engelsk Bull Terrier er prædisponeret for hjertesygdom. Studier i Danmark har påvist en forekomst af mitraldysplasi på ca. 80 %. Sygdommen er progressiv – sædvanligvis med en flerårig asymptomatisk fase, men forandringer på mitralklappen kompliceret med mitralregurgitation og mitralstenose kan føre til kongestivt hjertesvigt hos både unge og ældre Bull Terrier.



DYRLÆGE, FORSKNINGSASSISTENT
LOUISE GRAABERG



DYRLÆGE, PHD JØRGEN KOCH



DYRLÆGE, PHD JAKOB WILLESEN

UNIVERSITETSHOSPITALET FOR FAMILIEDYR
INSTITUT FOR KLINISK VETERINÆR- OG
HUSDYRVIDENSKAB
KØBENHAVNS UNIVERSITET
[HTTP://WWW.KARDIOLOGI.KU.DK/](http://www.kardiologi.ku.dk/)

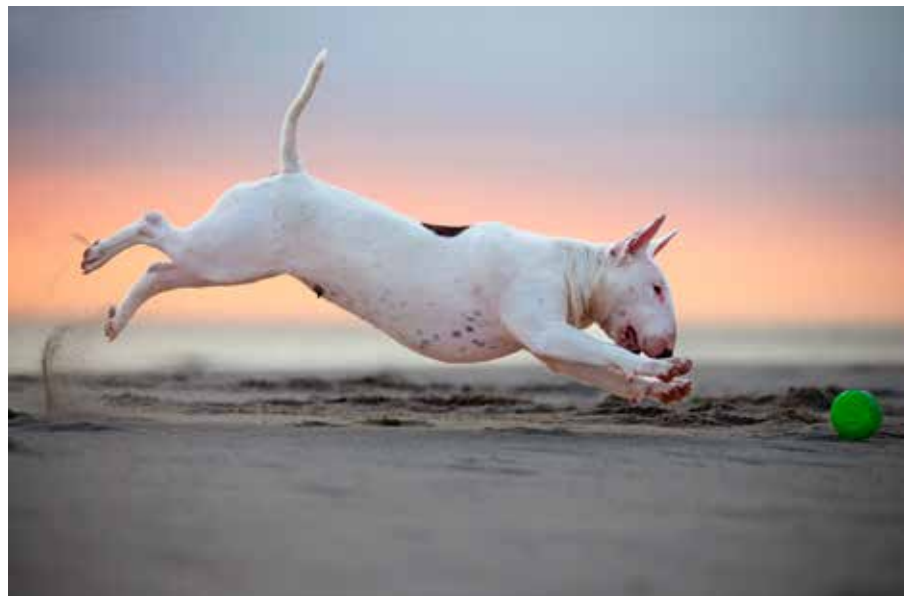
EN MULTIFAKTORIEL SYGDOM?

Årsagen til mitraldysplasi (MD) hos Bull Terrier (BT) kendes ikke. Visse forandringer på klapapparatet er sandsynligvis medfødte, hvorimod andre udvikles gradvist gennem flere år. Sygdommen er hyppigt forekommende og i en population af 41 BT i alderen 24-104 måneder blev MD diagnosticeret hos 36 hunde i alderen 24-76 måneder. Svære tilfælde af MD med sekundært hjertesvigt er påvist hos hvalpe helt ned til 4 måneders alderen.

Bindevævet i mitralklappen hos afficerede BT er forandret med uorganiseret kollagenstruktur og ophobning af mukopolysakkarider. Lignende sygdom kan ses hos Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) med kronisk degenerativ mitralklappesygdom (CDVD) – også kaldet myxomatøs mitralklappesygdom (MMVD).

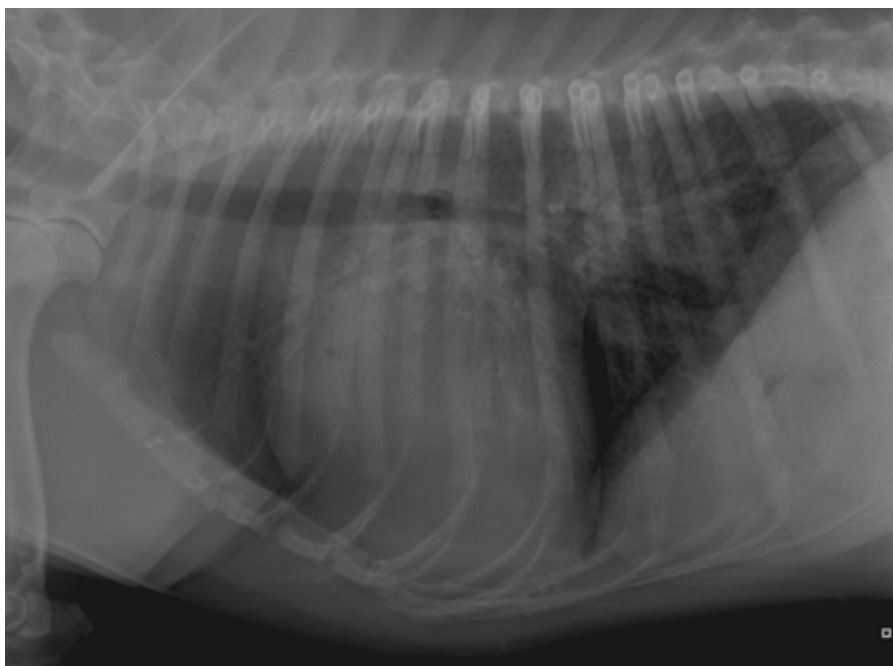
Hos CKCS anses sygdommen for at være erhvervet, men der er tillige påvist en genetisk faktor. Markante forskelle findes dog mellem de to racers hjertesygdom. Hos CKCS ses en stærk aldersrelation med en forekomst af MMVD på ca. 50 % hos de 6-7 årige, mens næsten alle over 10 år er afficerede. Desuden er forandringerne oftest karakteriseret ved en samtidig mitralprolaps, hvilket er et usædvanligt fund hos BT. Hos BT udvikles der sædvanligvis varierende grader af mitralstenose (MS). BT har endvidere omfattende arteriosklerose og varierende grader af inflammation i myokardiet – især i forbindelse med højgradige forandringer.

MD ses ofte sammen med polycystisk nyresygdom (PKD), som nedarves autosomal dominant. Derudover forekommer aortastenose (AS) hyppigt samtidigt med MD hos BT. Hos danske BT med MD ses en forekomst af mild AS på ca.



Et portræt af den vitalitet, der kendetegner den livsglade og kraftfulde raske Bull Terrier. Brug af foto med tilladelse af Alice van Kempfen.

Figur 1. Laterolateralt røntgenbillede af thoraks af Bull Terrier, han, 1 år, med mitraldysplasi. Der ses forstørret venstre atrium og ventrikel. VHS > 13 (normalt < 10). Pulmonært ødem ses især hilært og dorsocaudalt.



80 %. Endelig er trikuspidal- og pulmonalinsufficiens rapporteret hos BT.

Den udbredte affektion af hjerteklapper, arteriosklerose og inflammation i myokardiet samt påvirkningen af nyre rejser mistanken om, at MD hos BT kunne være en del af en systemisk lidelse. Mukopolysakkaridose (MPS) hos mennesker er en gruppe sygdomme karakteriseret ved multipel organaffektion. De histopatologiske fund ved MPS skyldes øget nedbrydning af kollagen og ophobning af delvist nedbrudte mukopolysakkarider forårsaget af en genfejl i lysozymproduktionen. Hunde benyttes som eksperimentielle modeller for MPS, men MPS findes også naturligt i forskellige varianter hos racer som f.eks. Labrador, Ruhåret gravhund, Schipperke og Schæferhund.

VOLUMEN- OG TRYKOVERBELASTNING

Forandringerne i hjertet forekommer med varierende sværhedsgrader. Typisk ses i svære tilfælde, at både mitralklap- pen og chordae tendinae er fortykkede og fusionerede, resulterende i reduceret diastolisk mobilitet af mitralklap- pen. Papillærmuskler kan også være involverede. Komplikationer til moderate-svære forandringer er mitralinsufficiens og -stenose.

De hæmodynamiske konsekvenser er en kombination af henholdsvis systolisk volumenoverbelastning og diastolisk trykoverbelastning af venstre atrium.

Den kroniske overbelastning fører initialt til hypertrofi af venstre atrium og senere i forløbet ses remodellering af venstre ventrikel. De ændrede tryk- og flowforhold i venstre hjertehalvdel fører dernæst til en gradvis fibrosering af klapapparatet. Det komplekse samspil mellem remodellering, hæmodynamiske faktorer og neuroendokrin-aktivering kan ultimativt resultere i venstresidigt kongestivt hjertesvigt og rytmeforstyrrelser f.eks. atrieflimmer.

FOREKOMST AF MITRALDYSPLASI

Ved ultralydsundersøgelse af 41 BT i alderen 2-8 år i Danmark blev MD påvist hos 88 % (36/41). Ca. 40 % var 24-35 måneder. Ti procent af hundene havde symptomer; hoste, nedsat aktivitet og/eller synkoper, uden forudgående mistanke om hjertesygdom. Fem (12 %) hunde var fri for MD, 28 (68 %) havde milde forandringer, 7 (17 %) var af moderat grad og en hund (3 %) havde en svær grad af MD. Der er desuden registreret følgende forekomst af MD hos BT i andre lande: 33 % i UK og 39 % samt 93 % i Australien. MD var ikke associeret med alder, køn eller vægt.

KLINISK FORLØB

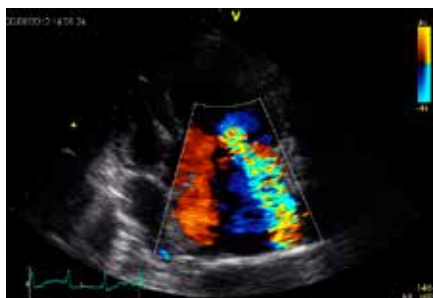
Sygdommen har sædvanligvis en asymptomatisk fase på flere år. I denne fase kan hjertemislyd være et tilfældigt fund ved vaccination eller anden



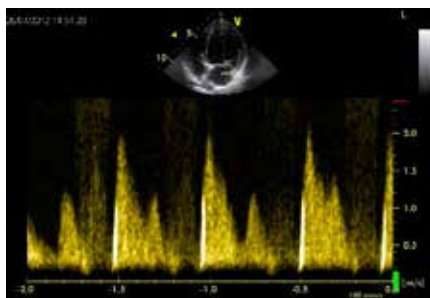
Figur 2. 2D-ekkokardiografisk billede (højre parasternalt længdesnit) af Bull Terrier tæve, 2 år, med mild/moderat remodellering af mitralklap- pen (hockeystavformet).

Aortastenose hos Bull Terrier i Danmark

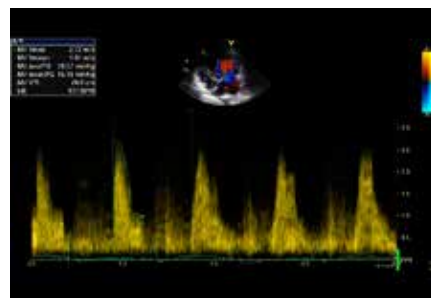
- Bull Terrier er prædisponeret for AS
- Forekomsten er ca. 80 %
- Stenosen skyldes oftest hypoplastisk annulus
- Diagnosen stilles ved ultralydsundersøgelse
- De fleste tilfælde er af mild grad og ikke behandlingskrævende
- Hovedparten (95 %) af BT med AS har samtidigt MD



Figur 3. Color-Doppler (venstre apikalt parasternalt 4-kammer snit) af Bull Terrier han, 1 år, med moderat mitralregurgitation.



Figur 4. Kontinuerlig Doppler (venstre apikal parasternalt 4-kammer snit) af Bull Terrier tæve, 2 år, med forøget inflows-hastighed (> 2 m/s) pga. mitralstenose (normalt < 1 m/s).



Figur 5. Triplex-skanning med kontinuerlig Doppler (venstre apikal parasternalt 4-kammer snit) af Bull Terrier han, 1 år, med svær mitralstenose. Ved måling af blodets mitral inflows-hastighed estimeres trykgradienten til 15 mmHg (normalt < 2 mmHg).

undersøgelse. Da BT kan være svære at auskultere pga. graden af sygdom, deres temperament og livlige adfærd overhøres milde-moderate systoliske og moderate-svære diastoliske mislyde ofte. Auskultation af 41 BT afslørede hjertemislyd (grad 2-3/6) hos 32 hunde. Ved ultralydsundersøgelse af de resterende 9 fik 6 stillet diagnosen MD i mild grad.

Hjertesvigt kan forekomme i alle aldre, men ses som regel hos de midaldrende og ældre hunde. Hjertesvigt manifesterer sig initialt ved motionsudløst dyspnø efterfulgt af hoste, træthed, motionsintolerance og synkope.

DIAGNOSE

Klinisk undersøgelse med auskultation, røntgen af thoraks og EKG kan anvendes til at diagnosticere hjertesygdom, men ekkokardiografi er guldstandard ved diagnosticeringen af MD hos hund.

På EKG'et ses i moderate til svære tilfælde en bred P-tak, høj R-tak og øget QRS-duration som tegn på et venstresidigt forstørrelsesmønster. Belastningsmønstre og supraventrikulære arytmier ses sædvanligvis kun i de sværeste tilfælde. På røntgen ses forandringer først relativt sent i forløbet med markant remodelering af venstre atrium og ventrikel. Ved udvikling af kongestivt hjertesvigt med pulmonært ødem er røntgen guldstandard (se figur 1).

MD kan klassificeres på baggrund af kliniske kriterier som eksempelvis opstillet af ISACHC¹⁾ eller ACVIM²⁾, eller på baggrund af ekkografiske kriterier inkluderende remodelering og hæmodynamiske parametre.

Den ekkokardiografiske undersøgelse inkluderer både konventionelle modaliteter som M-mode og 2-Dimensionel

(2D) skanning. Herved kan hjertets strukturelle og funktionelle forandringer visualiseres. Mitralklappen ses i svære tilfælde nodulært fortykket (flere mm), nærmest kølleformet (se figur 2). Chordae tendinae er ligeledes fortykkede, forkortede og eventuelt fusionerede og papillærmuskler kan være malpositionerede og forstørrede. Disse forandringer bidrager til en abnorm mobilitet af mitralklappen. De to flige af klappen kan tillige være delvist fusionerede.

Color-Doppler muliggør graduering af mitralinsufficiens, idet størrelsen af regurgitationen (jet i venstre atrium) kan visualiseres og estimeres (se figur 3). Ved kontinuerlig – eller pulset Doppler er det muligt at måle blodets flow over mitralostiet (se figur 4). Derved kan trykgradienten mellem venstre atrium og ventrikel estimeres, hvilket er et validt udtryk for stenosisens sværhedsgrad. Ved svære stenoser måles høje inflows-hastigheder over mitralklappen (se figur 5).

Venstre atries størrelse (maximal volumen) og funktion kan evalueres ved 2D biplane area-length-metoden. Størrelsesforholdet mellem venstre atrium og aorta evalueres (LA-Ao ratio). Atriets størrelse har afgørende betydning for, om der er risiko for hjertesvigt. Betingelserne for pulmonært ødem og arytmier opstår først, når atrium når sin maksimale ydeevne i volumen- og trykoverbelastningen. Atriet vokser ofte > 3 -5 gange normal størrelse før, at hunden udvikler kliniske symptomer. Markant forøget venstre ventrikelvolumen er sædvanligvis også et tegn på nært forestående hjertesvigt.

Det seneste fremskridt indenfor ultralyd er 3D- og 4D-imaging af hjertet. På Kardiologiklinikken, Universitetshospital for Familiedyr, KU, er målet, at 3D/4D

ultralyd på sigt skal bidrage til den eksisterende viden om MD og andre hjertelidelser hos hund og kat.

BEHANDLING MED DIURETIKA ER AFGØRENDE

De fleste hunde med MD har en ikke-behandlingskrævende hjertesygdom med minimal eller ingen remodelering. Hunde med mild til moderat MD bør reevalueres ved ultralydsscanning hvert år. Ved hjertesvigt er diuretika afgørende for kontrol af det pulmonære ødem og for hundens velbefindende samt prognosen. En kombination af forskellige typer diuretika kan være nødvendig – især ved tilfælde af svær MS. Et diuretikum som spironolakton menes at have en antifibroserende effekt. ACE-hæmmere kan ligeledes forsinke graden af remodelering og reducere salt- og vandretentionen ved hjertesvigt – ved svær MS kan vasodilatorer dog være kontraindiceret. Pimobendan har en kombineret effekt i form af afterload-reduktion og øget inotropi, men bør kun anvendes ved markant remodelering med systolisk dysfunktion. Betablokker (f.eks. atenolol) kan anvendes til trykreduktion. Takykardi f.eks. ved udvikling af atrieflimmer er meget skadelig og kan være akut årsag til udvikling af kongestivt hjertesvigt. Frekvensregulering er altafgørende i sådanne tilfælde. I disse tilfælde anvendes ofte digoxin kombineret med betablokker eller kalciumkanalblokker.

Kirurgisk korrektion af MD hos hund er pt. ikke aktuelt, selvom valvuloplastik udføres i UK, USA og Japan (se link efter artiklen).

Medicinsk behandling institueres for at øge livskvaliteten og overlevelsesraten. I tilfælde af hjertesvigt, hvor

behandling igangsættes tidligt i forløbet, er prognosen god for, at hunden bedres og får en god livskvalitet. Der er sandsynligvis fortsat risiko for arytmier og pludselig død i svære tilfælde. Ejere til hunde med MD bør instrueres i at monitorere hundens vejrtrækning, da stigning i vejrtrækningsfrekvens kan være første tegn på hjertesvigt eller på forværring af et hjertesvigt i behandling. Hunde i behandling bør revurderes ved ultralydsundersøgelse ca. en(-to) gang(-e) årligt afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.

SCREENINGSPROGRAM FOR AVLSDYR

Forekomsten af MD i den danske population af BT gør det særdeles relevant at øge fokus på sygdommen. Det anbefales således at etablere et screeningsprogram for BT for alle avlsdyr. Screeningsprogrammer er komplekse at sammensætte og udføre, idet de ikke kan baseres på én test alene, men også bør bero på politiske, sundhedsrelevante og praktiske overvejelser. Det er derfor vigtigt, at programmet etableres i et tæt samarbejde med specialklubben.

Et samarbejde mellem Kardiologiklinikken på Universitetshospitalet for Fami-
liedyr, KU, og Dansk Terrier Klub kan skabe en vidensbank og være med til at danne basis for kommende forskningsprojekter for derigennem at bidrage til yderligere forståelse af sygdommen samt reducere forekomsten af hjertesvigt BT. Samarbejdet er opstartet primo 2015. Se nedenstående link for yderligere oplysninger.

<http://www.kardiologi.ku.dk/dyreejere/bull-terrier/>

http://www.cavalierhealth.org/mitral_valve_disease.htm#Symptoms

NOTER

- 1) International Small Animal Cardiac Health Council
- 2) American College of Veterinary Internal Medicine

Tak til dyrlægerne Kit Nørringgaard, Rikke Nyeman Hansen og Lisbeth Steenberg Larsen for arbejdet med Bull Terrierne i forbindelse med udarbejdelsen af veterinære specialeprojekter.

FORKORTELSER

ACE	Angiotensin Converting Enzym
AS	Aortastenose
BT	Bull Terrier
CDVD	Kronisk degenerativ mitralklapsygdom
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
MD	Mitraldysplasi
MMVD	Myxomatøs mitralklapsygdom
MPS	Mukopolysakkaridose
MR	Mitralregurgitation
MS	Mitralstenose
PKD	Polycystisk nyresygdom

LITTERATURLISTE

1. Bigg PW, Baldo G, Sleeper MM, O'Donnell PA, Bai H, Rokkam VRP, Liu Y, Wu S, Giugliani R, Casal ML, Haskins ME, Ponder KP (2013) Pathogenesis of mitral valve disease in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Molecular Genetics and Metabolism* 110, 319-328.
2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R (2011) Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34, 1183-1197.
3. Chetboul V & Tissier R (2012) Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14, 127-148.
4. Fox PR (2012) Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 14 (1), 103-126.
5. Hansen RN & Larsen LS (2011) Mitral valve disease and aortic stenosis in English Bull Terriers in Denmark. Master's thesis.
6. Haskins ME (2007) Animal models for mucopolysaccharidosis and their clinical relevans. *Acta Pædiatrica* 96, 56-62.
7. Lehmkuhl LB, Ware WA, Bonagura JD (1994) Mitral stenosis in 15 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8 (1), 2-17.
8. Madsen MB, Olsen LH, Hægström J, Höglund K, Ljungvall I, Falk T, Wess G, Stephenson H, McEwan JD, Chetboul V, Gouni V, Proschowsky HF, Cirera S, Karlshov-Mortensen P, Fredholm M (2011) Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Heredity* 102(S1), 62-67.
9. Malik R & Church DB (1988) Congenital mitral insufficiency in Bull Terriers. *Journal of Small Animal Practice* 29, 549-557.
10. McEwan JD (1995) Mitral Dysplasia in Bull Terrier. *Veterinary Annual* 35, 130-146.
11. Nelson RW & Couto CG (1998) Acquired valvular and endocardial diseases. In: *Small Animal Internal Medicine*. 2nd edn. Mosby, 133-144.
12. Nørringgaard K (2011) Usefulness of pro-ANP as a biomarker of mitral valve disease in English Bull Terriers. Master's thesis.
13. O'Leary CA, MacKay BM, Taplin RH, Atwell RB (2005) Auscultation and echocardiographic findings in Bull Terrier with and without polycystic kidney disease. *Australian Veterinary Journal* 83 (5), 270-275.
14. O'Leary CA & Wilkie I (2009). Cardiac valvular and vascular disease in Bull Terriers. *Veterinary Pathology* 46, 1149-1155.
15. Pedersen HD & Hægström J (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovascular Research* 47, 234-243.
16. Uechi M, Mizukoshi T, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Ebisawa T, Takeuchi J, Sawada T, Uchida S, Shinoda A, Kasuya A, Endo M, Nishida M, Kono S, Fujiwara M, Nakamura T (2012) Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006-2009). *Journal of American Veterinary Medical Association* 240 (10), 1194-1201.