

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) hos katt- vad vet vi idag?

Av Torkel Falk

Det är intressant att se att fördelningen av hjärtsjukdomar är så olika hos människa, hund och katt. Hos människa dominerar atheroscleros i de stora kranskärlen som vanligaste orsak till hjärtsjukdom, hos hund klaffproblem och hos katt kardiomyopati vilket ordagrant betyder hjärtmuskelsjukdom. Över 80 % av alla hjärtsjukdomar hos katt utgörs av kardiomyopati.

Kardiomyopati hos katt delas in i tre former. *Dilaterad kardiomyopati (DCM)* innebär att hjärtat förstöras samt att hjärtmuskeln är försvagad och hjärtats slagkraft är nedsatt. I slutet av 80-talet uppdagades att denna sjukdom kan bero på brist på aminosyran (aminosyror bygger upp proteiner, äggviteämnen) taurin som katter behöver i kosten, men inte tex hundar eller människor. Efter det började all kattmat kompletteras (berikas) med taurin, och problemet med taurinorsakad DCM minskade snabbt, även om det troligen aldrig varit vanligt i Sverige. Idag är den allra största delen DCM vi ser idiopatisk, vilket är det vetenskapliga ordet för att vi inte har en aning om orsaken. DCM-fallen utgör kanske 10 % av alla kardiomyopatifall hos katt, det rapporteras dock vara vanligare hos vissa raser som tex Burma.

Restriktiv kardiomyopati (RCM) innebär att hjärtmuskulväggen är stelare än normalt vilket också orsakar en försämring av pumpförmågan, ffa genom att hjärtat inte kan fylla på blod ordentligt. Denna stelhet orsakas till största delen av att bindväv inlagras i hjärtmuskeln, sk fibros. Man skiljer på en subendokardiell form av sjukdomen där bindväven sitter just under muskelytan på hjärtats insida, och myokardiell form där bindväven är diffust utbredd i hjärtmuskeln. Orsaken till RCM är också okänd. Det har spekulerats i att vissa virusinfektioner kan orsaka bindvävsinlagringen. En annan teori är att RCM skulle vara en otypisk form av HCM (sk fenotypisk variation, se senare). RCM är marginellt vanligare än DCM, det anges att upp emot 20% av kardiomyopatifall på katt är RCM.

Den dominerande formen av kardiomyopati är dock *Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)*. Denna sjukdom innebär i sin klassiska form att hjärtmuskulcellerna förtjockas eller hypertrofieras och därmed blir hela hjärtmuskeln förtjockad. Själva förtjockningen kan dock vara olika uttalad och dessutom ibland mer uttalad i vissa delar av hjärtat (sk excentrisk HCM). Det som egentligen är ännu mer typiskt för sjukdomen är att hjärtmuskulcellerna anläggs i oordning. Detta kallas myocardiell fiber disarray och kan bara ses vid mikroskopisk undersökning av hjärtmuskeln. Detta är en förklaring till att det kan finnas fall av HCM där hjärtats tjocklek bedömts normal på tex ultraljud och man ändå diagnostiserat katten med HCM på en obduktion. Andra drag som ses vid HCM är också bindvävsinlagring (dock som regel mindre än vid RCM) samt förtjockning av de små kärlen i hjärtat, sk arterioskleros.

Att HCM är en genetisk sjukdom har man länge känt till hos människor, och även misstänkt på katt, eftersom sjukdomen är påfallande likartad vad avser de patologiska fynden. I slutet på 90-talet publicerades också de första studierna som kunde påvisa en arvgång på katt. Dessa studier genomfördes främst på en koloni av maine coon-katter i USA. Det har varit både positivt och negativt för den rasen. Positivt eftersom sjukdomen är bäst kartlagd hos maine coon, negativt eftersom vissa uppfattar det som att den rasen är mycket mer drabbad. Det stämmer dåligt. Ganska stora studier har visat att hos de allra flesta raser är incidensen eller förekomsten av HCM mycket likartad. Ungefär 70% av alla hjärtsjuka katter har HCM och runt 5 % av alla katter får sjukdomen. Siffrorna är mycket likartade för tex maine coon och vanlig europeisk korthårskatt.

Arvs gången verkar vara dominant, vilket innebär att en förälder måste ha anlaget och ger det vidare till 50% av avkomman. En gen är faktiskt en sak som i högsta grad existerar. Den utgör egentligen en liten bit DNA inne i cellkärnan. På denna DNA-bit sätter sig något som kallas mRNA och kopierar genen. mRNA går sen ut i cellen och ger upphov till produktion av ett protein, äggviteämne. Detta protein kan vara ett strukturprotein som bygger upp vävnad. Om denna gen är defekt, som vid HCM, kan det resultera i att kroppen ser proteinet som defekt, och ett nytt protein produceras. Det anses vara bakgrunden till förtjockningen och oordningen som ses i hjärtmuskeln vid HCM. Defekta strukturproteingener ger därför som regel en dominant arvs gång, alla individer som har genen, har HCM. Vid en recessiv arvs gång kodar genen som regel för produktionen av ett enzym, som sätter igång en annan reaktion i cellen. Då krävs dubbel uppsättning av genen för att ge sjukdom, alltså från både mamman och pappan.

Alltså borde det vara enkelt att bekämpa sjukdomen. Påvisa den bara hos föräldrarna, ta dem ur avel, och avla bara på friska djur så är problemet löst. Men riktigt så enkelt är det nu inte, tyvärr. Det första problemet är att genen har olika *expressivitet*. Det innebär att genen uttrycker sjukdom i olika grad hos olika individer, och vissa individer som har genen kanske inte uttrycker sjukdomen alls. Det är påtagligt att sjukdomens utseende kan variera påtagligt från katt till katt. Detta kallas fenotypisk variation (fenotypen är hur individen blir genotypen vilken genuppsättning den har). Det andra problemet är att ingen riktigt vet ännu om det bara är EN gen som orsakar HCM. Hos människor har man identifierat nära 200 genmutationer (förändrade gener) som är inblandade i uppkomsten av HCM. Troligen kan också flera olika gener samverka till att ge en viss fenotyp. Ytterligare ett problem som finns i avelsprogrammen är att det tar tid för sjukdomen att utvecklas. Om vi går tillbaka till maine coon vet vi att de flesta utvecklar sjukdomen mellan ett och fyra års ålder. Det finns enstaka observationer av katter som varit normala upp till fyra års ålder och senare i livet utvecklat en hypertrofi som gått över gränsen för det normala. Frågan är

hur man ska se på dessa katter, och på sk fall av åldersHCM, alltså katter som utvecklar HCM sent i livet. Oftast vet man inte hur dessa katter sett ut som unga, och det finns andra sjukdomar som kan ge upphov till hypertrofi, alltså förtjockning av hjärtmuskeln. Exempel på sådana sjukdomar är sköldkörtelöverfunktion (hyperthyreoidism) och högt blodtryck, problem som inte är ovanliga hos gamla katter.

Det är alltså en stor variation i hur sjukdomen yttrar sig hos olika individer. Det finns beskrivet hos människor att atypiska varianter av HCM, som inte förlöper med påtaglig hypertrofi, kan ha en större risk för plötsliga dödsfall än "typisk" HCM, och det kanske kan vara fallet även på katt. Det finns rapporter om katter som friförklarats på ultraljud och sedan dött kort tid senare. Plötslig död är ett av symtomen på HCM både på katt och människa. Hos dessa individer har ibland noterats en ökad förekomst av infarkter. HCM på katt utmärks förutom av hypertrofi och fiber disarray även av arterioskleros eller kärlförträngningar. Denna arterioskleros liknar inte alls den man ser vanligast hos människa, med förfettnings av de stora kranskärlen, utan hos katter (och människor) med HCM förträngs de små kärlen ute i hjärtmuskeln, de sk intramurala hjärtmuskelskärlen. Detta kan ge upphov till små infarkter och troligtvis, om man har otur, orsaka rytmrubbningar som orsakar plötsliga dödsfall. Det är inte helt bevisat men en intressant teori. Katter med HCM har också en ökad risk att dö i narkos, som man kan se som ett specialfall av plötslig död. Troligtvis är HCM den överlägset vanligaste orsaken till narkosdöd hos katt, men det är lyckligtvis ändå ovanligt rent generellt. Problemet är att HCM kan vara mycket svårt att upptäcka hos dessa individer, och det är knappast kostnadseffektivt att undersöka alla katter som ska sövas med ultraljud. På människa finns även beskrivet fall av HCM som med tiden utvecklar förstorat hjärta med sämre kontraktionskraft, och alltså liknar dilaterad kardiomyopati. Dessutom finns det teorier som tidigare nämnts om att RCM med den ökade mängden bindväv i hjärtmuskeln i många fall är en ovanligare fenotypisk variation av HCM. Alltså kan vi inte säkert säga att inte RCM, HCM och DCM har en gemensam bakgrund, samtidigt som vi inte vet hur många genmutationer som är inblandade i dessa sjukdomar, och om vissa inte har genetisk bakgrund alls...

För att slippa ifrån all denna fenotypiska variation vore det förstås elegant att kunna ha ett gentest som istället påvisar sjukdomsgenen. Precis detta har hänt med sk PKD, alltså polycystic kidney disease hos perserkatter. För tio år sedan scannades den sjukdomen bara med ultraljud. Det fungerade hyfsat, men vi hade vissa problem, för det första utvecklade vissa sjukdomen sent så att vi missade den på unga katter, för det andra var det ibland svårt att upptäcka små förändringar på vissa fenotypiska varianter. Ändå lyckades vi med scannningar att väsentligt reducera förekomsten av sjukdomen. Det beror också på att sjukdomen har en enkel, dominant arvsgång och ganska liten variation i expressiviteten. Det var förutsägbart, hittade vi sjuka katter hittade vi i de allra flesta fall även förändringar hos någon av föräldrarna. För ca 5 år sedan utvecklades ett gentest för PKD, och det har visat sig ha stor säkerhet. Nu kunde man i stället för ultraljud ta ett enkelt gentest som inte kräver speciell utrustning eller kunskap för att utföra, och som dessutom är lika säkert hos äldre och yngre individer. Därför var förhoppningarna stora när ett gentest för HCM utvecklades. Forskare hittade en mutation, en förändring i arvsmassan, hos en gen som kallas myosin-binding protein C hos katter med HCM. De resultat som hittills kommit fram av denna test har dock inte varit alls lika klara som i fallet med PKD. Det verkar som att ungefär 30% av alla maine coon katter har denna gen. Eftersom förekomsten av HCM hos rasen bara är 5-10% undrar man varför så många katter med genen inte visar sjukdom. Det kan förklaras av ev ofullständig expressivitet hos genen eller av att flera gener är inblandade. Om man vänder på det har det också visat sig att av katter som har konstaterad HCM på ultraljud har bara 50% denna gen. Det betyder att genen säkert har betydelse (annars skulle ju betydligt färre HCM-katter ha genen, sådär en 5-10 %) men att den knappast är ensam orsak till HCM (då borde 100% ha den). Alltså är gentesten mycket svag för att ställa *diagnosen* HCM, den har en sk sensitivitet på 50 % (upptäcker 50% av fallen) och det är samma sensitivitet som man har om man kastar tärning eller plockar bort kronblad på en blomma ("älskar, älskar inte, ja ni vet..."). De rekommendationer som Maine Coone-katten har lämnat nu är att de uppmanar uppfödare att göra gentesten, för att få vidare statistiskt underlag, men att tolka den försiktigt i avelsarbetet. Man avråder INTE helt från avel på katter med enkel genuppsättning, då man är rädd att utesluta för många ur avel, utan bara från katter med dubbel genuppsättning, sk homozygoter (vilket är mycket få). Man rekommenderar inte att basera avelsbeslut alls på gentester i andra raser då man helt saknar kunskap om genens betydelse här, och man avråder definitivt att göra gentester för avelsbeslut i stället för ultraljudsundersökningar.

Det är med HCM som med det mesta i livet, ju mer man lär sig om det, ju mer upptäcker man hur ofullständig vår kunskap är. Dock pågår mycket mer forskning om sjukdomen än någonsin förut (för bara 30 år sedan visste man inte att sjukdomen fanns), och jag är helt säker på att vi kommer få allt bättre underlag för avelsrekommendationer ju mer vi lär oss om HCM.

Torkel Falk, leg vet, fil dr, specialist kardiologi (hjärtsjukdomar) hund o katt.