

Hypertrofisk Kardiomyopati

hos Maine Coon kat i Danmark
*Anvendelighed af Troponinmåling
og Ekkokardiografi ved screening*

*Af: Dyrlæge Pia Cecilie Ammitzbøll
Andersen, Lektor, dyrlæge, ph.d.
Jørgen Koch, Institut for Mindre
husdyrs Sygdomme og Lektor, dyr-
læge, ph.d. Páll S. Leifsson Institut
for Veterinær Patobiologi.*

Hypertrofisk Kardiomyopati (HCM) er den hyppigste primære hjertelidelse hos kat. HCM er defineret som en hypertrofieret, ikke-dilateret venstre ventrikel, hvor hypertrofien ikke er forårsaget af anden systemisk eller medfødt lidelse. HCM diagnosticeres med stor variation i de fænotypiske forandringer. Hypertrofien kan være udbredt i hele venstre ventrikel eller være lokaliseret til et enkelt segment i hjertet f.eks. papillarmuskel eller septum. Sygdommen ses hos begge køn, men er hyppigst beskrevet hos unge til middelaldrende hankatte af forskellige racer, som f.eks. Maine Coon, Perser, Norsk Skovkat, Ragdolls, Cornish Rex og europæisk korthårs kat.

HCM kan resultere i kongestivt hjertesvigt, tromboembolisme, synkope og pludselig død. Ved mild form af HCM kan katten være asymptomatisk i årevis. Eventuelt erkendes lidelsen i denne fase ved påvisning af auskultatorisk mislyd, galoprytme, arytmi eller kardiomegali. Subtile kliniske tegn på HCM er anorexi,

vægttab og generel nedstemthed. De kliniske tegn associeret med HCM opstår hovedsageligt som følge af hjertets nedsatte diastoliske funktion med udvikling af kongestivt hjertesvigt. Evnen til afslapning i diastole påvirkes negativt af ændringer i muskelfibrenes indbyrdes forhold, interstitiel fibrosering samt hypertrofi af myokardiet.

Hos en del katte med HCM forekommer tillige systolisk anterior bevægelse af den anterior mitralklapflig (SAM). I en ekkokardiografisk undersøgelse omfattende 46 HCM-diagnosticerede Maine Coon katte påvistes SAM hos 67%. Alene eller i kombination med hypertrofi af den basale del af det interventrikulære septum kan SAM medføre en delvis obstruktion af venstre ventrikels udløbsdel og resultere i en dynamisk aortastenose.

De hyppigst forekommende histologiske forandringer ved HCM er desorganisering og hypertrofi af myofibre, interstitiel fibrosering og nekrose samt abnormt fortykkede intramurale arterier.

Prognosen afhænger af sværhedsgraden af det kliniske billede. Enkelte katte kan forventes at forblive symptomfrie og have en normal levetid. De fleste katte vil dog udvikle behandlingskrævende hjertesvigt eller pludselig død uden forudgående symptomer.

Ekkokardiografi betragtes i dag som guldstandard til diagnosticering af

HCM. Diagnosen stilles, hvis det interventrikulære septum og/eller venstre ventrikels frivæg overstiger 0,6 cm målt i diastole. Som støttekriterier til diagnosen anvendes forstørrede papillarmuskler og en ratio mellem venstre atrie og aorta på over 1,5. Prognostisk ses sammenhæng mellem denne ratio og overlevelsesperiode. Jo større atrie jo kortere overlevelsesperiode.

Humant anvendes proteinet cardiac troponin I (cTnI) som biokemisk markør for myokardiecelledød. Veterinære studier indikere, at samme protein kan anvendes som tidlig markør for HCM hos kat.

Hos Maine Coon er lidelsens arvegang sandsynliggjort til at være autosomal dominant med 100% penetrans. Dette kan resultere i stor udbredelse af HCM hos Maine Coon racen, hvis hjertesygge katte anvendes i avlen. Formålet med dette studie er at undersøge udbredelsen af HCM hos Maine Coon i Danmark samt etablere retningslinjer og procedurer for screening af HCM. Desuden undersøges hvorvidt proteinet cardiac troponin I kan anvendes som tidlig markør for lidelsen.

Materialer og Metoder

Patientmateriale

I studiet indgik 83 Maine Coon katte i alderen 1-6 år (33 hankatte, 50 hunkatte). Katte blev rekrutteret gennem ejere/opdrættere, der henvendte sig til Hospital for Mindre Husdyr med henblik på deltagelse i projektet. Indgangskriterium var kat

af racen Maine Coon ≥ 1 år. Eksklusionskriterium var anden kendt hjertelidelse eller systemisk lidelse, der kunne resultere i hjertesygdom. Derudover udførtes makroskopisk og histopatologisk undersøgelse af hjerter fra to Maine Coon indleveret til post mortem diagnostik efter pludselig dødsfald uden forudgående symptomer.

Spørgeskema og journal

Journalen omfattende oplysninger om køn, vægt, alder, afstamning samt angivelse af eventuelle familiære relationer til HCM-diagnosticerede dyr.

Derudover omfattede journalen oplysninger om tidligere eller nuværende lidelser samt eventuel medicinsk behandling af disse.

Klinisk undersøgelse

Alle katte fik foretaget en regelret klinisk undersøgelse med fokus på de vitale kliniske tegn ved hjertelidelse.

Blodprøveudtagning og analyse

Blodprøver blev udtaget i v. jugularis i serumrør. Efterfølgende blev blodet centrifugeret og serum blev opbevaret ved -80 grader celcius.

Måling af cardiac troponin I blev foretaget på en Immulite Analyzer[®], Diagnostic Products Corporation (DPC). Analysen blev udført på Centrallaboratoriet, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole.

Elektrokardiografisk undersøgelse

Undersøgelsen blev udført på stående, ikke-sederet kat med tre standard ekstremitets-afledninger ved hjælp af en Schiller AT 4 og

efterfølgende analyseret for arythmi og forskellige hjerteblok samt for størrelses- eller belastningsmønstre. *Ekkokardiografisk undersøgelse* Alle katte fik foretaget en ekkokardiografisk undersøgelse uden sedation. Undersøgelsen blev foretaget ved hjælp af en Acuson Sequoia 512 med en 7 MHz elektronisk sektortransducer. Kattene blev placeret i højre sideleje og transduceren placeret i højre parasternale vindue mellem fjerde og femte intercostalrum. Med transduceren i denne position blev todimensionelle (2D) længde- og

kortaksesnit fremstillet. Med udgangspunkt i 2D fremstillingen blev m-mode (motion-mode) på mitralklap-niveau og papillarmuskel-niveau fremstillet. Trykgradienten over mitralklappen, venstre ventrikels udløbsdel og pulmonalearterie blev estimeret med Doppler ekkokardiografi. Farve-Doppler blev anvendt med henblik på at erkende anden medfødt/erhvervet hjertelidelse samt på venstre ventrikels udløbsdel og mitralklap området med henblik på sequelae til HCM.

Tabel 1: Måleresultater for 9 katte med interventrikulært septum og/eller venstre ventrikels frivæg på $\geq 0,6$ cm målt i diastole. Mørk baggrund er kat med kliniske tegn på hjertesvigt. Udover de i tabellen angivne resultater findes syv katte med subjektiv vurderet forstørret papillarmuskler, men med normal væg- og septumtykkelse.

Kat Nr.	IVSd (cm)	LVFWd (cm)	[cTnI] ng/L
57	0,71	1,04	0,50
83	0,69	0,73	3,6
37	0,50	0,60	0,32
19	0,60	0,50	<0,2
30	0,38	0,67	<0,2
33	0,40	0,66	<0,2
36	0,67	0,36	<0,2
39	0,75	0,50	<0,2
76	0,62	0,26	<0,2

IVSd: interventrikulært septum målt i diastole, **LVFWd:** venstre ventrikels frivæg målt i diastole, **[cTnI]:** koncentration af cardiac troponin I.

Resultater

To katte (nr. 83 og nr. 57) (Tabel 1) har interventrikulært septum og/eller venstre ventrikels frivæg på $\geq 0,6$ cm målt i diastole og udviser på undersøgelsestidspunktet kliniske tegn på hjertesvigt i form af dyspnø,

dæmpede auskultationsfund og generel nedstemthed. Røntgenundersøgelse af kat nr. 83 viser forandringer foreneligt med kongestivt svigt og forstørret venstre atrie. Forhøjet værdi af cardiac troponin I kan erkendes hos begge HCM-af

ficerede katte med værdier på henholdsvis 0,5 ng/ml. og 3,6 ng/ml. Normalværdien hos kat ved anvendelse af denne testmetode er ansat til laveste målbare værdi for testen: <0,2 ng/ml. De to klinisk syge katte har begge normale EKG-fund.

Ved ekkokardiografisk undersøgelse af kat nr. 57 kan yderligere påvises systolisk anterior bevægelse af mitralklap (dynamisk aortastenose) og regurgitation af blod til venstre atrie. Denne kat har en grad IV/VI systolisk mislyd ved auskultation.

Yderligere syv katte har på undersøgelsestidspunktet interventrikulært septum og/eller venstre ventrikels frivæg på $\geq 0,6$ cm målt i diastole. En af disse katte (nr. 37) har en forhøjet cardiac troponin I værdi på 0,32 ng/ml. Katten udviser på undersøgelsestidspunktet ingen kliniske tegn, og der kan ikke påvises EKG-forandringer. Ud over fortykket interventrikulært septum på 0,6 cm har denne kat, subjektivt vurderet, let forstørrelse af papillar-muskler.

Resten af gruppen med hypertrofi af hjertemuskulaturen har ikke-målelige værdier af cardiac troponin I, ingen elektrokardiografiske eller auskultatoriske forandringer og udviser på undersøgelsestidspunktet ingen kliniske tegn på hjertelidelse. Denne gruppe er dog, på grund af hypertrofien af hjertemusklen, anset for at være i risikogruppe for udvikling af HCM og er anbefalet en efterfølgende kontrolundersøgelse før anvendelse i avl.

Af de resterende 74 Maine Coon

viser syv katte, subjektiv vurderet, tegn på forstørrelse af papillarmuskler. Alle syv katte har septum- og vægtykkelse inden for normalområdet og ingen får bemærkninger ved den kliniske undersøgelse eller viser tegn på arytmier eller forstørrelsesmønstre på EKG. Denne gruppe anses for at være en diagnostisk "gråzone" og er ligeledes anbefalet kontrolundersøgelse inden avl. Tilbage melding fra ejer om en af disse katte giver oplysninger om pludselig død seks dage efter undersøgelsesdagen. Katten var en 1½ år gammel hankat og viste ingen kliniske symptomer forud for dødsfaldet. Den sidste gruppe (67 katte) har alle ekkokardiografiske og elektrokardiografiske værdier inden for normale referenceområde. Blandt katte med septum- og/eller vægtykkelse $\geq 0,6$ cm målt i diastole er gennemsnitlig tykkelse på septum 0,36 cm og kun én kat har en værdi højere end 0,5 cm (kat nr. 49: 0,52 cm). Gennemsnitlig tykkelse på venstre ventrikelvæg er 0,45 cm, og her er ni værdier over 0,5 cm, dog ingen højere end 0,55 cm.

Ved undersøgelse af to indleverede hjerter findes makroskopisk forøget hjertevægt på henholdsvis 21,6 g og 32,3 g (normal < 20 g). Hos begge katte findes desuden hypertrofi af septum og frivæg med tykkelser på henholdsvis 9 mm og 10 mm for septum og 9 mm og 11 mm for venstre ventrikels frivæg. Normalværdier er i to undersøgelser angivet til 5,0+/-0,2 mm og 5,9+/-0,8 mm for

interventrikulært septum og $6,0 \pm 0,3$ mm og $5,9 \pm 0,7$ mm for ventre ventrikels frivæg.

Histologisk kan ikke konstateres desorganisering af myofibre og kun meget få områder med interstitiel fibrosering. Hos begge katte kan erkendes enkelte intramurale arterier med fortykket karvæg og formindsket lumen.

Diskussion

Hypertrofisk kardiomyopati er en kompleks lidelse med stor klinisk heterogenitet. På grund af lidelsens generelt dårlige prognose og arvelige aspekter er den af stor betydning for både katteejere og opdrættere samt for hele Maine Coon populationen.

Dette studie er ikke et egentligt prævalensstudie, idet ejere, der selv henvender sig med henblik på screening for HCM må forventes at repræsentere en speciel gruppe af ejere og dermed en stor risiko for selektion i Maine Coon populationen. Alle ejere, de kliniske syge katte undtaget, forventede et negativt screeningsfund inden undersøgelsens start. På den baggrund er et øjebliksbillede med to katte med klinisk HCM (2,4%) og 14 katte (16,8%) i en "diagnostisk gråzone" katte et bekymrende fund, der kan repræsentere et alvorligt klinisk- og avlsproblem hos Maine Coon i Danmark.

Ekkokardiografi er en yderst velegnet undersøgelsesmetode til påvisning af hjertehypertrofi. Metodens egenskaber til vurdering af lidelsens rumlige og dynamiske forhold gør den uovertruffen i klinisk praksis.

Anvendeligheden af metoden som screeningsværktøj ved HCM afhænger dog i stor udstrækning af operatørens erfaring og sygdommens udviklingsstadium.

Muligheden for anvendelse af den forholdsvis simple test for måling af cardiac troponin I som tidlig markør for HCM er derfor interessant, idet testen vil kunne udføres af alle uanset erfaringsniveau. To tidligere studier har vist en mulig anvendelighed af cardiac troponin I ved HCM hos kat. Under udførelsen af disse studier blev der anvendt forskellige analysemetoder, men metoderne er samlet og der er konstateret klinisk acceptable overensstemmelse mellem resultaterne. Derudover er analysemetoderne valideret til brug hos kat, hvilket også gør sig gældende for metoden anvendt i dette studie.

De to katte, der i dette arbejde, udviste kliniske tegn på hjertesvigt på undersøgelsestidspunktet, havde begge en forhøjet værdi af cardiac troponin I og en enkelt kat uden kliniske tegn havde en let forhøjet værdi. Andre seks katte placeret i diagnostisk risikogruppe med interventrikulært septum og/eller venstre ventrikels frivæg på $\geq 0,6$ cm målt i diastole og syv katte med subjektiv vurderet forstørret papillarmuskler havde alle normale værdier af cardiac troponin I. Dette understøtter ikke umiddelbart anvendelsen af cardiac troponin I som tidlig markør for HCM. Med reference til de tidligere undersøgelser, der har vist

en væsentligt bedre sensitivitet og specificitet for testmetoden, bør muligheden dog ikke afvises, før mere omfattende follow-up studier er udført. Kittleson rapportere ligeledes i 2004 om manglende sensitivitet ved anvendelse af cardiac troponin I ved tidlig diagnostik af HCM.

I avlssammenhæng er det særligt vigtigt at kunne stille en eksakt diagnose på grund af HCMs tilsyneladende dominante nedarvningsmønstre med 100% penetrans. Kittleson og medarbejdere's undersøgelse, der ligger til grund for vurderingen af arvelighed, er udført på en enkelt familie af Maine Coon katte. Ved humane former for HCM er der påvist forskellig sygdomsudvikling og prognose afhængigt af, hvilke gener, der er involveret. Visse mutationer giver mild grad af hypertrofi, men øget risiko for pludselig død i en ung alder. Andre typer af mutationer viser mere markant hypertrofi af hjertemuskulaturen, men bedre langtidsprognoser med henblik på overlevelse.

Med henvisning til disse humane studier, bør opfattelsen af sygdommens arvelige aspekter hos kat måske genovervejes. Hvis felin HCM ligner de humane former for HCM, kan spontant opståede tilfælde ses. Desuden kan familiære tilfælde med varierende penetrans og ekspressivitet ses. Derved kan sygdommen springe en generation over og det kliniske billede er mere komplekst. Det ovenfor beskrevne tilfælde af pludselig død seks dage efter konsta-

tering af ekkokardiografiske normale forhold i hjertet understøtter denne teori.

Da HCM overvejende nedarves dominant vil anvendelse af et screeningsprogram på avlsdyr sandsynligvis kunne føre til en væsentlig reduktion af afficerede katte i populationen. Det er dog ikke sandsynligt, at sygdommen kan elimineres fuldstændigt fra racen. Etablering af retningslinjer for et screeningsprogram for HCM bør ske i dialog med kattespecialklubben, opdrættere og dyrlæger. I tabel 2 er angivet forslag til kriterier i forbindelse med et screeningsprogram.

Ekkokardiografisk undersøgelse som ovenfor beskrevet bør i dag være hjørnestenen i programmet. Da det er en vigtig del af diagnostikkens pålidelighed bør undersøgelsen kun udføres af dyrlæger med dokumenteret kompetence/erfaring. Desuden bør de diagnostiske kriterier løbende vurderes på grund af den store variation i de morfologiske forandringer. Papillarmuskel-morfologi tillægges øget betydning i vurderingen af sygdomsudvikling, da der endnu ikke er etableret en objektiv, målbar vurdering af disse strukturer udgør dette f.eks. en fortsat diagnostisk usikkerhed.

Når kriterier for, hvornår et dyr udelukkes fra avl fastsættes, bør det gøres under hensyntagen til populationens størrelse. Hvis kriterierne sættes for restriktivt, risikere sunde dyr at blive udelukket fra avl. På grund af den reducerede gen-pool,

Tablet 2: Forslag til parametre og kriterier for udvikling af et screeningsprogram for Maine Coon avlskatte.

Parameter	Kriterium	Begrundelse/kommentar
Hvilke dyr	Minimum avlsdyr	Med henblik på undersøgelse af avlslinjen som helhed undersøges også gerne afkom, der ikke skal indgå i avl. Dette kan eventuelt undlades, når linjen har været HCM-fri i et par generationer.
Første undersøgelse	Tidligst ved 8-12 levemdr. Senest inden avl	Lidelsen kan hos de fleste HCM katte erkendes fra de er mellem otte og 24 mdr. gamle, men kan begynde i 3-års alderen eller senere. I en koloni af Maine Coon katte, der blev fulgt med ekkokardiografiske undersøgelser hver 4.-8. mdr. erkendtes hypertrofi for første gang hos enkelte afficerede så sent som i 7-års alderen (9). Jo yngre katten er ved første undersøgelse, jo større usikkerhed er der forbundet med et negativt fund.
Hyppighed	Årligt	En ekkokardiografisk undersøgelse kan give et øjebliksbillede af hjertestatus, men vil ikke kunne udelukke, at HCM kan opstå senere i kattens liv. Anvendes katten regelmæssigt til avl kan undersøgelsen gentages hvert år især i de første tre leveår. Ved længere tid (år) mellem ønskede drægtigheder undersøges som minimum for parning.
Sidste undersøgelse	Afslutning af avlsperiode	Enkelte tilfælde af HCM er diagnosticeret hos katte over syv år. Optimalt bør undersøgelserne fortsætte, mens katten er aktiv i avl, men hyppigheden hos katte over 3-4 år kan eventuelt sættes ned. Opstår hjertesygdom efter avlsperioden rapporteres tilfælde ligeledes centralt.
Ekkokardiografisk undersøgelse		Påvisning af koncentrisk hypertrofi med fortykket interventrikulært septum og/eller venstre ventrikels frivæg i diastole ($\geq 0,6$ cm) (12,25), asymmetriske forandringer af septum og papillarmuskler (~ 30% af syge katte), forstørret venstre atrium, normal til øget systolisk funktion, systolisk anterior bevægelse af mitrallig (SAM), tromber i venstre atrium og pleural/perikardiel effusion er fund, der er anvendelige ved diagnostik af asymptomatisk og symptomatisk HCM.
Organisation		Hjertescanningen bør foretages af dyrlæger med særlig interesse for kardiologi og adækvat udstyr. Der bør udfyldes en standard hjertetest for hver enkelt kat og undersøgelsesresultaterne kan f. eks. samles og vurderes centralt i specialklubbens sundhedsudvalg. Enkelte dyrlæger er allerede tilknyttet et international "HCM Health Programme" hos Maine Coon, for oplysning se http://www.pawpeds.com/healthprogrammes/vetlist.html . På samme side kan HCM-attest downloades.

og deraf følgende indavlshyppighed, er dette potentielt til større gene for racen end det faktum, at enkelte dyr med HCM erklæres fri og indgår i avlen. Derudover kan gode egenskaber som sunde nyrer, sunde hofter, godt temperament etc. mistes, hvis avlsprogrammet er for restriktivt og mange avlslinjer lukkes. På den baggrund bør udelukkelse fra avl ikke alene baseres på en enkelte forhøjet værdi, men bør være et helhedsbillede foretaget af en erfaren dyrlæge i dialog med specialklubben.

For at give opdrættere bedst muligt overblik over hvilke avlslinjer, der er undersøgt for HCM, bør alle testresultater være offentlig tilgængelige. Dette kan være i form af frivillig indberetninger fra opdrættere, men kan også iværksættes i form af krav om undersøgelse og indberetning, hvis afkommet fra avlsdyrene ønskes stambogsført. Bedst resultat vil sandsynligvis opnås ved den sidst skitserede mulighed, men dette kræver en bred opbakning fra specialklub og medlemmer.

I den asymptomatiske fase eller ved subtile forandringer, hvor katte pludselig dør uden forudgående symptomer kan post mortem diagnostik af pludselige dødsfald have en teoretisk berettigelse. I undersøgelser involverende post mortem diagnostik af HCM positive katte variere andelen af positive histologiske fund dog mellem 30 og 100 %. Dette vanskeliggør anvendelsen af et negativt post mortem fund som basis for "HCM-fri" erklæring af den

enkelte kat. Er alle de hyppigst forekommende histologiske forandringer tilstede kan de sandsynliggøres, at katten er HCM-afficeret med deraf følgende konsekvenser for avlslinjen. Hvis denne type af diagnostik skal inddrages i avlskriterierne bør metoden og dens anvendelse i DK dog undersøges nærmere.

Usikkerheden ved denne diagnostiske metode eksemplificeres af de to hjerter undersøgt i dette arbejde. Begge katte havde en anamnese og makroskopiske hjerteforandringer, der kunne indikere tilstedeværelse af HCM, men kun to af de tre histologiske forandringer var til stede og kun i let grad. HCM som dødsårsag hos de to katte er derfor en sandsynlig mulighed, men ikke endeligt verificeret. Det er dog velkendt i Maine Coon kredse i Danmark, at pludselig død er hyppigt forekommende i visse avlslinjer. Yderligere studier er dog nødvendige for at afdække sammenhængen mellem pludselig død og HCM hos Maine Coon.

Konklusion

Hypertrofisk kardiomyopati er på grund af dominant nedarvningsmønster et reelt problem hos danske Maine Coon katte.

For at reducere problemet bør et screeningsprogram for avlsdyr iværksættes.

Screeningsprogrammet skal være ensrettet og undersøgelserne udføres af erfarne personer.

Screeningsprogrammets hjørnesteen bør pt. være ekkokardiografi.

Screeningsresultater bør være offentligt tilgængelige, eventuelt som krav for stambogsføring af afkom. Anvendelsen af cardiac troponin I som tidlig markør for lidelsen kan ikke bekræftes af dette studie.

Perspektivering

Ud over at kunne bidrage til mindre hyppig forekomst af HCM i Maine Coon populationen og muliggøre tidlig terapi hos afficerede individer vil et systematisk screeningsprogram kunne give et større kendskab til lidelsens patogenese og muliggøre patofysiologiske-, genetiske-, diagnostiske- og terapeutiske studier.

HCM er en såkaldt "translational" model for human HCM og forskning i felin HCM kan få stor komparativ betydning i de kommende år. Sammenholdt med stambogsoplysninger vil et større kendskab til felin HCM ligeledes være af stor værdi for en bedre forståelse af lidelsen, dens arvelighed og udvikling over tid. Etablering af et nationalt og internationalt screenings- og avlsprogram er et vigtigt skridt i det fortsatte arbejde med HCM hos Maine Coon.

Kilde: Dansk Veterinær Tidsskrift, nr. 7, 1. april 2005, 88. årgang