

**Primär ciliär dyskinesi
som orsak till
kronisk lungsjukdom hos hund**

en litteraturstudie och fallpresentation

Linda Andersson

**Handledare: Åke Hedhammar
Inst. för kliniska vetenskaper, smådjur
Biträdande handledare: Birgitta Andrén
Inst. för kliniska vetenskaper, smådjur**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRKORTNINGAR	2
SAMMANFATTNING	3
SUMMARY	4
INLEDNING	5
Bakgrund och syfte	5
LITTERATURÖVERSIKT	6
Klinisk manifestation i respirationsorganen	10
Klinisk manifestation i övriga organ	12
Differentialdiagnoser till PCD	15
Diagnostik	20
Behandling	28
Prognos och långtidskonsekvenser	29
Förebyggande åtgärder	30
FALLPRESENTATION	31
Bakgrund	31
Fall A	31
Fall B	33
Fall C	34
Obduktionsresultat fall A, B och C	36
Undersökning med TEM	36
DISKUSSION	38
KONKLUSION OCH FÖRSLAG TILL UTREDNINGSGÅNG	42
TACK TILL:	44
LITTERATURFÖRTECKNING	45

FÖRKORTNINGAR

MCT	mucociliär transport
PCD	Primär ciliär dyskinesi
SCD	sekundär ciliär dyskinesi
TEM	transmissionselektronmikroskop
FNA	finnålsaspirat
NO	kväveoxid
SVA	Statens Veterinärmedicinska Anstalt
BAL	bronkoalveolärt lavage
Ig	immunoglobulin
SLU	Sveriges lantbruksuniversitet

SAMMANFATTNING

Primär ciliär dyskinesi (PCD) är en viktig men ovanlig orsak till kroniska luftvägsproblem hos unga hundar och beskrivs endast kortfattat i litteraturen. Syftet med arbetet är att studera och presentera internationellt publicerade artiklar om PCD hos hund, samt presentera tre misstänkta fall av PCD hos hund.

PCD finns beskriven hos många hundraser liksom hos människa. PCD orsakas hos hund och människa av medfödda genetiska defekter, vilka medför dyskinetiska cilier i respirationsorganen och i övriga cilierade organ. Hos de flesta fall av PCD hos hund, kan ultrastrukturella avvikelser påvisas i cilierna. I hälften av fallen, förekommer hos människa och troligen hos hund, samtidig situs inversus. Symptomen från respirationsorganen dominerar i regel. Till följd av dyskinetiska cilier i respirationsorganen, blir slemtransporten nedsatt. Slem ansamlas då och predisponerar för bakteriella infektioner och irreversibla förändringar som bronkiektasi. Hundar är ofta unga vid symptomdebut och uppvisar behandlingsresistenta övre och nedre luftvägsinfektioner. För definitiv diagnos krävs påvisande av strukturella avvikelser i cilierna, vilket kan göras med transmissionselektronmikroskop (TEM) och funktionella avvikelser, vilket kan studeras indirekt genom mätning av slemtransporten i luftvägarna med en gammakamera och radioaktiv substans. Det aktuella fallets karaktär och tillgänglig metodik avgör vilka tester och i vilken ordning de bör utföras. I vissa fall kan diagnosen ej ställas. Behandlingen av fall hos hund är symptomatisk och koncentreras på att underlätta slemtransport och förhindra infektioner. Prognosen är avvaktande hos hund men bättre ju tidigare diagnosen ställs. Långtidskonsekvenser av PCD inkluderar irreversibla förändringar i respirationsorganen liksom utveckling av högersidig hjärtsvikt till följd av hypertension i lungornas kärlbädd. PCD kan förebyggas genom att undvika avel på drabbade individer.

Tre misstänkta fall av PCD hos hund beskrivs i arbetet. De tre hundarna var kullsyskon av rasen rottweiler och ingick i en kull om totalt sju hundar. De kom från olika hem och var mellan fyra och 16 månader gamla vid första presentationen. De hade alla tre symtom på övre och nedre luftvägsinfektioner, röntgenförändringar som tolkades som bronkopneumoni och undermålig behandlingsframgång med antibiotika och prednisolon. Vävnadsprov togs från trakea från alla tre hundar i samband med avlivning och undersöktes i transmissionselektronmikroskop (TEM). Ingen avvikande ciliär ultrastruktur påvisades och diagnosen PCD kunde därför varken ställas eller avfärdas.

Konklusionen är att PCD bör misstänkas på unga hundar med återkommande behandlingsresistenta luftvägsinfektioner. Hur en hund utreds bör grundas på det aktuella fallets karaktär, vilket även bör ligga till grund för i vilket ordning testerna utförs.

SUMMARY

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is an important but unusual cause of chronic respiratory disease of young dogs. The purpose of this paper is to study and present internationally published papers on PCD in dogs and present three dogs, in which PCD was suspected.

PCD has been reported in many dog breeds as well as in people. In dogs and humans, PCD is caused by inborn genetical defects which causes structural and functional abnormalities of cilia in the respiratory organs and other cilia in the body. Situs inversus occurs in about half the cases in people and probably in dogs as well. Respiratory signs usually predominate. Because of dysfunctional cilia in the respiratory organs, the mucociliary clearance is impaired. The airways become congested with mucus that predisposes the dogs to bacterial infections and irreversible changes like bronchiectasis. Dogs are often young when first presented with respiratory signs and with infections that are resistant to treatment. Definitive diagnosis in dogs can be established only by demonstrating presence of specific ultrastructural lesions in cilia with transmission electronmicroscope (TEM) and by demonstrating impaired mucociliary clearance in the airways with a gammacamera. Which test that could be performed, should be based on the case in question. Sometimes the diagnosis can not be established. Treatment for PCD is aimed at facilitating mucociliary clearance and controlling infections. The prognosis is guarded in dogs but better the earlier diagnosis is established. Long term consequences include irreversible changes in the respiratory organs as well as right-sided heart failure caused by pulmonary artery hypertension. PCD can be prevented by breeding programs, once dogs with PCD have been identified.

In this paper, three dogs are presented, in which PCD was suspected. The three cases were rottweilers and from the same litter. They lived in separate homes and were between four and 16 months when first presented. They all had upper and lower respiratory signs, radiographs of the thorax that revealed bronchopneumonia and poor responses to treatment with antibiotics and prednisolone. The dogs were euthanased and biopsies were taken from their tracheas and were examined with TEM. No abnormal ciliary ultrastructure was found and the diagnosis PCD could not be confirmed or dismissed.

The conclusion is that PCD should be considered in young dogs with chronic recurring respiratory signs. Which tests and in what order they are performed for a definitive diagnosis, should be based on the case in question.

INLEDNING

Bakgrund och syfte

Mucociliär transport (MCT) är en av de viktigaste försvarsmekanismerna i respirationsvägarna och möjliggörs genom ciliers synkrona rörelser. Dessa rörelser för slem med partiklar och cellrester mot svalget där det kan sväljas ned. Primär ciliär dyskinesi (PCD) orsakas hos människa och hund av medfödda genetiska defekter, vilka medför att kroppens cilier blir dysfunktionella. Till följd av dysfunktionella cilier i respirationsvägarna, utvecklar hundarna kroniska, behandlingsresistenta luftvägsinfektioner och irreversibla förändringar. Defekter kan även uppstå i kroppens andra cilier såsom i spermiesvansen, i hjärnans ventriklar och i hörselgången. I en del fall förekommer samtidig situs inversus, spegelvända inre organ, vilket tillsammans med kronisk rhinosinuit och bronkiektasi definieras som Kartagener´s syndrom och klassas som en undergrupp till PCD. Diagnosen PCD är svår att ställa och kräver i regel påvisande av nedsatt MCT samt ultrastrukturella defekter i cilierna. Behandlingen är symptomatisk och koncentreras på att kontrollera infektioner samt förhindra uppkomsten av irreversibla förändringar.

På 1990-talet besökte tre kullsyskon av rasen rottweiler Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala för behandlingsresistenta luftvägsinfektioner. Trots behandling försämrades hundarnas tillstånd och de avlivades. PCD misstänktes som bakomliggande orsak hos hundarna och cilierat vävnadsprov togs i samband med avlivning för vidare utredning.

I litteraturen finns PCD hos hund endast kortfattat beskrivet men sjukdomen anses trots att den är ovanlig, vara en viktig orsak till behandlingsresistenta luftvägsproblem. Ökad kunskap om sjukdomen och hur den utreds, kan bidra till en tidigare diagnos och därigenom minska lidandet för den enskilda individen och för kommande generationer. Syftet med denna studie är att studera internationellt publicerade fall och utredningar av PCD hos hund och sammanfatta detta med betoning på symptom, utredning och behandling. Jämförelser med fall av PCD hos människa görs. Tre misstänkta fall hos rottweiler presenteras och möjliga diagnoser och förslag till utredningsgång anges.

LITTERATURÖVERSIKT

Historik

PCD finns beskriven hos människa, hund, katt (De Scally et al 2004), gris, råtta och mus (Reichler et al 2001). Innan orsaken till sjukdomen var känd, beskrevs symptomen hos människa första gången 1904 som samtidig förekomst av kronisk rhinosinuit, bronkiektasi och situs inversus. Därefter rapporterades triaden av symptom återigen år 1933 av Kartagener, vars namn givit upphov till benämningen Kartagener's syndrom (Lindström 2004). En svensk forskare fann 1976 att bakgrunden till PCD berodde på defekta cilier då han undersökte infertila mäns spermiesvansar i elektronmikroskop och fann avvikelser (Lindström 2004). När sedan transporthastigheten av slem i respirationsvägarna undersöktes på dessa män, var den kraftigt nedsatt. Då de första rapporterna innefattade orörliga cilier kallades tillståndet först för "Immotile-cilia syndrome", men ersattes sedan med namnet Primär ciliär dyskinesi då rapporter om varierande grad av motilitet i cilierna presenterats (Edwards et al 1992, Lindström 2004). Hos människa förekommer PCD hos 1 av 20000 till 1 av 60000 individer (Zariwala et al 2007).

Hos hund beskrevs PCD första gången på en border collie 1974 med Kartagener's syndrom. Valpen som var några månader gammal, var den enda sjuka individen i kullen. Den uppvisade förutom ovan nämnda tillstånd, även onormala näsmusslor, kluven mjuk gom, kraftig bronkit och bronkiolit samt bronkointerstitiell pneumoni med lobkonsolidering (Carrig et al 1974). Nästa rapport om PCD hos hund kom 1976 och beskrev en engelsk setter med Kartagener's syndrom (Stowater 1976). Efter dessa två inledande fallen, har PCD beskrivits hos ytterligare 18 raser; dobermann pinscher (August et al 1982), engelsk springer spaniel (Edwards et al 1983, Edwards et al 1989a), engelsk pointer (Morrison et al 1987b), old english sheepdog (Randolph et al 1984), golden retriever (Afzelius et al 1984, Reichler et al 2001), dalmatiner (Killingsworth et al 1987), chow-chow (Edwards et al 1989b), dvärgpudel (Foodman et al 1989), rottweiler (Hoover et al 1989), shar pei (Dhein et al 1990), bichon frisé (Vaden et al 1991), new foundland (Watson et al 1999), bullmastiff (Clercx et al 2000), tax (Neil et al 2002), staffordshire bull terrier, cocker spaniel, chihuahua och norsk älghund (De Scully et al 2004).

Genetik

PCD orsakas hos hund och människa av medfödda, genetiska defekter som innebär att cilierna blir avvikande avseende struktur och funktion. I respirationsorganen påverkas MCT kraftigt, med följden att hundarna kan utveckla kroniska respiratoriska lidanden innefattande rhinosinuit, bronkit, bronkiektasi och bronkopneumoni. Då en cilie består av över 200 proteiner, för vilken var och en kodas av en gen, är antalet gener i vilka defekter kan uppkomma, mycket stort (Morrison 1987b, Lindström 2004). Hos människa har mutationer kopplade till PCD lokaliserats i generna DNAH5, DNAI1, DNAH11, OFD1 och RPGR (Zariwala et al 2007).

Trots att det finns rapporter om autosomal dominant nedärvning hos hund med PCD (Hedhammar 2007), anses PCD hos hund oftast nedärvas autosomt recessivt. Antagandet om autosomal recessiv nedärvning baseras på att studier visat att korsning av två friska individer kan ge sjuka valpar, att det kan förekomma friska och sjuka valpar i samma kull och att det endast finns rapporter

om PCD på renrasiga hundar (Edwards et al 1992). Det finns dessutom fall av PCD där kullsyskon av båda kön är drabbade (Randolph et al 1984). De två större studier som finns redovisade avseende ärftlighet hos hund, visar denna nedärvning och avser en grupp inavlade engelska springer spaniels (Edwards et al 1983, Edwards et al 1989a). Vid korsning av två fenotypiskt normala hundar producerades tre sjuka valpar (en tik och två hanar) med kroniska respiratoriska problem och situs inversus totalis och två fenotypiskt normala valpar (en tik och en hane). En vidare korsning av den fenotypiskt normala valptiken med hennes far (fenotypiskt normal), producerade en sjuk hane med respiratoriska problem men utan situs inversus. Enligt författaren visar studien att sjukdomen i den studerade populationen ej nedärvs dominant eller könsbundet och inte heller uppkommer genom tillfälliga mutationer (Edwards et al 1983). Studien utvidgades sedan till att totalt omfatta 24 hundar. Där visades att parning av misstänkta heterocygota hundar gav sjuka (homocygota) respektive friska avkommor i ett förhållande på 1:4, vilket enligt författarna överensstämmer med den misstänkta recessiva nedärvningen (Edwards et al 1989a).

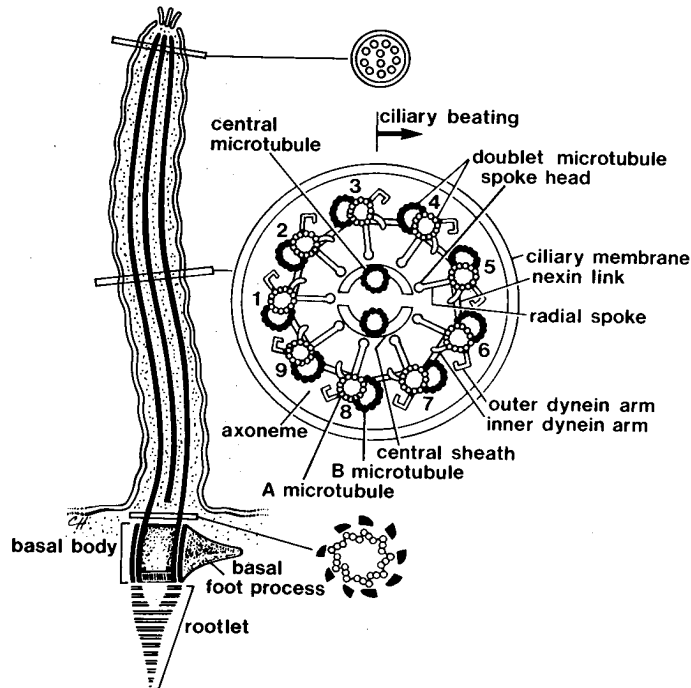
De flesta fall av PCD hos människa nedärvs som PCD hos hund, med autosomal recessiv nedärvning. Det finns dock enstaka rapporter om avvikande nedärvning hos människa med PCD. Dessa omfattar könsbunden nedärvning (Watson et al 1999) samt en teori om att två olika genmutationer skulle kunna ha givit uppkomst till sjukdomen (Reichler et al 2001).

Ciliernas normala struktur och funktion

Cilierade celler återfinns förutom i respirationsorganen, även i de inre delarna av näshålan, bihålorna, pharynx, trakea, bronker, bronkioli, delar av hörselkanalen, hjärnans ventriklar, ryggmärgen, lacrimalsäcken, cornea, njurtubuli, duktuli efferentes, äggledarna, livmoderhalsens endometrium samt som sensoriska celler i vestibulära organ och olfaktoriska celler (Afzelius et al 1984, Afzelius 1986, Watson et al 1999). Dessutom är spermiesvansen en modifierad cilie. Det finns även cilier i det tidiga embryot, i nervceller, i thyroidea, i urethra, i chondroblasten och i fibroblasten (Afzelius 2004).

Cilierade celler ingår i det respiratoriska epitelet från den inre delen av näshålan ner till de mindre bronkiolerna. Varje kubisk cell har ca 200 cilier som sträcker sig upp från dess yta. Cilieutskottet är förankrad i basalkroppen som ligger strax under cellmembranet (figur 1). Basalkroppen fäster till underliggande vävnad genom bland annat en basalfot. Basalfoten har en lateralt utskjutande process som indikerar riktningen på ciliernas rörelse. Från basalkroppen utgår själva utskottet på cilien och sträcker sig ut från cellen som en tunn extension. Denna består ytterst av ett cellmembran vilket omger det som kallas axonem, de nära 200 olika polypeptider som utgör de inre strukturerna i cilierna. Den största delen av dessa polypeptider utgörs av mikrotubuli, vilka länkas samman med flera proteiner som beskrivs nedan. I varje cilie finns nio yttre dubletter av mikrotubuli (A och B i figur 1) samt ett centralt par som alla har en longitudinell riktning i cilien. Detta arrangemang med mikrotubuli kallas 9+2. Det förekommer även cilier på andra platser än i luftvägarna som har ett arrangemang av mikrotubuli om 9+0. Mellan de yttre paren av mikrotubuli (A och B) finns utskott i form av en yttre och en inre arm bestående av proteinet dynein. Dynein är ett motorprotein som har ATPase-aktivitet och ansvarar för ciliernas rörelsemekanism. De yttre dyneinarmarna

ansvarar framför allt för ciliefrekvensen och kraften i rörelsen och de inre armarna för ciliernas möjlighet att böja sig (Zariwala et al 2007). I varje cilie finns omkring 4000 dyneinarmar. Nexin är ytterligare ett strukturellt protein som länkar samman de yttre paren av mikrotubuli med varandra och är involverat i böjning av



Figur 1. Schematisk bild av en respiratorisk cilie. Med tillstånd från D.F. Edwards, C.S. Patton, J.R. Kennedy, *Primary Ciliary Dyskinesia in the Dog* 1992. *Problems in Veterinary Medicine* 4(2); 291-319.

cilien. Spokeprotein sträcker sig från de yttre dubbletterna in mot den centrala delen av cilien och spelar roll för ciliens styvhet. Ytterligare ett strukturellt protein finns i ciliens mitt i form av "central sheath". Då den ena av de yttre mikrotubuli slutar innan toppen på cilien, finns det i toppen endast det centrala paret mikrotubuli, omgivet av nio enkla yttre mikrotubuli (Afzelius 1985, Jorissen et al 1991, Edwards et al 1992).

I respirationsvägarna produceras ständigt slem vars uppgift är att fukta luften, skydda respirationsvägarna och dra till sig partiklar som via inandningen når området. Ciliernas uppgift i luftvägarna är att möjliggöra slemtransporten. MCT anses tillsammans med hosta vara det viktigaste försvaret i respirationsorganen. Andra viktiga försvarsmekanismer är nysningar, antikropps- och cellmedierat immunförsvar, neutrofilers och makrofagers förmåga till fagocytos och icke specifika antimikrobiella substanser som alfa-1-antitrypsin, lysozyme, lactoferrin och interferon (Dhein et al 1990). För att MCT ska fungera krävs inte bara funktionella cilier, utan även rätt sammansättning av respirationsvägarnas sekret. Ciliernas rörelse möjliggörs av energikällan ATP och samverkan mellan mikrotubuli och övriga proteiner i inne i cilien. När ATP hydrolyseras medför det

att dyneinarmarna fäster på en mer proximal del av den ena av de yttre framförliggande dubbletterna av mikrotubuli vilket, tack vare en glidande rörelse i närliggande perifera mikrotubuli, resulterar i att cilien böjer sig (Edwards et al 1992). Rörelserna hos cilierna i respirationsvägarna, kan delas upp i tre faser; en effektiv fas där cilien svingas i slemmattan i en vertikal båge över till andra sidan, en återhämtningsfas med en rörelse i horisontalplanet under slemmet och en vilofas (Jorissen et al 1991). Cilierna rör sig med en frekvens på ca 15 Hz (Caswell et al 2007) och har i två studier på hundar uppmätts till 9-11 Hz samt 4-17 Hz (Clercx et al 2000). Då närliggande cilier normalt är orienterade åt samma håll, gör deras koordinerade rörelser att slemmattan med alla partiklar i den effektiva fasen av rörelsen, förs mot svalget där det kan sväljas ned. Hastigheten på MCT varierar i respirationsvägarna och är snabbare i trakea än i bronkioli. Hos hund har hastigheten på slemtransporten i trakea i en studie uppmätts till 2,9-9,8 mm/min (Edwards et al 1989a) och i näshålan till 7-20 mm/min (Edwards et al 1992). Hos människa anses mängden slem som transporteras per dag vara 0,5 ml/kg (Afzelius 1985).

Ciliära förändringar vid PCD

PCD hos hund och människa innebär dyskinetiska cilier, vilket i respirationsvägarna medför att MCT påverkas kraftigt. Hos de flesta hundar och människor kan även ultrastrukturella defekter påvisas i ciliernas många inre delar, men det förekommer även normal struktur trots avvikelser i rörelserna. Cilierna kan dessutom vara orienterade i olika riktningar, vilket omöjliggör deras normalt koordinerade rörelse (Jorissen et al 1991, Crager 1992). Hos majoriteten av fallen hos människa och hund, förekommer samma förändringar även i kroppens andra cilier (Edwards et al 1992) såsom i spermiesvansen.

De strukturella avvikelser som förekommer i ciliernas ultrastruktur hos många människor och hundar med PCD är varierande, vilket talar för inblandning av många gendefekter (Reichler et al 2001). Hos människa är fyra grupper av ultrastrukturella utseenden vanligast förekommande vid PCD (Jorissen et al 1991): brist på dyneinarmar (80 % av fallen), defekter i spokeproteinet, frånvaro av centrala paret mikrotubuli med eventuell transposition (avvikande placering) eller inga ultrastrukturella avvikelser. Hos hundar med PCD studerade fram till 1992, var de vanligast förekommande ultrastrukturella defekterna i de respiratoriska cilierna, brist på dyneinarmar och avvikande mikrotubuli (ökat eller minskat antal eller med avvikande placering). Det förekom även ett fall utan avvikande cilier i de granskade vävnaderna (Edwards et al 1992). Senare rapporter har visat avsaknad av inre dyneinarmar, spokeprotein och centrala mikrotubuli hos 62 % av cilierna (De Scally et al 2004), avsaknad av centrala mikrotubuli hos 50 % av cilierna (Clercx et al 2000), normal ultrastruktur trots oorganiserad orientering (Reichler et al 2001) och total eller delvis avsaknad av dyneinarmar i alla cilier som studerades hos flera drabbade hundar (Watson et al 1999). Förändringarna i cilierna är likartade hos besläktade hundar (Edwards et al 1992), vilket även stämmer överens med fynden hos människa.

De funktionella avvikelserna i cilierna vid PCD omfattar nedsatt rörelsefrekvens, helt orörliga eller hypermotila cilier. Rörelsemönstret kan vara avvikande och uppvisa roterande, korkskruvsformade eller darrande mönster (Jorissen et al 1991, Crager 1992). Hos människa har studier visat att specifika defekter i ciliernas inre

strukturer medför olika typer av avvikande rörelsemönster och därmed olika påverkan på slemtransporten (Jorissen et al 1991). Orörliga eller hypomotila cilier korrelerades till brist på både yttre och inre eller endast inre dyneinarmar. Asynkrona rörelser med normal frekvens korrelerades till dislokalisering av mikrotubuli eller brist på de inre dyneinarmarna. Hyperfrekventa eller darrande rörelse korrelerades till normal ultrastruktur på cilierna (Edwards et al 1989a). Huruvida denna korrelation även föreligger generellt hos hund med PCD, är okänt men det finns studier där enskilda fall uppvisat liknande fynd som dem hos människa (Edwards et al 1989a).

Klinisk manifestation i respirationsorganen

Hos de flesta patienter med PCD, dominerar de respiratoriska symptomen (Watson et al 1999). Till följd av att respirationsvägarna hos hundar med PCD inte kan rensas på slem, ansamlas detta och obstruerar bronker och bronkioli och leder senare till atelektas av lungor. Då bakterier som normalt når respirationsvägarna inte kan rensas bort, predisponeras hundarna för sekundära bakteriella infektioner. Dessa infektioner medför ökad produktion av slem, bronkitis och bronkioliter samt fibros i lungparenkymet till följd av inflammationen. Denna kontinuerliga inflammation och obstruktion leder till destruktion av bronkväggen och utveckling av bronkiektasi (Edwards et al 1992).

Symptombild

Symptomen uppkommer i regel när hundarna är unga (dagar till veckor) men det förekommer även senare symptomdebut (10 år) (Edwards et al 1992). Hundarna kan tidigare ha varit helt friska eller ha en historia med kroniska respiratoriska symptom och vara den enda i kullen eller en av flera med symptom. Vid initial klinisk undersökning uppvisar många ett relativt opåverkat allmäntillstånd men med ett kroniskt mucöst till mucopurulent nosflöde, nysningar, hosta och ibland feber. Hostan är i regel produktiv med stora mängder slem men torr hosta kan också förekomma. Hundarna kan i mer långtgående fall uppvisa tachypné, dyspné och cyanos. Förstärkta andningsljud av varierande grad hörs i regel vid auskultation av thorax men då sjukdomen fortskrider och förändringarna i lungorna blir mer uttalade, försvagas lungljuden alltmer framförallt ventralt. Hjärtljuden kan vara svåra eller omöjliga att auskultera hos de hundar som utvecklats allvarlig bronkopneumoni (Edwards et al 1992).

Förändringarna i de övre respirationsvägarna inkluderar kronisk rhinit, sinusit med inflammerad mucosa och ett mucopurulent exsudat. Hypoplastiska näsmusslor (Edwards et al 1992, Clercx et al 2000), atresi av frontala sinusiter och rhinoliter är ytterligare förändringar som kan förekomma. Hypoplasin kan enligt Edwards et al 1992 bero på tidig kolonisering av näshålan med specifika bakterier som *Pasturella multocida*. Dessa bakterier producerar ett toxin som stimulerar benresorptionen och därmed utveckling av avvikande form hos strukturerna i näshålan. Polyper i näshålan återfinns hos 20 % av människa med PCD men har inte rapporterats hos hund med PCD (Edwards et al 1992). Histologiska förändringar i mucosan omfattar inflammation med infiltrat av plasmaceller och neutrofila granulocyter samt hyperplasi av submucosans mucösa körtlar.

Förändringarna i de nedre respirationsvägarna varierar från mild bronkit och brokiolit till allvarlig bronkopneumoni med bronkiektasi i större och mindre bronker och konsolidering av framförallt de ventrala lungloberna. Bronkiektasi, till följd av kronisk inflammation och obstruktion, förekommer hos en majoritet av hundarna (Edwards et al 1992). En varierande mängd mucoid till mucopurulent exsudat förekommer ofta, vilket histologiskt klassas som purulent. Histologiska förändringar inkluderar enligt Edwards et al 1992 dilaterade bronker och bronkioli, linjerade av en veckad mucosa bestående av hyperplastiskt respiratoriskt epitel samt hyperplasi av bägarceller och bronkiella körtlar. Plattcellsmetaplasi och bronkiella polyper har rapporterats i enstaka fall. De inflammatoriska förändringarna i mucosan i de nedre luftvägarna varierar från ingen förändring alls till ett kraftigt svar med plasmaceller, lymfocyter och monocyter, mild fibroplasi och lymfoida folliklar i lamina propria. Det kan förekomma fokala områden med ulcerationer, hypertrofi eller avsaknad av glatt muskulatur samt broskdegeneration och mineralisering. Trots förekomst av stora mängder neutrofila granulocyter i respirationsorganens luftförande delar, kan de ändå vara mycket sparsamt förekommande i mucosan. De kollapsade delarna av lungan kännetecknas histologiskt av atelektas, suppurativ pneumoni, eller interstitiell pneumoni och alveoler fyllda med makrofager, mucus och varierande mängd neutrofiler.

Laboriediagnostik

Blodprover från hundar visar vanligtvis leukocytos med mogen neutrofil och normal eller ökad mängd lymfocyter. Om allvarlig bronkopneumoni föreligger, kan vänsterförskjutning och toxiska neutrofilerna ses. Hos äldre hundar har hyperglobulinemi förekommit (Edwards et al 1992). De rapporter som finns avseende analys av blodgaser har visat hypoxemi, normocapni eller hypocapni, och kan tolkas som resultat av obstruktion i de små luftvägarna.

Bakterieodlingar från exsudat i de övre luftvägarna har visat på förekomst av bakterier som *Streptococcus zoepidemicus*, *Pseudomonas aeruginosa* (Morrison et al 1987b), koagulaspositiva och koagulasnegativ *Staffylokocker spp.*, *Pasturella multocida* (Watson et al 1999), *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.* (Clercx et al 2000), *Bordetella bronchiseptica* (Neil et al 2002) samt *Chryseobacterium luteola* som är en opportunist (De Scully et al 2004). Vid odling på exsudat från de nedre luftvägarna eller från lungparenchymet har negativ växt rapporterats men även växt av olika bakteriearter varav de vanligaste enligt Edwards et al 1992 var *Pasturella multocida* och *Mycoplasma spp.* Senare rapporter har visat på framodling av *Pseudomonas spp.* (Watson et al 1999), *Bordetella bronchiseptica* (De Scully et al 2004), *Pasturella multocida* (Neil et al 2002) samt negativ odling (Clercx et al 2000). Watson et al 1999 anser att de bakterier som påvisas i de nedre luftvägarna tillhör normalfloran från de övre luftvägarna.

Röntgendiagnostik

På grund av inflammation och slemansamling i de övre respirationsvägarna kan avvikande strukturer som deformerat skelett i näshålan vara svåra att se på röntgen. Röntgenfynden i de nedre luftvägarna varierar beroende på sjukdomens grad. De kraniala och mellersta lungloberna är i regel oftast och mest angripna (Edwards et al 1992). Vid tidiga fall ses i regel ökade peribronkiella och interstitiella förtätningar med varierande mängd fläckvisa alveolära infiltrat. Då

bronkopneumoni blivit mer utbredd eller hunden äldre, konsolideras ofta de drabbade delarna av lungan. Ett fall med pneumothorax och bullöst emfysem finns beskrivet (Hoover et al 1989). Bronkiektasi ses frekvent och kan ofta påvisas genom slätröntgen men har vid några tillfällen krävt kontraströntgen. Det kan även påvisas med datortomografi (Watson et al 1999). Hos en stor del av fallen förekommer situs inversus vilket också kan ses på röntgen.

Klinisk manifestation i övriga organ

Situs inversus och Kartagener's syndrom

Situs inversus förekommer hos ca 50 % av människor med PCD. Kartagener's syndrom, samtidig förekomst av sinusit, bronkiektasi och situs inversus totalis eller i form av enskilda organ, anses vara en undergrupp till PCD. Situs inversus kan även förekomma utan att personen lider av PCD och ger i sig inga kliniska symptom (Afzelius 2004). Vid studier av större populationer av hundar med PCD förefaller förekomsten av situs inversus vara lika vanlig som hos människa (Edwards et al 1989a). Rapporterna om situs inversus och Kartagener's syndrom hos hund omfattar olika raser (Edwards et al 1992, Reichler et al 2001, Neil et al 2002) och olika förekomst i samma kull (Edwards et al 1983, Randolph et al 1984). Uppkomsten av situs inversus och huruvida det är relaterat till ciliemotilitet som ett resultat av samtidig nedärvning eller om båda fynden har samma etiologi, har varit föremål för forskning och spekulationer (Reichler et al 2001). Två teorier om ciliernas inblandning i anläggandet av inre organ dominerar, vilka båda i förlängningen låter slumpen avgöra på vilken sida organen anläggs. Den ena lades fram av en svensk forskare i mitten av 1970-talet (Afzelius 1979). Hypotesen innefattade att anläggandet av organ med korrekt placering, är beroende av rörelser från solitära cilier på embryonala epitelceller, vilka skapar en ström åt ett definierat håll som lägger organen på rätt plats. Medfödda ineffektiva cilier skulle således medföra att slumpen enskilt avgör var organen anläggs. Den andra teorin från samma tid baseras på försök med möss och grundas på att normal orientering av organ styrs av en dominant gen (Edwards et al 1989a). Frånvaro av denna gen skulle medföra slumpvis orientering av organ, och därmed anläggning av organ på fel sida i 50 % av fallen. Under 90-talet har flera rapporter från försök med möss kommit, som givit stöd för att cilierna medverkar vid anläggningen av hjärtats läge (Afzelius 2003) och det har även uppdragats att ingen av de människor som har defekta centrala mikrotubuli uppvisar situs inversus totalis (Afzelius 2004).

Öroninflammation och nedsatt hörsel

Örats hörselkanal är delvis linjerad med ett modifierat respiratoriskt epitel. Mucociliär transport tillsammans med muskulär kraft dränerar mellanörat på cellulära rester och sekret. Om denna funktion inte upprätthålls, kan en steril, serös otit utvecklas till följd av obstruktion. Hos människor med PCD är förändringarna i de respiratoriska cilierna ofta identiska med förändringarna på cilierna i mellanörat och medför att kronisk otit och nedsatt hörsel kan utvecklas (Edwards et al 1992, Watson et al 1999). Rapporter om kroniska förändringar i bulla tympanica på en respektive två hundar med PCD finns också (August et al 1982, Morrison et al 1987b) men inga uppgifter om nedsatt hörsel.

Fertilitet hos handjur

Spermieflagellen är i sin struktur en modifierad cilie och krävs för att spermien ska penetrera äggladarens isthmus och zona pellucida. Dessutom är epitelet i testiklarnas ductuli efferentes delvis cilierat och har som funktion att transportera ut de ännu orörliga spermerna från testiklarna (Afzelius 2004). Det cilierade epitelet i testiklarna är dåligt studerat men i en studie på en man med PCD, uppvisade dessa cilier liksom de i respirationsvägarna, ultrastrukturella defekter (Afzelius 2004). De ultrastrukturella defekter och avvikande funktion i spermieflagellen hos drabbade människor är ofta av samma karaktär som i de respiratoriska cilierna (Edwards et al 1992, Afzelius 2004). De flesta män med PCD har levande spermatozoer som är orörliga eller har kraftigt nedsatt rörlighet och männen är därmed ofta infertila (Afzelius 1986, Afzelius 2004). Det förekommer även rapporter om män med PCD som uppvisat oligospermi, azospermi samt normal spermiestruktur och -funktion (Edwards et al 1992). Hur infertiliteten påverkas hos hanhundar med PCD finns endast lite information om, och kan bero på att drabbade hundar i regel inte uppnår könsmognad innan de avlivas (Edwards et al 1992). De studier som gjorts på hund har visat olika resultat. Vid två studier av spermierörelser hos hundar med defekta respiratoriska cilier, uppvisade spermerna total orörlighet (Morrison et al 1987b, Vaden et al 1991) och i en annan studie normalt antal spermier med ultrastrukturella defekter och med nedsatt motilitet (Watson et al 1999). Edwards et al undersökte 1989 en hund med normal ultrastruktur i de respiratoriska cilierna vars spermier var färre till antalet, hade nedsatt rörlighet men däremot inga avvikande ultrastrukturella defekter (Edwards et al 1989b). Det finns även en rapport om total avsaknad av sädesceller hos två hundar med PCD, från vilka sperma samlats regelbundet under fyra års tid (Edwards et al 1989a). I ett fall redovisas dessutom fertilitet i form av en frisk avkomma innan symptomdebut från respirationsorganen hos en äldre hund med Kartagener´s syndrom (Foodman et al 1989).

Fertilitet hos hondjur

Då äggladarnas cilier tillsammans med dess kontraktioner är av stor vikt för att fånga upp ägget och transportera spermier och äggcell, har det ansetts möjligt att individer med PCD kan vara infertila (Edwards et al 1992). Det är känt att kvinnor med PCD har nedsatt fertilitet men de är inte infertila (Afzelius 2004) och hur fertiliteten är påverkad hos tikar finns inte rapporterat. De förändringar i äggladarnas cilier hos människa och hund drabbade av PCD, är av samma slag som i de respiratoriska cilierna (Edwards et al 1992). För att det kubiska epitelet ska bli cilierat krävs dock östrogenpåverkan och detta sker först vid könsmognad (Watson et al 1999). Dhein et al 1990 redovisar hur cilier från äggladare på en hund med PCD uppvisade oorganiserade cilier med ultrastrukturella defekter.

Hydrocephalus

Hydrocephalus är ett sällsynt men förekommande fynd hos människa med PCD (Edwards et al 1992). Hos hundar med PCD är däremot hydrocephalus och dilatation av ventriklar ett vanligt fynd (Edwards et al 1992, Reichler et al 2001, Neil et al 2002). Vanligtvis är hydrocephalus hos hundar kommunicerande och med normalt tryck (Edwards et al 1992). Enligt Edwards et al 1992 finns inga rapporter om avvikande neurologiska symptom till följd av hydrocephalus i samband med PCD på hund, men Cramer menar däremot att det kan förekomma

nedsatt mental status och kramper (Crager 1992). Det finns en rapport från 2002 med olikstora pupillerna hos en hund med PCD och samtidig hydrocephalus (Neil et al 2002). Flera teorier om uppkomsten av hydrocephalus vid PCD hos människa och hund har diskuterats. Hjärnans ventriklar linjeras av ependymala celler som är cilierade och vars uppgift är att transportera cerebrospinalvätska i riktning mot avflöde. En teori omfattar att dysfunktionella ependymala cilier skulle hindra normal cirkulation av cerebrospinalvätska och därmed orsakar dilatation av hjärnans ventriklar till följd av avflödesproblem (Afzelius 1979). Då fynden av hydrocephalus inte är korrelerade till fallen av PCD, anses detta dock inte som tillräcklig orsak (Edwards et al 1992). Studier hos människa har visat både på förekomst av dilaterade ventriklar och icke dilaterade ventriklar (Afzelius 2004). En studie från 1995 på en grupp hundar med PCD och hydrocephalus visade att dilatation av ventriklarna sker mycket tidigt i livet och inte förvärras därefter (Gregory et al 1995), vilket enligt författarna inte stödjer teorin om cirkulationsstörning som orsak till dilatationen. De föreslår istället att en tidig infektion av vissa bakterier kan medföra avbrott i anläggandet av CNS och utveckling av hydrocephalus som följd.

Immunfunktion

Leukocyter har varit föremål för granskning hos patienter med PCD då de innehåller mikrotubuli. Mikrotubuli har en viktig funktion för cellernas migrering, fagocytos och intracellulära transport. Vid fall av PCD hos människa har både en nedsatt och normal neutrofilfunktion avseende migrering och fagocytos rapporterats (Maddux et al 1991). Vid flera undersökningar av neutrofilfunktionen (bland annat migrering och fagocytos) som gjorts på fem, en respektive två hundar med PCD, har denna varit normal eller ökad i de avseenden som undersökningarna omfattat (Morrison et al 1987b, Dhein et al 1990, Maddux et al 1991) och skiljer sig därför från studier på människa. Teorierna om de avvikande rapporterna hos människa omfattar förekomst av specifika mikrotubulära skador i neutrofilerna eller nedsatt funktion sekundärt till bakteriella infektioner (Afzelius 1986, Edwards et al 1992).

Övriga avvikelser

Flera övriga typer av avvikelser finns rapporterade hos hundar med PCD (Edwards et al 1992). Rapporterna inkluderar missbildningar i huvudets och bålens skelett och innefattar missbildade bröstbenskotor (August et al 1982, Morrison 1987b,) dåligt förkalkade bröstbenskotor (Afzelius et al 1984), missbildade ryggkotor, avsaknad av revben liksom dåligt slutet ögonhåla (August et al 1982). Det finns även rapporter om avvikelser i mjukdelar, inkluderande kronisk inflammation med fibros i njurcortex och cystiska njurtubuli (Afzelius et al 1984), gomspalt och grumlig cornea (Carrig et al 1974). Ett fall av kongenital hjärtdefekt i form av dysplasi av tricuspidalis och stenosis vid aortaklaffen vid samtidig förekomst av PCD och situs inversus totalis på en golden retriever finns också beskrivet (Reichler et al 2001).

Flera typer av avvikelser finns även rapporterade hos människa med PCD. Exempel på dessa är polycystisk njursjukdom (Zariwala et al 2007), död till följd av njursvikt (Afzelius et al 1984) och samtidig förekomst av PCD och hjärtmissbildningar (Reichler et al 2001). Det finns även rapporter om samtidig förekomst av Retinitis Pigmentosa (nätthinne degenerering som gradvis leder till

blindhet) och PCD men det är okänt om det är en tillfällighet att de förekommer samtidigt (Afzelius 2004). Nedsatt lukt har också påvisats men tros bero på de kroniska infektioner som drabbade personer lider av. En person med medfödd avsaknad av luktsinne uppvisade dock vid studier av dennes luktreceptorer, total avsaknad av cilier (Afzelius 2004).

Differentialdiagnoser till PCD

Då de flesta hundar med PCD uppvisar kroniska luftvägssymptom som rhinit, sinusit, bronkit, bronkopneumoni och många gånger bronkiektasi, är de mest aktuella differentialdiagnoserna de som förlöper med dessa förändringar. Flera av differentialdiagnoserna kan diagnostiseras genom enklare metoder, vilket beskrivs kortfattat nedan, medan andra kräver specifika tester av MCT och ciliernas ultrastruktur för att kunna särskiljas från PCD. Dessa specifika tester beskrivs i ett senare avsnitt.

Kronisk bronkit av annan orsak än PCD

Kronisk bronkit är en långvarig inflammation som förlöper med irreversibla förändringar, slem i respirationsvägarna, obstruktion av små luftvägar och kollaps av luftrören. Tänkbara orsaker är infektioner, allergier eller inhalerade irriterande substanser. Drabbade hundar är ofta medelålders eller äldre och ofta av små raser. Symptomen är kronisk hosta, i regel utan allmänpåverkan, men med ansträngd andning som med tiden kan förvärras. Den kroniska inflammationen påverkar MCT, vilket predisponerar för bakteriell lunginflammation med symptom som förstärkta andningsljud samt biljud. Bronkiektasi kan utvecklas till följd av obstruktion. Röntgenfynd varierar från negativa till ökad bronkiell teckning, bronkektasi och alveolärt mönster vid sekundär lunginflammation. Diagnosen kronisk bronkit ställs dels genom att utesluta andra sjukdomar (hjärtfel, parasiter, eosinofila sjukdomskomplex) med röntgen, bronkoskopi med provtagning och parasitundersökning samt med den långa anamnesen. Behandling med glukokortikoider kan vara diagnostisk, då den ofta medför snabb förbättring.

Trakealkollaps

Trakealkollaps har sannolikt ärftlig genes och förekommer ofta samtidigt som kronisk bronkit. Sjukdomen är vanligast hos medelålders mindre raser. Symptomen är akuta eller kroniska. Den primära hostan är ickeproduktiv och förvärras vid ansträngning och allmäntillståndet är ofta opåverkat. Obstruktion av luftflödet kan utvecklas med tiden. Diagnosen ställs genom kliniska fynd, röntgen av thorax och cervikalregionen, genomlysning av trakea, trakealsköljprov och bronkoalveolärt lavage (BAL).

Lungfibros

Hos hund kallas denna sjukdom ofta för idiopatisk lungfibros och etiologin är okänd. Sjukdomen är överrepresenterad hos West Highland white terrier men förekommer även hos andra hundraser och drabbar främst äldre hundar. Symptomen är kroniska och omfattar hosta, dyspné och motionsintolerans. Patologiska förändringar omfattar fibros i alveolära septan, interstitiell fibros, hyperplasi av epitel och fokala förkalkningar samt inflammation (lymfocyter och makrofager). För definitiv diagnos krävs en lungbiopsi.

Bakteriella infektioner i respirationsorganen

Vid bakteriella lunginflammationer på hundar isoleras bland annat *Pasteurella spp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* och *Bordetella bronchiseptica* samt ibland anaeroba organismer. Lunginflammation hos hundar anses vanligt men förekommer oftast på grund av en bakomliggande predisponerande faktor. Detta kan vara sänkt MCT hos hundar till följd av kronisk bronkit och bronkiektasi, immunosuppression till följd av viroser, läkemedel, aspiration till följd av megaesophagus, inhalation av toxiska substanser, migrering av främmande kroppar och mer sällan neoplasier, parasiter och svampinfektioner. Luftburen smitta orsakar i regel en bronkopneumoni i de kraniala och ventrala lungloberna medan hematogent spridd infektion orsakar en kaudal eller diffust spridd pneumoni med kraftig interstitiell involvering. Symptom är produktiv hosta, bilateralt mucopurulent näsflöde, onormala lungljud, motionsintolerans samt nedsatt allmäntillstånd, anorexi, feber och viktnedgång. Röntgenfynden varierar och inkluderar ett alveolärt mönster med eventuell konsolidering i de affekterade loberna samt ökat bronkiellt och interstitiellt mönster samt eventuellt bronkiektasi. Diagnos ställs med utgångspunkt från blodprov, bronkoskopi, röntgen och trakealsköljprov för cytologi och bakteriell odling. Ett normalt leukogram utesluter inte bakteriell pneumoni. Prognosen vid behandling med rätt antibiotika är god då ingen bakomliggande orsak finns eller sekundära förändringar som bronkiektasi utvecklats, vilket kan användas diagnostiskt.

Infektioner med *Mycobacterium spp.* är viktiga orsaker till pneumonier och ska enligt Wheeldon et al 1977 misstänkas hos alla hundar med kroniska respiratoriska symptom. Hundar blir ofta smittade av en människa. Flera olika organsystem kan drabbas varav thoraxformen är den vanligaste. Hundarna kan vara utan kliniska symptom eller uppvisa dyspné, tachypné och kronisk hosta samt fluktuerande feber och förändrade hjärtljud till följd hydrothorax och hydropericard. Röntgenfynden, som liknar neoplasier, systemiska svampinfektioner eller bronkopneumonier (Wheeldon et al 1977) är varierande och omfattar kraftiga förtätningar runt hilus till följd av förstörade lymfknutor, interstitiella förtätningar med nodulära form, konsolidering av lobar och tecken på fri vätska. Infektionerna liknar andra sjukdomar som neoplasier, systemiska svampinfektioner, och flertalet av de bakteriella pneumonierna. Diagnos ställs genom påvisande av organismen i tracheasköljprov, BAL-prov, lungaspirat eller biopsi samt genom odling.

De många arterna av *Mycoplasma* och deras roll vid lunginflammationer är fortfarande okänd. *Mycoplasma spp.* förekommer normalt i näshålan hos hund och har vid studier isolerats från trakea och bronker hos 30 % av friska hundar och ungefär lika många med pneumoni. De isoleras oftare från unga hundar samt vid samtidig kolonisation av luftvägar med aeroba bakterier.

Svampinfektioner i respirationsorganen

Systemiska svampinfektioner är ovanliga i Sverige men vanliga i många andra länder och liknar neoplastiska sjukdomar. *Aspergillus fumigatus* är den vanligaste systemiska svampinfektionen hos hund. Organismerna finns i miljön och inhaleras i regel. Symptomen från luftvägarna utvecklats ofta över lång tid och kan vara hosta, dyspné samt lesioner i näshåla, bihålor med purulent exsudat eller blödning som följd. Röntgenförändringarna varierar mellan diffust interstitiellt mönster,

små eller stora odefinierade noduli, alveolärt mönster, konsolidering av lobar, peribronkiellt mönster, förstoring av lymfknotor i hilusområdet samt fri vätska i thorax. För alla systemiska svampinfektioner krävs för definitiv diagnos påvisande av organismen i exsudat, trakealsköljprov, finnålsaspirat (FNA) eller biopsi av förändrad vävnad men proverna kan vara negativa. Dåligt svar på behandling med antibiotika kan vara diagnostiskt vid misstanke om svampinfektion.

Parasitära infektioner i respirationsorganen

Primära luftvägsparasiter är ovanlig som orsak till respiratorisk sjukdom hos hund både i Sverige och i andra länder men är viktiga då röntgenförändringarna kan likna neoplasier eller systemiska svampinfektioner. De respiratoriska symptomen varierar från milda till allvarliga och inkluderar fram för allt akut eller kronisk hosta men även dyspné och biljud från lungorna. Röntgenfynden omfattar i de flesta fall peribronkiella infiltrat, interstitiella förtätningar med nodulärt mönster samt alveolärt mönster. Cytologisk analys av prover från luftvägarna uppvisar ofta en blandad cellbild och perifer eosinofili återfinns på vissa hundar. Definitiv diagnos kräver påvisande av ägg eller larver i prov från luftvägarna eller via avföringsprov som dock kan vara negativa.

Creosoma vulpis, rävens lungmask, är en primär lungpatogen vars huvudvärd är räv och mellanvärd en mollusk. Denna parasit kan även drabba hund och förekommer i Sverige. De vuxna maskarna lever i bronker och bronkioli och skapar en granulomatös reaktion med eosinofiler och konsolidering av framförallt de dorsokaudala delarna av lungorna.

Eucoleus aerophilus (f.d. *Capillaria aerophilia*) drabbar vilda hunddjur, tamhundar och katter. Parasiterna uppehåller sig i trakea och bronker och de flesta infektioner är symptomlösa och orsakar endast lindrig katarrhal inflammation. Kraftigare infektioner kan förekomma och orsaka obstruktion av luftvägar, kronisk hosta, dyspné samt sekundära bakteriella infektioner.

Oslerus osleri uppehåller sig mest i trakea och bronker och sällan i lungvävnaden. Den är i många länder vanlig hos hund, och framför allt yngre djur men kan kvarstå som kronisk infektion hos äldre individer. Infektionen sker i regel innan ett års ålder och ofta via modern. Hundarna har oftast endast lindriga symptom som kronisk hosta och ökade andningsljud men det förekommer även mer allvarliga symptom som dyspné och motionsintolerans. Typiska förändringar i trakea och bronker är enskilda eller multipla noduli med maskar under den överliggande mucosan. Levande maskar väcker liten reaktion hos värdjuret medan döda maskar skapar reaktion med ansamling av neutrofiler och jätteceller. Röntgenförändringar varierar och kan visa på förändrad utlinjering av trakea.

Angiostrongylus vasorum (Fransk hjärtmask) parasiterar framför allt lungartärerna. De skapar en arterit, vars inflammatoriska svar bidrar till utvecklingen av interstitiell pnemoni och hypertension i lungorna men även allergiska reaktioner och koagulationsrubbningar. Drabbade hundar kan visa symptom på högersidig hjärtsvikt med hosta och motionsintolerans. Förutom generella förändringar som beskrivs ovan, kan röntgen visa förstoring av hjärtat och kärl.

Dirofilaria immitis smittar via myggor och förekommer i tempererade områden i världen. Parasiterna lever fram för allt i de pulmonära artärerna där de skapar hypertension och reaktiv vaskulär skada men kan även migrera till hjärtat och orsaka obstruktion. Symptomen varierar från inga till motionsintolerans, svimningar, trötthet, hosta, viktnedgång och tecken på högersidig hjärtsvikt. Den kliniska undersökningen innefattar fynd som ascites, pulserande jugularvener, dyspné, ökade eller avvikande lungljud, blåsljud och arrytmier samt symptom från CNS. Röntgenförändringar inkluderar förutom tecken på högersidig hjärtförstoring, interstitiellt eller alveolärt infiltrat. Diagnosen ställs med serologi då antikroppar är påvisbara sex till sju månader efter infektion. Röntgenbilderna anses också vara diagnostiska i många fall. Till följd av infektion med *Dirofilaria immitis* kan ytterligare komplikationer som Immunomedierad pneumonit utvecklas, vilket är en allergisk eller eosinofil pneumonit. Hundarna visar då mer uttalade symptom från luftvägarna som hosta, dyspné, tachypné och på röntgen ses diffust interstitiellt och alveolärt mönster, liknande de förändringar som syns vid lungödem. Trakealsköljprov uppvisar oftast eosinofilt exsudat. Behandling med glukokortikoider kan vara diagnostiskt, då den medför förbättring. En annan komplikation är uppkomsten av Pulmonary eosinofil granulomatosis och beskrivs nedan.

Toxocara canis är ovanlig som orsak till respiratoriska symptom men kan orsaka lunginflammationer hos unga individer när larverna migrerar genom lungorna. Ett eosinofilt svar sker hos de flesta och orsakar de kliniska symptomen. Diagnosen ställs genom avföringsprover eller genom prov från lungorna.

Neoplasier i respirationsorganen

Primära lungtumörer är vanligast hos medelålders till äldre hundar och motsvarar ca 1 % av alla tumörer hos hundar. Den vanligaste typen är carcinom. Symptomen varierar och inkluderar behandlingsresistent kronisk hosta, motionsintolerans, tachypné och dyspné samt viktnedgång, anorexi, depression. Röntgenfynd i thorax är varierande från små noduli till interstitiella förtätningar och konsolidering av lobar samt förstoring av lymfknutor. Röntgenundersökning är av stor vikt för att ställa diagnos, men för definitiv diagnos krävs påvisande av neoplastiska celler i BAL-prov, pleuravätska, trakealsköljprov eller via cytologi eller histologi. Metastaser till lungorna är vanligt hos hund och består mest frekvent av metastaser från juvercarcinom och osteosarcom. Symptomen är av samma karaktär som för de primära tumörerna. Diagnos kräver cytologisk och histologisk undersökning likt ovan samt påvisande av primärtumören.

Hypersensivitetssjukdomar

Dessa sjukdomar omfattar eosinofila sjukdomar som drabbar enbart respirationsorganen eller respirationsorganen tillsammans med andra organ som lever, njurar, hjärta och gastrointestinalkanalen. I de flesta fall orsakas sjukdomarna av miljö eller en endogen faktor vilken sällan kan identifieras.

Eosinofil bronkit är vanligt hos hund. De beror ofta på en allergisk reaktion men kan även orsakas av *Crenosoma vulpis*, *Eucoleus aerophilus* och *Oslerus osleri*. Prognosen är god vid behandling med glukokortikoider, vilket kan användas diagnostiskt.

Eosinofil bronkopneumopati (f.d. Pulmonary infiltrates with eosinophiles) är en inflammatorisk sjukdom med okänd etiologi. Den är ovanlig och kan drabba alla hundraser vid vilken ålder som helst men är vanligare hos yngre till medelålders hundar. Huskies är predisponerade. De kliniska symptomen är kronisk hosta, andningssvårigheter, mucopurulent eller seröst näsflöde samt nedsatt allmäntillstånd och anorexi. Vid auskultation hörs biljud från lungorna och generellt ökade andningsljud. Röntgen av thorax visar en varierande bild med diffust bronkointerstitiellt mönster, alveolärt mönster, peribronkiellt mönster eller en kombination av dessa samt bronkiektasi. Hematologiska förändringar inkluderar eosinofili på en del hundar. Bronkoskopi visar ofta grönaktigt slem i trakea som verkar obstruerande i de små luftvägarna. Mucosan kan vara förtjockad till polypoid och kollaps av luftvägar kan ses. Cytologisk undersökning av respirationsorganen visar på stora mängder eosinofiler samt neutrofiler och makrofager och ofta negativt avseende bakterier. Diagnos ställs genom att utesluta andra sjukdomar som ger eosinofilt svar som parasiter, bakteriella infektioner, svampinfektioner, hjärtmask eller neoplasier genom avföringsprover, hjärtmasktest och odling på prov från luftvägarna. Behandling med glukokortikoider har god effekt och kan vara diagnostiskt.

Eosinofil pulmonär granulomatosis är ovanligt hos hund och orsakas av en *Dirofilaria*infektion eller en överkänslighetsreaktion. Den karaktäriseras av parenkymal infiltration av eosinofiler. Till skillnad från vid Eosinofil bronkopneumopati, skapas i regel noduli eller massaliknande lesioner bestående av eosinofiler, makrofager och fibros samt omges av eosinofilt infiltrat i omgivande alveoli och anses därför likna neoplasier eller systemisk svampinfektioner. Kliniska tecken innefattar vanligen hosta och dyspné men även anorexi, nedsatt allmäntillstånd och viktnedgång samt onormala lungljud och feber. Hematologiska förändringar innefattar eosinofili. Röntgen av thorax visar lungnoduli av olika storlek, förstoring av hilära lymfknutor och en blandning av andra mönster. Hos många hundar diagnosticeras infektion av *Dirofilaria* men microfilarier återfinns i regel inte i granulomen. Andra fall är inte infekterade med *Dirofilaria* och kan vara hypersensitivitetsreaktioner.

Andra orsaker till eosinofila lungsjukdomar hos hundar kan vara lymfomatoid granulomatosis, eosinofila infiltrat associerade med carcinom, lymfom, reaktioner på parasiter och svampinfektioner.

Hypereosinofilt syndrom (HES) finns beskrivet som ett fall av disseminerad eosinofil sjukdom hos hund. Hunden hade persisterande perifer eosinofili och organinfiltration som slutligen orsakade organsvikt och död. Det är oklart huruvida detta syndrom kan vara en variant av eosinofil leukemi (Brockus 2005).

Primära immunbristsjukdomar

”Host-defense-failure syndromes” involverar brister i de delar som ingår i individens immunförsvar, och omfattar cellmedierat försvar, neutrofilernas frisläppning och funktion samt komplementförmåga. Avvikelse kan förekomma i olika delar och orsaka högre känslighet för infektioner hos individen. Dessa infektioner är enligt Dhein et al 1990 ofta generella och sällan lokaliserade som vid PCD.

Selektiv immunoglobulin A brist är den vanligaste immunbristsjukdomen hos människa och finns rapporterade hos flera hundraser, bland annat beagles, schäfer och Chinese shar pei (Dhein et al 1990). IgA brist kan ge försvagning i mucosan och därmed ökad mottaglighet för infektioner i olika delar av kroppen. Symptomen är i regel kroniskt återkommande respiratoriska, hud eller gastrointestinala infektioner (Clercx et al 2003). Dhein et al 1990 ansåg att denna sjukdom kan uteslutas genom att mäta nivåerna IgA i serum, vilket kräver att hunden uppnått minst 16-17 veckors ålder. Senare studier har dock visat att nivåerna IgA i serum dåligt reflekterar den mängd som deltar i mucosans försvar (Clercx et al 2003), vilket föranledde att mängden IgA i stället mättes i mucus från luftvägarna. Dhein et al 1990 hänvisar till mätningar i gallan där koncentrationen är högre, vilket kan göras hos yngre individer. Normala variationer i serumkoncentrationen förekommer enligt författarna även mellan olika hundraser.

Avvikelse i övriga immunoglobuliner kan också förekomma och bidra till onormalt svar på infektioner. Genom att mäta koncentrationen av IgG och IgM i serum, specifika antikroppar efter en genomgången infektion samt serokonvertering efter vaccination, kan normalt eller avvikande humoralt försvar påvisas enligt Dhein et al 1990. Mängden globuliner måste dock korreleras till hundens ålder då denna kan vara lägre hos yngre individer.

Neutrofilernas funktion kan också vara avvikande och bidra till infektioner. Denna avvikelse kan föreligga i en eller flera av de delar som krävs för normalt neutrofil svar. Specifika tester för att påvisa ett onormalt svar innefattar bedömning av kemotaxis, adherering, migrering, fagocytos och beskrivs i flera studier under utredning av misstänkt PCD hos hund (Morrison et al 1987a, Edwards et al 1989b, Dhein et al 1990, Maddux et al 1991, Clercx et al 2003).

Diagnostik

I den inledande diagnostiken av en hund med respiratorisk symptom bör ingå en noggrann anamnes avseende symptomens duration och eventuella förändringar hos övriga hundar i kullen, en noggrann klinisk undersökning, hematologisk undersökning av blodbild och globuliner samt röntgen av thorax. Tidiga röntgenfynd som ökad peribronkiell täthet, bronkiektasi och lunglobkonsolidering indikerar enligt Edwards et al 1992 diagnosen PCD. Vidare utredning omfattar trakealsköljprov, BAL-prov och bronkoskopi för inspektion, cytologisk provtagning och bakterieodling samt FNA och biopsi från förändrade områden. Avföringsprover bör ingå för att utesluta parasitförekomst. Provbehandling med kortikosteroider kan också bidra till diagnosställandet genom uteslutande av andra orsaker till förändringarna, såsom hypersensitivitetsreaktioner. Antibiotika och den eventuella behandlingsframgången är viktig i processen att ställa diagnos. I flera studier har utredningsgången vid misstänkta fall av PCD hos hund inkluderat tester av ett eventuellt avvikande immunförsvar som bakgrund till de respiratoriska infektionerna (Edwards et al 1989b, Dhein et al 1990, Maddux et al 1991, Vaden et al 1991, Clercx et al 2003). Hur de olika aktuella differentialdiagnoserna diagnosticeras, beskrivs kortfattat i tidigare avsnitt.

Specifika tester

Även om de kroniska symptomen, den dåliga behandlingsframgången, den låga åldern (Crager 1992) och fynden vid röntgen av thorax bör ge en misstanke om PCD (Edwards et al 1992), krävs mer omfattande undersökningar för att diagnosen PCD definitivt ska kunna ställas hos hundar. Detta innefattar exempelvis att påvisa avvikande MCT och förändrad ciliestruktur. För detta används mer specifika tester, varav några är mer invasiva än andra. I vissa fall medför enstaka tester att diagnosen kan ställas, medan det i andra fall krävs flera tester (Edwards et al 1992).

Mätning av den mucociliär transportens hastighet

Att mäta hastigheten på MCT i luftvägarna är ett indirekt sätt att påvisa icke-funktionella cilier i respirationsvägarna. Hundar med PCD har en kraftigt nedsatt eller helt frånvarande mucociliär transport jämfört med friska hundar. Denna undersökning är ett komplement till studie av ultrastrukturen med transmissions-elektronmikroskop (TEM) som beskrivs nedan, och bör göras i ett tidigare skede då det medför snabbare diagnos om hunden har normal ciliestruktur (Edwards et al 1992). Mätning av MCT är dessutom inte invasiv.

Den metod som vanligtvis används för detta ändamål idag, beskrevs första gången 1977 (Chopra et al 1977) och utfördes på tio friska hundar av samma ras under narkos med pentobarbital. Metoden innebär att hastigheten på MCT mäts i näshåla eller i trakea med hjälp av en gammakamera och en radioisotop. Nukleotiden ^{99m}Tc-MAA används ofta då den har en kort halveringstid och endast kräver 24-48 timmars isolering av de undersökta hundarna (Crager 1992). Hunden sederas djupt eller sövs med allmän anestesi, intuberas och läggs på bröstet. För undersökning av transporten i trakea deponeras med hjälp av en kateter en droppe av nukleotiden i trakeas bifurkation. En gammakamera följer transporten av droppen mot svalget till följd av ciliernas rörelser och tar bilder var femte minut under 30-45 minuter. Genom mätning av tiden det tar för droppen att transporteras den uppmätta distansen, kan hastigheten på transporten räknas ut (Crager 1992). För mätningar av transporten i näshålan deponeras nukleotiden med hjälp av en kateter vid den främre delen av conchan minst 2 cm bakom näsborren vid höjden för den första molaren. Droppens hastighet räknas ut på motsvarande vis som i trakea (Toal et al 1996).

Vid mätning av MCT i trakea uppvisar hundar med PCD ingen eller kraftigt nedsatt transport (Crager 1992, Edwards et al 1992). Hos normala hundar bör MCT alltid kunna mätas i trakea (Edwards et al 1992). I en studie uppmättes hastigheten hos normala hundar till mellan 2,8 – 9,8 mm/min (Edwards et al 1989a), vilket är en lägre hastighet än vad den ursprungliga studien visade vilken var 9,7 till 29,1 mm/min med ett medeltal på $19,2 \pm 1,6$ mm/min (Chopra et al 1977). Transporten i trakea påverkas dock hos normala hundar av flera faktorer såsom anestesi, djupet på anestesin, temperaturen på luften, vissa läkemedel (Edwards et al 1992) samt ålder (långsammare transport vid mycket ung respektive hög ålder) (Whaley et al 1987a). Atropin som premedicinering har varit föremål för diskussion och det råder delade meningar om dess inverkan på MCT (Crager 1992, Edwards et al 1992). Halotan liksom pentobarbital har visat sig minska hastigheten (Whaley et al 1987b). Enligt några forskare är det dock inte troligt att resultatet kan bli lika lågt som vid PCD och de hänvisar till en studie

hos hund där atropin användes och total avsaknad av transport mättes (Neil et al 2002). Vidare minskar hastigheten på MCT med ökad anestesi-längd (Vaden et al 1991), varför författarna rekommenderar att mätningen bör startas inom tio minuter efter att anestesi inducerats. Falskt låga hastigheter kan dessutom fås om droppen deponeras i de sekundära bronkerna där det finns färre cilierade celler samt slem av en annan komposition. Detsamma gäller om deponering sker på ett torrt exsudat (Neil et al 2002).

Vid mätningar i näshålan uppvisar hundar med PCD ingen eller kraftigt nedsatt transport (Edwards et al 1992). Friska hundars hastigheter har uppmätts till varierande storlek i en studie (Whaley 1987b) och värden på 7-20 mm/min i en annan studie (Edwards et al 1992). Vid mätningar av MCT i näshålan på åtta friska hundar i vaket tillstånd och under narkos med pentobarbital respektive halothan (Whaley 1987b), har det visats att narkos inte påverkar hastigheten på MCT i näshålan. Falskt låga hastigheter kan fås om droppen deponeras för långt ut i näshålan där inga cilierade celler finns eller på ett område med segt slem (Toal et al 1996).

Hastigheten på MCT kan vara nedsatt i hela respirationsvägarna sekundärt till andra faktorer än PCD, vilket kan påverka cilierna och slemmet. Dessa faktorer omfattar infektioner i respirationsorganen, exponering för kall luft eller ammoniak, plattcellsmetaplasia till följd av koniska bakterieinfektioner eller toxiner (exempelvis cigarettök). Vid misstanke om att ett resultat vid mätning av MCT hos en hund beror på andra orsaker än PCD, kan undersökningen upprepas efter insatt behandling. De hundar som har PCD har fortfarande avvikande transport (Crager 1992).

Det råder delade meningar om det är mest tillförlitligt att utföra mätningen i näshåla eller trakea. Vaden et al 1991 anser att studier i trakea troligtvis är mest tillförlitliga baserat på att slemmet i trakea är mindre visköst än det som produceras i näshålan samt att det i näshålan finns icke-cilierade områden. Vid korrekt utförande av försök att mäta MCT på en hund med misstänkt PCD, anser Edwards et al 1992 att PCD kan uteslutas om normal eller nästan normal slemtransport i trakea eller näshåla påvisas. Om transporten är nedsatt eller frånvarande, bör fler tester utföras (TEM eller in vitro studie av ciliernas rörelser) för att styrka eller utesluta PCD (Edwards et al 1992).

Undersökning av den ciliära ultrastrukturen med hjälp av TEM

Trots att normal ciliär ultrastruktur förekommer hos hundar med PCD, återfinns hos en stor del av hundarna ultrastrukturellt avvikande cilier i respirationsvägarna, vilka dessutom ofta överensstämmer med defekterna i kroppens övriga cilier (Edwards et al 1992). Genom att studera den ultrastrukturella ciliära strukturen kan diagnosen PCD i många, men inte i alla fall, ställas (Clercx et al 2000). De defekter som är vanligast förekommande hos hundar med PCD, nämns under ett tidigare avsnitt. Ciliära förändringar kan återfinnas hos normala hundar i det respiratoriska epitelet men dessa defekters utbredning överstiger normalt inte 2 % av det totala antalet cilier (Edwards et al 1992). Hos hundar med PCD däremot har en mycket större del av cilierna i regel defekter (Crager 1992). Närvaro av en specifik lesion hos en stor del av cilierna från olika delar av respirationsvägarna hos hund med kroniska övre och nedre respiratoriska symptom anses vara

diagnostiskt för PCD (Edwards et al 1992). Påvisande av normalt utseende på ciliernas ultrastruktur medför inte att diagnosen kan uteslutas.

Undersökning av ultrastrukturen görs med hjälp av transmissionselektronmikroskop (TEM) i vilken vävnadsprov med cilier efter vissa förberedelser kan studeras. För vävnadsprov kan borstprov eller biopsier användas. Dessa tas från cilierade områden i näshåla, trakea eller bronker (Roomans et al 2006, Roomans 2007). Hos människa är defekterna i näshålan och bronker ofta av samma slag hos drabbad patient (Clercx et al 2000). Hos hund liksom hos människa kan spermiesvansen liksom vävnadsprov från äggledarna också användas (Dhein et al 1990, Watson et al 1999) men för detta krävs att könsmognad uppnåtts. Preparering av proverna inför undersökningen kan utföras på olika vis. Ett vanligt tillvägagångssätt är det som bland annat beskrivs av Clercx et al 2000. Vävnadsproverna fixeras i 3 % glutaraldehydlösning, tvättas i en kakodylatbuffert (arsenikförening) och fixeras med osmiumtetroxid. Med hjälp av etanol och propylenoxid som används i ett dehydreringsschema, ersätts sedan vattnet i preparaten med alkohol. Preparaten bäddas sedan in i epoxyplast och skärs i ultratunna snitt (50 nm) med hjälp av glas-, diamant- eller safirkniv. Snitten färgas därefter med uranylacetat och blycitrat för bättre kontrast och är sedan klara för undersökning (Clercx et al 2000, Roomans 2007). Roomans et al 2006 rekommenderar att minst fem tvärsnitt från tio olika ifrån varandra separerade celler bör studeras. Om olikheter avseende defekta cilier påträffas bör undersökningen omfatta ännu fler områden.

Var i respirationsvägarna som provet ska tas, är omtvistat (Roomans et al 2006). Enligt Roomans 2007 är ett borstprov eller biopsi från näshålan hos en människa, lika representativt som från trakea och bronker men har den stora fördelen att patienten kan vara helt vaken. Det är dock viktigt att provet i näshålan tas långt in, då den yttre delen inte är cilierad. I en studie hos Newfoundlandshundar med misstänkt PCD jämfördes olika platser för provtagning (Watson et al 1999). Borstprov togs fem till åtta centimeter in i den ventrala mellersta delen av näshålan på vaken hund med hjälp av en cytologiborste och provet löstes direkt i glutaraldehyd. Borstprov togs även från trakea via en endotrakealtub på sövd hund samt biopsier från trakea och äggledare post mortem. Författarna påtalar vikten av att provet från näshålan bör tas långt in samt att förekomst av rhinit kan medföra metaplasi av det cilierade epitelet, vilket försvårar tolkningen av prov från näshålan (Watson et al 1999).

Tolkningen av utseendet på cilierna kan försvåras i vissa fall. Till exempel förändras axonemens strukturer under prepareringsprocessen, vilket kan göra tolkningen svårare. Fixering med glutaraldehyd och osmium kan medföra att de inre dyneinarmarna, radial spokes och nexinlinks syns sämre. Genom att använda vissa tillsatser kan strukturerna lättare bibehållas under undersökningen (Edwards et al 1992), men det är trots detta inte alltid strukturerna kan ses vilket försvårar tolkningen avsevärt (Roomans 2007). Hur cilierna tvärsnittas är också av stor vikt då deras inre utseende varierar i olika lägen i cilierna. Dyneinarmar finns normalt inte i toppen och basen på cilien, de centrala mikrotubuli slutar innan cilien når cellytan och de perifera dubbla mikrotubuli blir till enkla mikrotubuli i toppen. Ett tvärsnitt från toppen kan visa på enkla perifera mikrotubuli och avsaknad av dyneinarmar eller endast avsaknad av dyneinarmar. Ett tvärsnitt från basen kan sakna dyneinarmar eller dyneinarmar och de centrala mikrotubuli (Jorissen et al

1991, Edwards et al 1992). Vidare är de ultrastrukturella förändringarna som ses i cilierna inte alltid specifika för PCD. Hos människa kan kroniska luftvägsinfektioner, inflammationer eller toxiska ämnen resultera i sekundära ciliära dyskinesier (SCD) (Clercx et al 2000). Dessa förvärvade ciliära förändringar som bland annat innefattar avvikande perifera mikrotubuli, brist på dyneinarmar och kortare dyneinarmar kan vara svåra att skilja från dem som ses vid PCD. Dessutom kan sekundära förändringar i cilierna till följd av infektionerna och inflammationerna uppkomma även vid PCD, vilket ytterligare försvårar tolkningen. SCD är dock reversibla till skillnad från dem som ses vid PCD, och ses i regel i en mindre del av cilierna (< 20 %) jämfört med PCD (Clercx et al 2000). Enda sättet att säkert skilja dessa förändringar åt, är genom ciliogenes (Afzelius 2004) som beskrivs nedan (Clercx et al 2000). Troligtvis förekommer SCD även hos hund (Clercx et al 2000). En författare föreslår att misstanke om SCD hos hund bör föranleda upprepade biopsier och undersökningar med TEM eller avvaktan med undersökningen till efter behandling av det misstänkta primära lidandet (Crager 1992). Om liknande förändringar återfinns både i äggledarnas cilier och i de respiratoriska cilierna anser några författare att det talar för att förändringarna är primära (Dhein et al 1990), då sekundära förändringar borde återfinnas där infektionen föreligger. Hundar liksom människor med PCD (Jorissen et al 1991) kan som redan nämnts dessutom uppvisa normal ultrastruktur på cilierna vid undersökning med TEM trots att deras MCT är avvikande. Detta redovisas bland annat i en studie av Edwards et al 1989b där en hund med normal ultrastrukturell ciliestruktur, rörelsemönster och frekvens hos respiratoriska cilier hade avsaknad av påvisbar MCT. I en rapport av Reichler et al 2001 uppvisade en hund med situs inversus normal ultrastruktur i respiratoriska cilier men avvikande eller frånvarande rörelser. Om det faktiskt föreligger en normal struktur eller om det helt enkelt finns avvikelser som inte kan detekteras, är oklart (Afzelius 1986).

Studie av ciliernas rörelser in vitro

Då ciliernas rörelse kan vara avvikande trots att inga defekter i ultrastrukturen återfinns, är det en fördel att undersöka deras rörelser enskilt och som grupp. För att studera ciliernas rörelser, frekvens och synkronisering kan biopsier från respirationsepitel i näsa eller trakea tas, läggas på odlingsmedium och undersökas med faskontrastmikroskop eller datoriserad mikroskopfotometri (Edwards et al 1983, Edwards 1989a, Edwards et al 1989b, Roomans et al 2006). Normal ciliär rörelsefrekvens hos hund har i en studie bedömts till 9-11 Hz (Edwards et al 1983) och i en annan 4-17 Hz (Edwards et al 1989a). Vidare ska rörelsen för att klassas som normal, vara av ett bestämt slag och koordinerad i förhållande till omkringliggande cilier, vilket beskrivs under ciliernas struktur och funktion.

De studier av ciliernas rörelser som finns redovisade hos hund uppvisar olika resultat. I en studie från 1989 studerades respiratoriska ciliers rörelsefrekvens och typ av rörelse på en grupp springerspaniels med och utan PCD (Edwards et al 1989a). Biopsier från näshålan togs från fem hundar med respiratoriska symptom och från sju kliniskt friska hundar. Hos två hundar med symptom var majoriteten av cilierna orörliga och 10 % uppvisade asynkront rörelsemönster med en medelfrekvens på 2 Hz. De friska hundarnas cilier uppvisade ett synkront rörelsemönster och med en frekvens som författarna bedömde inom normalfrekvensen (4-17 Hz) (Edwards et al 1989a). I en annan studie från 1989 på

en chow-chow med Kartagener's syndrom, återfanns vid undersökning av en biopsi från näshålan, en ciliefrekvens inom normalvariationen (4-17 Hz) med en rörelse som föreföll normal (Edwards et al 1989b). Denna hund hade normal ciliestruktur i biopsi från näshålan men avsaknad av mucociliär transport i trakea (Edwards et al 1989b). I ytterligare en studie visade undersökningar av en bullmastiff med avsaknad av mucociliär transport i trakea och hög procent ultrastrukturella ciliära avvikelser i prov från trakea och näshåla, en medelfrekvens på den ciliära rörelsen i prov från näshålan i 18°C på $4,8 \pm 0,4$ Hz men rörelserna var asynkrona. Efter ciliogenes (se nedan) av vävnad upprepades undersökningarna. De ultrastrukturella avvikelserna bestod, frekvensen var i 22°C $3,7 \pm 0,8$ Hz och rörelserna fortfarande asynkrona (Clercx et al 2000).

Flera faktorer kan påverka resultatet. Hos människa kan andra kroniska respiratoriska sjukdomar medföra en dyskinetisk rörelse hos cilierna men frekvensen har i de studierna varit normal eller förhöjd (Edwards et al 1992). Hos hund kan dysfunktion av cilierna dessutom orsakas av toxinpåverkan från *Bordetella* och eventuellt *Mycoplasma*. På grund av detta och att förändringarna vid PCD ibland kan vara lokala bör flera prover tas från olika områden (Edwards 1989b, Caswell et al 2007).

Edwards et al 1992 anser att analys av frekvens och synkronicitet kan vara till hjälp i utredningen av misstänkt PCD men påvisande av normal ciliefunktion endast genom dessa undersökningar, exkluderar inte diagnosen och bör därför kompletteras med andra undersökningen såsom mätning av MCT samt undersökning av ultrastrukturen med TEM.

Studie av ciliernas orientering

Ciliernas orientering är en förutsättning för synkron rörelse och korrekt MCT. De flesta människor och hundar med PCD har cilier som är orienterade på ett oregelbundet vis (Afzelius 1979, Edwards 1992) vilket gör att de inte kan röra sig synkront och skapa en vågrörelse. Ciliernas orientering i förhållande till varandra kan studeras genom vävnadsprover från cilierat epitel i näshåla, trakea eller ägglodare som efter preparering studeras i låg förstoring i svepelektronmikroskop eller i hög förstoring i TEM samtidigt som eventuella ultrastrukturella defekterna undersöks.

Vid undersökning med svepelektronmikroskop kan proverna prepareras på ett sätt som beskrivs i en studie av Edwards et al 1989a på springer spaniels med och utan PCD. Biopsier togs från näshåla och trakea från fem hundar med och nio hundar utan symptom på PCD. Vävnaderna fixerades i 3 % glutaraldehyd i 0,1 M fosfatbuffert eller i 0,1 M kakodylatbuffert och fixerades i 2 % osmiumtetroxid i samma buffert under en timma i rumstemperatur. Proverna dehydrerades sedan med hjälp av aceton och torkades i en tryck- och temperaturkammare. Preparaten förångades med guld och monterades för undersökning. Vid undersökningen uppvisade de fem hundarna med PCD oregelbundet orienterade cilier, medan cilierna hos de nio friska hundarna var normalt orienterade (Edwards et al 1989a).

Vid undersökning i TEM studeras cilierna, efter preparering som beskrivs i ett annat avsnitt, i längdsnitt. Genom att bedöma riktningen på basalkroppen samt huruvida mikrotubuli i närliggande cilier är parallella i förhållande till varandra, kan en uppfattning fås om deras orientering. I en studie återfanns oregelbundet

organiserade cilier både i äggledare och i luftvägar (Dhein et al 1990). Resultat av ciliernas orientering beskrivs även av Edwards et al 1989a, Dhein et al 1990 och Watson et al 1999.

Oregelbunden orientering av respiratoriska cilier förekommer hos människa även vid andra tillfällen än vid PCD, såsom vid astma och förkylningar. Även hos råttor med bronkit är detta påvisat (Cragger 1992). Huruvida detta förekommer hos hund är oklart men troligt enligt Dhein et al 1990, som visade oregelbunden orientering tillsammans med avvikande ultrastruktur i cilier i äggledarna och respirationsvägarna.

Ciliogenes

Enda sättet att med säkerhet skilja de strukturella förändringar som ses vid PCD hos människa från de sekundära, förvärvade förändringarna (SCD), är att använda sig av en in vitro studie som i litteraturen benämns ciliogenes (Afzelius 2004), och innebär att genom odling reproducera respiratoriskt epitel. Efter ciliogenes kommer de förändringar som är medfödda att återfinnas i de reproducerade cilierna och kan påvisas vid undersökning i TEM medan de förändringar som är förvärvade inte kan påvisas (Clercx et al 2000). Efter ciliogenes kan dessutom de reproducerade ciliernas rörelsetyp, frekvens och synkronicitet studeras, vilka kommer att fortsätta vara avvikande om de är primära (Clercx et al 2000).

Ciliogenes har utförts och beskrivits hos människa vid flera tillfällen (Afzelius 2004) och har visat sig vara tillförlitligt vid bedömning om förändringarna är primära eller sekundära. Ciliogenes har i en studie utförts på hund med PCD (Clercx et al 2000). Genom undersökning med TEM, påvisades avsaknad av centrala mikrotubuli i hälften av de undersökta cilierna och avvikelser i de yttre mikrotubuli i 15-25 % av de undersökta cilierna. För ciliogenesen användes epitelceller från näs- och bronkbiopsi. Efter att cellerna dissociats från biopsierna, inkuberades och odlades de i speciellt medium med tillsats av antibiotika under tre veckor för att sedan blandas i suspension där de tilläts aggregera. Vid detta tillfälle uppvisade de återigen den morfologiska karaktären som är kännetecknande för respiratoriskt epitel (ciliogenes). Cilierna undersöktes sedan med hjälp av TEM. Cilierna från trakealprovet uppvisade återigen frånvaro av de centrala mikrotubuli i ungefär hälften av cilierna som undersöktes medan de defekter som tidigare påvisats i de yttre mikrotubuli inte gick att detektera (Clercx et al 2000). Rörelsernas synkronicitet och ciliefrekvensen efter ciliogenesen studerades också och de uppvisade i detta fall samma förändringar som innan odlingen.

Undersökning av spermier

Spermiesvansen, som är en modifierad cilie, kan analyseras med hjälp av TEM avseende ultrastrukturella defekter och spermier avseende rörelse i mikroskop. Som tidigare nämnts är de ultrastrukturella defekter och avvikande funktion som kan ses i de respiratoriska cilierna ofta men inte alltid av samma karaktär som i spermieflagellen hos drabbade hundar och människor (Edwards et al 1992, Afzelius 2004) och motiliteten är nedsatt eller frånvarande. Hos människa är analys av spermiesvansen tillförlitlig och gör att diagnosen PCD är lättare att ställa (Afzelius 2003). Dessutom är enligt Afzelius 2004 axonemen i spermier mer distinkta vid undersökning i TEM och strukturer som nexin och de inre

dyneinarmarna som är svåra att se vid undersökning av cilier med TEM kan därför lättare ses. Analys av spermiesvansen hos hanhund kräver att de uppnått könsmodnhet, vilket många hundar med PCD inte gjort vid tiden för utredning (Edwards et al 1992). De studier som gjorts på hund samt resultat redovisas i tidigare avsnitt.

Övriga tester

Mätning av kväveoxid i utandningsluft är en testmetod som numera är föremål för studier hos både hund och människa. Kväveoxid (NO) bildas i respirationsvägarna med störst produktion i bihålorna. Funktionen av NO är inte helt klarlagd men det är känt att det har en lokal antimikrobiell verkan, reglerar ciliär rörelse samt påverkar lungans kärlbädd. Vid studier hos människa med PCD, har kraftigt sänkta halter av NO i utandningsluften från näshålan uppmätts. Även människor med cystisk fibros, andra orsaker till bronkiektasi liksom andra övre luftvägsinfektioner kan uppvisa sänkta nivåer NO (Corbelli et al 2007). Dock är det endast vid PCD som mätning av NO kan användas som diagnostiskt verktyg. Vid höga nivåer NO kan PCD uteslutas på människor medan låga nivåer bör föranleda vidare undersökning med mer invasiva metoder (Corbelli et al 2007). I en studie som utfördes i Sverige, mättes NO i utandningsluften hos friska hundar tillsammans med flera andra djurslag. De friska hundarna hade inga detekterbara nivåer NO i sin utandningsluft (Schedin et al 1997).

Molekylärgenetiska studier pågår på människa för att kartlägga orsaker till PCD. Flera mutationer i olika gener har lokaliserats hos patienter med PCD. Genom att studera förekomst av dessa kända mutationer hos misstänkta fall av PCD hos människa, kan detta även användas för att ställa diagnosen. För att kunna analysera aktuella gener kan immunofluorescerande antikroppar riktade mot specifika områden i generna, användas på prov tagna från respirationsvägarna (Zariwala et al 2007). Provet tas med hjälp av ett borstprov från näshålan. För närvarande finns hos människa endast antikroppar som kan detektera defekta gener ansvariga för avvikelser i de yttre dyneinarmarna. Fördelarna med dessa studier förutom att de inte är invasiva, är dessutom att de kan skilja PCD från SCD, då gendefekter inte återfinns i förvärvade ciliära förändringar. För att lokalisera misstänkta genetiska defekter kan även sekvensanalys användas men anses vara mer tidskrävande än immunofluorescens (Zariwala et al 2007). Molekylärgenetiska studier av PCD hos hund har nyligen (2007) initierats i ett EU-finansierat forskningsprogram (FP/7) avseende hund som komparativ modell för komplexa sjukdomar hos människa (LUPA #201370). Studien avser en variant av PCD hos "english shepard" med en förmodad autosomal dominant nedärvning där diagnosen baserats på ciliära strukturer efter ciliogenes hos 13 fall och 21 friska kontroller (Hedhammar 2007).

Saccarintest kan användas hos människa i inledande diagnostik av misstänkta fall av PCD och är en variant av mätning av MCT (Pizzi et al 2003, Roomans et al 2006), men för definitiv diagnos krävs andra metoder. Genom placering av en saccarinpartikel i näshålans inre del och mätning av tiden det tar för patienten att känna smaken av partikeln, kan ett mått fås av hastigheten på MCT (Roomans et al 2006). Tiden ska hos människa vara kortare än 60 minuter för att anses som normal.

Behandling

Obstruktion av luftvägarna till följd av upprepade eller kontinuerliga bakterieinfektioner och irreversibla förändringar, är de största problemen för hundar med PCD. Målet med behandlingen är därför att kontrollera infektioner som drabbar respirationsorganen samt att på olika vis underlätta borttransport av slem. Beroende på hur allvarliga symptomen är och i vilken grad irreversibla förändringar har utvecklats, består behandlingen av olika delar.

Antibiotikabehandling är aktuellt vid misstanke om eller konstaterad infektion i respirationsorganen. Den bör påbörjas tidigt och vara aggressiv. Då odling från drabbade hundars nedre luftvägar har visat på växt av varierande flora, negativ växt samt flora som ändrats med tiden bör prov från luftvägarna tas innan behandling av lunginflammation inleds samt inför varje ny behandlingsperiod (Edwards et al 1992). En studie har visat förekomst av samma bakterier från trakea och näshåla, och författaren drar därmed slutsatsen att ett prov från näshålan räcker vid val av behandling av övre och nedre luftvägssymptom (Morrison 1987b). Behandling bör pågå i två till fyra veckor eller till dess att odling visar på negativ bakterieförekomst (Edwards et al 1992). I avvaktan på provsvar, inleds behandlingen lämpligen med ett antibiotikum med brett spektrum, verksamt mot både aeroba och anaeroba bakterier som enligt Nelson et al 2005 motsvaras av ampicillin eller första generationens cefalosporiner tillsammans med en aminoglykosid eller fluorokinoloner. I Sverige rekommenderas att behandling av lunginflammation inleds med amoxicillin med eller utan clavulansyra eller cefalosporiner (Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård 2002). Kontinuerlig antibiotikatillförsel kan vara indikerad hos en del framför allt äldre hundar, där individen kan ha svårt att helt utrota de patogena bakterierna. Kontinuerlig tillförsel kan dessutom minska risken för bildning av serumamyloid A (se senare avsnitt) (Edwards et al 1992). Enligt Nelson et al 2005 kan djur som lider av bronkiektasi behandlas kontinuerligt eller under en vecka varje månad. Profylaktisk behandling med antibiotika av hundar utan symptom anses på grund av den heterogena bakteriefloran i de nedre luftvägarna vara ineffektiv och dessutom bidra till resistensutveckling (Edwards et al 1992).

Övrig behandling omfattar bronkdilaterande läkemedel som används generellt vid kronisk bronkit och som kan ha effekt även då bronkiektasi utvecklats. Enligt Edwards et al 1992 är effekten av bronkdilaterande läkemedel av hundar med PCD oklar. Glukokortikoider används vid behandling av kronisk bronkit och tillstånd som förlöper med eosinofili i luftvägarna. I det publicerade materialet om hundar med PCD finns ingen information huruvida glukokortikoider förbättrar hundarnas tillstånd, men det kan dock användas diagnostiskt. Slemlösande läkemedel kan användas vid PCD hos hund men betydelsen är oklar (Edwards et al 1992). Hostdämpande läkemedel är kontraindicerat vid misstanke om PCD eller annan anledning till nedsatt mucociliär transport (bronkiektasi eller kronisk bronkit med aktiv inflammation) då hostan är livsuppehållande för en hund som saknar en fungerande mucociliära transport.

Fysioterapi anses vara en av de viktigaste delarna i behandlingen och har som mål att underlätta för hunden att rensa respirationsvägarna från slem. Detta kan uppnås på flera vis, till exempel genom lätt motion som inducerar högre andningsfrekvens och hosta. Försiktighet måste dock iaktas då det finns en risk för utveckling av

cor pulmonale till följd av påfrestning på cirkulation och respiration (Edwards et al 1992). Coupage har samma effekt på luftvägarna. Genom att med kupad hand stryka och dunka lätt över hundens bröstorg, kan slem lättare hostas upp.

Lungförändringarna kan medföra att hundarna har en reducerad förmåga att eliminera överskottsvärme och de bör därför inte utsättas för faktorer som kraftigt ökar deras temperatur. Hundarna bör inte utveckla vätskebrist, vilket medför högre viskositet i luftvägarnas slem. Hög luftfuktighet gynnar andningen och kan uppnås genom att någon gång per dag ha hunden i ett ångande men ej hett badrum eller använda en luftfuktare i hemmet (Edwards et al 1992).

Kirurgi i form av lobektomi eller -resektion är behandlingar som är möjliga i sent stadium hos hundar där infektionerna i lungorna inte kan läka ut. När bronkiektasi utvecklats anses det mycket svårt att oskadliggöra bakterierna i de nedre luftvägarna och kirurgi kan behöva utföras för att förbättra hundarnas tillstånd.

Utveckling av allvarigare symptom till följd av PCD såsom andnöd, hjärtsvikt och sepsis, kräver mer aggressiv behandling omfattande bland annat syrgas, vätskedrivande, intravenös antibiotika och vätskebehandling (Edwards et al 1992).

Hos människa som lider av PCD koncentreras behandlingen, liksom på hund, på att kontrollera infektioner och underlätta slemtransport från luftvägarna. Stor vikt läggs vid fysisk aktivitet och andningsgymnastik med hjälp från sjukgymnast. Slemlösande och bronkvidgande läkemedel används vid behov och det är vanligt att dessa inhaleras. Vaccinering mot luftvägsinfektioner rekommenderas samt att avstå från rökning och vistelse i rökiga lokaler. Patienternas öron bör kontrolleras regelbundet och alla infektioner i öron och luftvägar behandlas med antibiotika så tidigt som möjligt. Placering av rör i öronen är ytterligare en åtgärd som kan vidtas. Dessutom kan bihåleinflammationer, irreversibla förändringar i respirationsorganen samt öronproblem behandlas kirurgiskt (Socialstyrelsen).

Prognos och långtidskonsekvenser

De flesta hundar med PCD avlivas eller dör inom sex månader från det att diagnosen ställs. Det finns dock rapporter om hundar som överlevt mellan två och tolv år med behandling (Edwards et al 1992, Neil et al 2002). Prognosen beror på många olika faktorer som vid vilken tid sjukdomen upptäcks, graden av irreversibla förändringar i respirationsvägarna (bronkiektasi och cirkulatoriska förändringar) och val av behandling.

Långtidskonsekvenser i respirationsorganen, omfattar förutom bronkiektasier och atelektas av lunglober, även fibrösa förändringar i lungvävnaden och subpleurala cystor till följd av kvarhållen luft. Dessa cystor kan brista med pneumothorax som följd. När ventilationen inte fungerar tillfredsställande, utvecklas hypoxemi, vilket tillsammans med förändringarna i lungvävnaden kan medföra utveckling av hypertension i arteria pulmonalis med högersidig hjärtsvikt som följd dvs. cor pulmonale (Edwards et al 1992). Andra tänkbara följder av sjukdomen är utveckling av antibiotikaresistens hos den individuella hunden till följd av långvariga behandlingar, samt utveckling av sepsis till följd av persisterande infektioner. Persisterande bakteriella infektioner medför dessutom produktion av

akutfasproteinet serumamyloid A. När detta bryts ned kan amyloid deponeras i olika organ inklusive levern och njurarna vilket kan få till följd att hepatomegali och leversvikt kan utvecklas i allvarliga fall. I njurarna deponeras amyloid vanligtvis i glomeruli med "proteinloosing – nephropathy" och njursvikt som följd. Njursvikt utvecklas vanligtvis innan tecken på leversvikt uppstår.

Trots risken för flera allvarliga följder av PCD finns det även rapporter som visar att de akuta episoderna med lunginflammationer hos hundar blev mindre frekventa vid högre ålder. Detta förklaras bland annat vara en effekt av ett mer effektivt immunsystem hos äldre hundar (Edwards et al 1992).

Hos människa med PCD anses prognosen vara god och som en författare uttrycker sig; "Människan kan leva ett gott och verksamt liv med defekta cilier eller rent utav utan cilier" (Afzelius 2003).

Förebyggande åtgärder

Då PCD hos hund är en medfödd genetisk sjukdom, kan sjukdomen förebyggas genom avelsurval. Som tidigare diskuterats, har PCD hos hund troligen oftast autosomal recessiv arvsgång vilket medför svårigheter i att identifiera heterocygota individer (Edwards et al 1992). Förekomst av PCD i en ras kan dock utgöra grund för att utesluta drabbade och anlagsbärande individer från avel.

FALLPRESENTATION

Fallpresentationen avser tre tikar som var kullsyskon och av rasen rottweiler. De utreddes och behandlades på Djursjukhuset Albano, Stockholm och Universitetsdjursjukhuset, Sveriges Lantbruks Universitet (SLU), Uppsala på grund av övre och nedre luftvägsinfektioner.

Bakgrund

På tikarna misstänktes PCD som bakomliggande orsak, då hundarna var unga, hade kroniska luftvägsproblem som inte svarade på behandling samt uppvisade röntgenförändringar som tydde på pneumonier och bronkiektasier. En av hundarna utreddes under en längre tid medan de två andra hundarna endast undersöktes vid enstaka besök. Specifika tester utfördes på alla tre hundarna för att fastställa diagnos.

De tre tikarna ingick i en kull om totalt sju hundar, varav tre tikar och fyra hanhundar. Data över hanhundarna ingår inte i materialet, men enligt personlig kontakt med uppfödaren, visade två av dem luftvägsproblem relativt sent i livet, en omkom tidigt genom olyckshändelse och en uppvisade inga luftvägsproblem under hela sitt liv. Kullen var moderns första och hon togs ur avel vid tiden för sjukdom hos de drabbade tikarna. Fadern har givit upphov till många avkommor både innan och efter den aktuella kullen, men förekomst av ytterligare fall hos dessa är okänd.

Till grund för fallpresentationen ligger hundarnas journaler från Universitetsdjursjukhuset SLU, Uppsala samt Djursjukhuset Albano, Stockholm och kontakt med behandlande veterinärer, radiologisk expertis, djurägare, uppfödare och de som utfört specifika tester.

Fall A

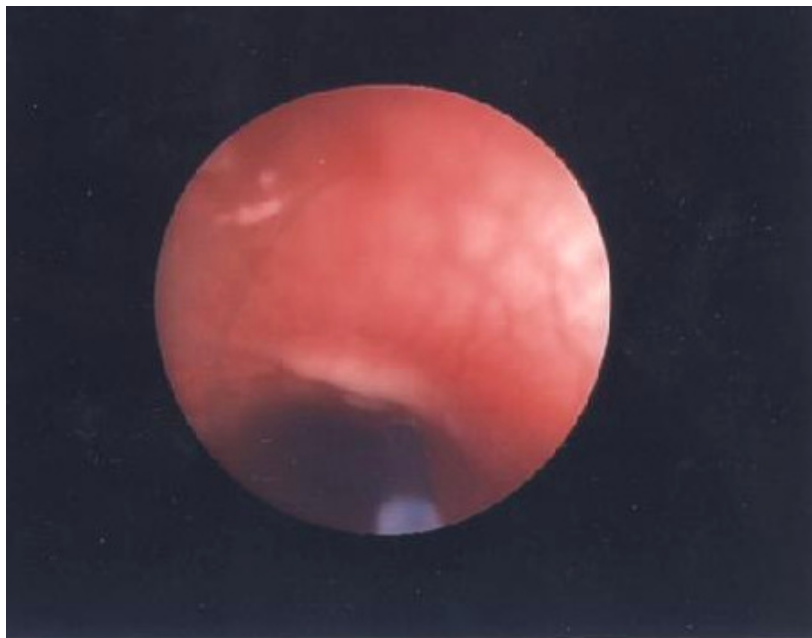
En drygt fyra månader gammal rottweilertik, kullsyskon med fall B och C, inkom till Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala på grund av några dagars luftvägsproblem. Den kliniska undersökningen visade nedsatt allmäntillstånd, en temperatur på 39,6°C, förstörade lymfknutor, mucopurulent nosflöde, rosslande hosta och förstärkta andningsljud. Hematologiska förändringar inkluderade sänkt hemoglobin och leukocytos med neutrofil. Röntgen av thorax visade alveolära tätheter i höger kranial- och intermediärlob och normalt utseende på vänster sidas lunga. Fynden tolkades som pneumoni. Tiken behandlades stationärt med vätska intravenöst samt ampicillin, uppvisade förbättring och sattes på fortsatt behandling med ampicillin.

Hunden inkom återigen till kliniken vid ett års ålder på grund av hosta och harklingar sedan flera månader och hade under denna tid även förlorat i vikt. Hon hade sedan senaste besöket behandlats av annan veterinär med ampicillin men inte uppvisat någon förbättring. Den kliniska undersökningen visade ingen feber men lättprovocerbar hosta och förstärkta andningsljud. Röntgen av thorax visade fynd av alveolära tätheter med luftbronkogram i framför allt vänster kraniallob, dålig utlinjering av hjärtats vänstra kontur i en projektion, tecken på fri vätska i området samt tecken på kollaberad vänster kraniallob som medfört att hjärtat lindrigt till måttligt skiftat position mot vänster sida. Fynden tolkades som lobär

bronkopneumoni. Behandling inleddes med amoxicillin med klavulansyra och uppföljande röntgenundersökning rekommenderades tio dagar senare.

Vid återbesöket hade hunden inte uppvisat förbättring utan hade fortfarande skrällande hosta, viktnedgång och ökande trötthet. Den kliniska undersökningen visade ingen feber men biljud från luftvägarna. Röntgen av thorax visade minimal förbättring av den lobära bronkopneumoni samt måttligt dilaterade bronker och tecken på bronkiektasi. Röntgen av trakea visade normalt utseende. Hunden behandlades med trimetoprim-sulfa i kombination med amoxicillin med klavulansyra och rekommenderades uppföljande röntgenundersökning samt sövning och bronkoskopi innan behandlingen avslutas.

Hunden inkom för sövning och bronkoskopi av luftvägarna. Luftvägssymptomen kvarstod sedan senaste besöket och hon hostade varje dag men allmäntillståndet var fortfarande normalt. Hematologiska förändringar omfattade lindrigt sänkt hemoglobin, lindrig leukocytos med neutrofil, eosinofili och monocytos, normal mängd albumin, totalprotein, och globuliner. Bronkoskopi av luftvägarna utfördes och visade tecken på faryngit, tonsillit och trakeit (figur 2). I farynx var slemhinnan kraftigt hyperemisk med rikligt med mucopurulent exsudat, tonsillerna var stora, framfallna och hyperemiska och trakea var kraftigt hyperemisk och med purulent exsudat. Prov togs från exsudatet från näshåla, tonsillficka och trakea. Odling visade sparsam till måttlig växt av *E.coli* i näshåla och i tonsill med känslighet för enrofloxacin, kloramfenikol, neomycin, gentamicin och nitrofurantoin. Ingen växt påvisades från prov från trakea. Behandling inleddes med enrofloxacin i kombination med prednisolon fram till återbesöket.



Figur 2. Bronkoskopi av luftvägar fall A.

Vid återbesök fyra veckor senare var hundens tillstånd oförändrat. Hon hostade fortfarande, hade förlorat vikt, var tröttare och hade börjat uppvisa motionsintolerans. Den kliniska undersökningen visade nedsatt allmäntillstånd, hosta, förstärkta andningsljud, avmagring, glanslös mjällig päls och håravfall runt ögonen. Röntgen av thorax visade kvarstående bronkopneumoni i vänster och höger sidas lunglobber samt måttlig bronkiektasi på vänster sida. Behandling inleddes med kloramfenikol tillsammans med fortsatt behandling med prednisolon.

Vid telefonkontakt med djurägaren tio dagar senare beslutades om avslutande av behandling med prednisolon och kloramfenikol då hunden uppvisade försämring, hade fått ökat bukomfång samt magrat ytterligare. Misstanke om att hunden led av någon immunbristsjukdom eller ciliedefekt förelåg vid denna tidpunkt. Biopsi från lunga eller trakea eller kirurgi av lunglobber diskuterades därför, men ägaren var tveksam till vidare utredning med hänvisning till hundens tillstånd.

Hunden inkom återigen vid 16 månaders ålder. Hon hostade fortfarande och var trött, mager och hade sämre matlust. Röntgen av thorax visade på en försämrad bild av bronkopneumonin med dålig utlinjering av hjärtats kaudala kontur, vilket kunde indikera konsolidering av lunglob eller atelektas. Dessutom syntes fortsatt dilatation av huvudbronk på vänster sida. Hematologiska förändringar inkluderade måttligt sänkt hemoglobinmängd, lindrig leukocytos med neutrofil och monocytos. Beslut togs om att hunden skulle avlivas, obduceras och undersökas avseende ciliära defekter med hjälp av TEM.

Tiken inkom en vecka senare för avlivning. Provtagning vid avlivningen inkluderade biopsi från trakea för undersökning av bakterier, svamp och resistens samt biopsi från trakea för undersökning i TEM. Biopsierna för TEM togs på sövd hund innan avlivning genom att fixeringsmedel droppades på slemhinnan och små slemhinnebitar skars ut. Dessa fixerades med glutaraldehyd i kakodylatbuffert och lämnades i en kakodylatbuffert till Uppsala Universitet för undersökning av ciliestrukturen med TEM.

Hunden skickades för obduktion på isolerad avdelning på Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), Uppsala.

Fall B

En 16 månader gammal rottweilertik, kullsyskon till hund A och C, inkom till Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala på grund av luftvägsproblem sedan några veckor. Hunden hade fyra månader tidigare haft mucometra som behandlades med ampicillin. Den kliniska undersökningen visade normalt allmäntillstånd, en temperatur på 39,2°C, normala slemhinnor och hjärtfrekvens, produktiv hosta, flåsighet samt förstärkta andningsljud. Hematologiska förändringar omfattade kraftig leukocytos med neutrofil, eosinofil och monocytos. Mängden hemoglobin, protein, albumin och globuliner var normala. Röntgen av thorax visade alveolära tätheter med luftbronkogram mest uttalade i höger lungas kraniallob men även i lungornas andra delar. Fynden tolkades som generell bronkopneumoni. Hunden skickades hem och behandling av bronkopneumonin avvaktades med till dess lungbiopsi tagits och odlingsresultat erhållits.

En vecka efter den initiala presentationen återkom hunden för sövning och biopsitagning av lunga för bakteriologisk och patologisk undersökning. Vid inspektion uppvisade höger sidas lunga omfattande förändringar såsom atelektas, hyperemisk yta, hård ojämn konsistens och framvällande grynigt, varliknande innehåll från snittytan. Hunden avlivades på grund av omfattande förändringar i lungvävnaden.

Provtagning vid avlivning omfattade två lungbiopsier från spetsen på höger sidas kraniallob som togs på sövd hund och skickades för bakteriologisk och patologianatomisk undersökning till högrisklaboratorium, SVA då tuberkulos misstänktes. Biopsi togs från trakea på sövd hund för undersökning av ciliestrukturen med TEM, Uppsala Universitet.

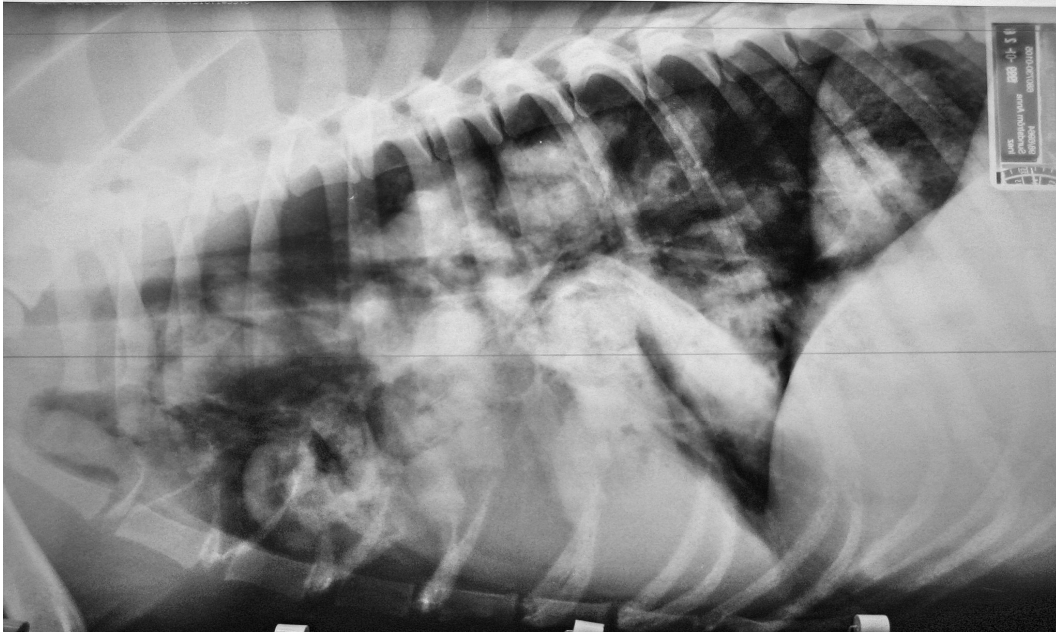
Hunden skickades för obduktion till isolerad avdelning på SVA, Uppsala.

Fall C

Hunden, som är kullsysster med fall A och B, undersöktes vid två tillfällen på Djursjukhuset Albano, Stockholm innan hon inkom till Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala.

Vid det första besöket på Djursjukhuset Albano var hunden 16 månader gammal och hade haft respiratoriska symptom i form av torr, skrällande hosta som övergått i fuktig hosta under flera veckor. Hon hade under denna tid behandlats med bromhexin i tre dagar. Klinisk undersökning visade nedsatt allmäntillstånd, en temperatur på 39,6°C, intoxikerade slemhinnor, djup fuktig hosta med upphostat blod, bukandning och kraftigt förstärkta andningsljud. Hematologiska fynd innefattade mycket kraftig leukocytos, normal mängd hemoglobin, hematokrit, trombocyter, MCV och MCHC. Röntgen av thorax visade kraftiga lungförändringar med diffusa generella förtätningar utmed bronker, luftbrankogram, tecken på vätska i brösthålan, samt tecken på bronkiektasi. Fynden tolkades som pneumoni med trolig pleurainvolvering (Lord 2007). Hunden behandlades stationärt med vätska intravenöst och cefalexin. Hon uppvisade efter två dagar förbättring i form av sänkt temperatur, förbättrat allmäntillstånd och normala slemhinnor men med fortsatt hosta och skickades hem för fortsatt behandling med cefalexin.

Vid återbesök tre veckor senare, uppvisade hunden fortsatt hosta men med ett förbättrat allmäntillstånd och hade sedan sista besöket varit pigg och matglad. Den kliniska undersökningen visade normal temperatur, normala slemhinnor, lymfknutor, normal hjärtauskultation, kraftigt förstärkta andningsljud samt hosta. Röntgen av thorax (figur 3 och 4) visade kraftiga förändringar med områden av mjukdelstätheter utmed bronkerna, troligtvis orsakade av vätske- och cellansamling i bronkerna. Dessutom sågs fortsatt tecken på bronkiektasi (Lord 2007). Behandlingen med cefalexin förlängdes och djurägaren rekommenderades att uppsöka Universitetsdjursjukhuset, SLU om symptomen kvarstod eller försämrades. De övriga två kullsyskonen, hund A och B var vid denna tid redan avlivade, varför prognosen bedömdes som dålig.



Figur 3. Vänster lateralprojektion av thorax från fall C efter tre veckors behandling med antibiotika.



Figur 4. Dorsoventral projektion thorax från fall C efter tre veckors behandling med antibiotika.

Hunden inkom en vecka senare till Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala 18 månader gammal för avlivning. Hunden skickades för obduktion till Avdelningen för Patologi, SLU, Uppsala och vävnadsprov togs från lunga och mjälte för bakteriologisk undersökning. Biopsi togs från trakea och skickades till Uppsala Universitet för undersökning av ciliestrukturen med TEM.

Obduktionsresultat fall A, B och C

Obduktion av fall A visade utbredda och uttalade inflammatoriska förändringar i lungorna samt dilaterade, slemfyllda bronker och bronkioli. Histologiskt sågs inflammatoriska reaktioner av färskare och äldre datum samt områden med nekroser i mjälte och kröslymfknutor med inflammatoriska reaktioner i form av framför allt neutrofila granulocyter. Allmän bakteriologisk undersökning av material från lunga påvisade ingen växt av bakterier. Material från lunga, lymfknuta och lever avseende tuberkulos utföll negativt. Patologianatomisk diagnos bestämdes till kroniskt aktiv bronkopneumoni utan växt av bakterier och negativ för tuberkulos.

Obduktion av fall B visade utbredda och uttalade inflammatoriska förändringar i lungorna samt dilaterade, slemfyllda bronker. Histologiskt fanns inflammatoriska reaktioner av färskare och äldre datum samt områden med nekroser i mjälte och kröslymfknutor med inflammatoriska reaktioner i form av framförallt neutrofila granulocyter. Allmän bakteriologisk undersökning av material från lunga påvisade ingen växt av bakterier. Material från lunga, lymfknuta och lever avseende tuberkulos utföll negativt. Patologianatomisk diagnos bestämdes till kroniskt aktiv bronkopneumoni utan växt av bakterier och negativ för tuberkulos, dvs. samma förändringar som hos fall A.

Obduktion av fall C visade utbredda förändringar i bronker, lungor samt lever. Bronkerna var kraftigt dilaterade och innehöll grönt exsudat innehållande debri och eosinofila granulocyter. Bronkialepitelet var kraftigt prolifererat med eosinofil inflammatorisk reaktion peribronkiellt. I levern fanns granulom med debri av samma slag som i bronkerna. Eosinofila granulocyter påvisades dessutom i lymfknutor, trachea, tonsiller, mjälte, tarm och äggstock. Växt av bakterier från lunga och mjälte kunde ej påvisas. Patologianatomisk diagnoslista omfattade eosinofil bronkopneumoni, regional eosinofil lymfadenit, katarrhal trakeit med eosinofil infiltration, katarrhal rhinit, eosinofil tonsillit, levercirrhos med eosinofila granulom, eosinofil lymfadenit i portalymfknutan, eosinofil splenit och bronkointerstitiell pneumoni som bedömdes sekundär.

Undersökning med TEM

Hantering av vävnadsprover inför undersökning med TEM

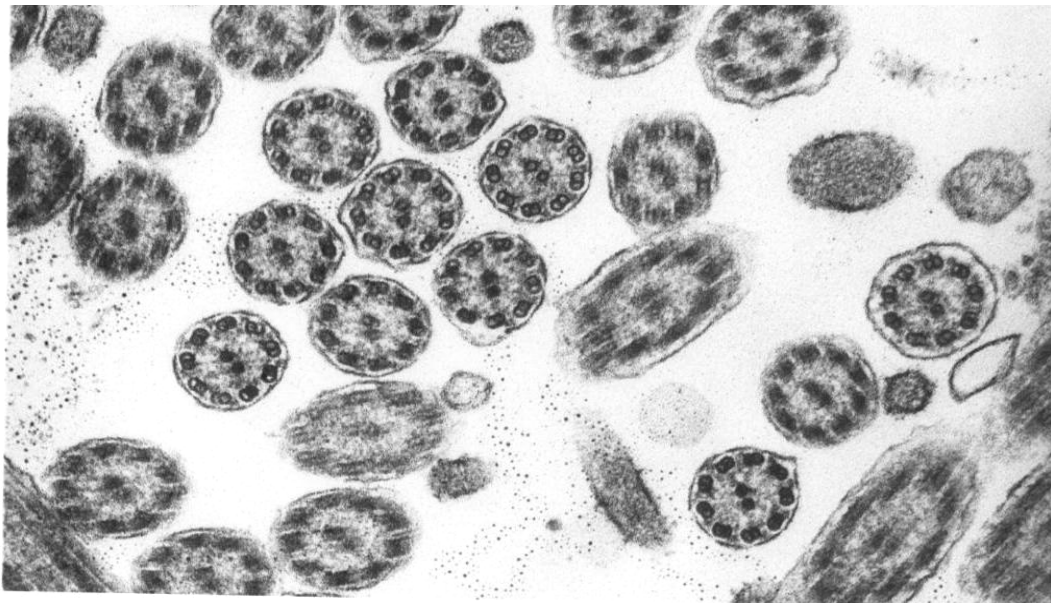
Från samtliga tre fall togs biopsier från trakea för undersökning av ciliestrukturen i TEM då misstanke om PCD fanns. Hantering av vävnadsproverna gjordes på följande vis (Roomans 2007): vid provtagning i trakea fixerades vävnadsproverna redan på den patologiska avdelningen i glutaraldehyd och transporterades till Uppsala Universitet. Preparaten tvättades sedan med kakodylatbuffert. Fixering gjordes därefter med osmiumtetroxid, varpå preparatet dehydrerades med hjälp av

etanol och propylenoxid, vilket ersätter vattnet med alkohol. Preparatet bäddades in i epoxyplast och skars i ultratunna snitt om 50 nm med glas eller -diamantkniv. Snitten färgades sedan med uranylacetat och blycitrat för bättre kontrast, för att sedan vara färdigt att undersökas i TEM. I dessa fall studerades tvärsnittade cilier och eventuella avvikelser i ultrastrukturen.

Resultat av undersökning med TEM fall A, B och C

Fall A granskades som första fall. Vid denna första undersökning avseende ultrastrukturella defekter i tvärsnittade cilier, återfanns inga dyneinarmar i cilierna. På denna grund ställdes diagnosen PCD.

Fall B (figur 5) och C granskades två månader efter fall A. Vid undersökning avseende ultrastrukturella defekter i tvärsnittade cilier, återfanns normal ciliestruktur hos båda hundarna. Fall A granskades återigen då resultatet från den första undersökningen ifrågasattes baserat på avsaknad av fynd hos fall B och C. Misstanke fanns om att det första snittet från vävnadsprovet från fall A visade cilier tvärsnittade långt ut mot cilietoppen, vilket kan medföra att vissa strukturer saknas. Vid denna senare undersökning av fall A drogs slutsatsen att ciliestrukturen även hos fall A var normal avseende de strukturer som kan ses i TEM.



Figur 5. Tvärsnittade cilier i TEM från vävnadsprov taget från trakea hos fall B.

DISKUSSION

PCD kan hos hund ha många olika uttryck i form av avvikelser i ciliernas struktur och funktion, symptom och långtidskonsekvenser. PCD är ovanlig hos hund men ändå en viktig differentialdiagnos till kronisk lungsjukdom. I enlighet med litteraturuppgifter och illustrerad genom de tre presenterade fallen (A, B och C) av misstänkt PCD hos hund, kan sjukdomen vara mycket svår att både misstänka och diagnostisera. Enligt Crager 1992 bör sjukdomen misstänkas hos unga hundar med kroniska återkommande respiratoriska symptom. En tidig diagnos är viktig för den aktuella hunden och möjliggör bättre förutsättningar i livet, men är även betydelsefull för kommande generationer genom att avel kan begränsa spridningen av defekta gener. För att ställa diagnos kan lång tid och mycket resurser krävas och dessutom kan hunden behöva utsättas för vissa risker såsom sövning. De diagnostiska metoder som finns att tillgå, har även vissa begränsningar. Dessutom kan individen sakna påvisbara avvikelser i cilierna. I dessa fall kan diagnosen PCD endast ställas genom att utesluta andra sjukdomar med samma kliniska bild.

De tre fall (A, B och C) som presenteras i detta arbete, speglar komplexitet hos PCD. De visar hur en normal utredningsgång vid kroniska respiratoriska problem kan gå till, samt hur svår diagnosen PCD är att ställa. Fall A undersöktes och utreddes först och vid tiden för avlivning hade fall B insjuknat. Fall C behandlades inledningsvis på ett annat djursjukhus än fall A och B, men avlivades senare utan vidare utredning, kanske mycket på grund av misstankar rörande PCD hos fall A och B. Anledningarna till att PCD misstänktes som bakomliggande orsak hos dessa hundar, är tydliga. De tre hundarna hade alla kronisk bronkopneumoni samt kronisk bronkit som inte svarade tillfredställande på behandling. De symptom som hundarna uppvisade, var i likhet med de flesta hundar med PCD, koncentrerade till luftvägarna. Alla tre fall hade vid den första presentationen symptom som lindrig temperaturstegring, hosta och förstärkta andningsljud som uppkom relativt tidigt hos fall A och något senare hos fall B och C. Symptomdebut vid PCD sker vanligen vid en låg ålder hos hundar (Edwards et al 1992) men det förekommer även rapporter om senare debut (Foodman et al 1989, Hoover et al 1989, Neil et al 2002). Fall A hade förutom de beskrivna symptomen, även mucopurulent nosflöde, vilket är typiskt hos hundar med PCD (Edwards et al 1992) medan fall C hostade blod. Allmäntillståndet, som ofta men inte alltid är relativt opåverkat hos hundar med PCD (Edwards et al 1992), var sänkt hos fall A och C medan det hos fall B var opåverkat. Fall C hade dessutom andningssvårigheter. Vid initial presentation hade fall A haft symptom under några dagar medan fall B och C hade haft symptomen under några veckor. Symptomen hos fall A blev av allvarligare karaktär omfattande viktnedgång, motionsintolerans och trötthet under det år som hon behandlades. Dessa symptom har tidigare beskrivits hos hund med PCD (Edwards et al 1992).

Gemensamma hematologiska förändringar hos hund A och B, inkluderade leukocytos, neutrofili, monocytos och eosinofili samt normala mängder proteiner och globuliner. Hund A uppvisade dessutom lindrig icke-regenerativ anemi. Hund C hade mycket kraftig leukocytos men det fanns ingen uppgift över fördelningen mellan de vita blodkropparna. Dessa hematologiska förändringar stämmer väl överens med övriga rapporter avseende hundar med PCD (Edwards et al 1992). Icke-regenerativ anemi finns rapporterat tidigare vid ett fall på rottweiler (Hoover

et al 1989) och skulle hos fall A kunna bero på den kroniska inflammation hunden led av.

Även fynden vid röntgenundersökning av thorax överrensstämmer med dem som tidigare beskrivits hos hund med PCD (Edwards et al 1992). Fall A, B och C uppvisade tecken på kraftig bronkopneumoni, lokaliserad i olika delar av lungorna men koncentrerad till de kraniala loberna. Fall C uppvisade de mest kraftiga förändringarna samt tecken på pleuropneumoni (Lord 2007). Alla tre fall hade tydliga tecken på bronkiektasi. I det material som Edwards et al 1992 studerade, återfanns bronkiektasi hos 20 av 25 hundar. Fall A uppvisade tecken på konsolidering av lunglob vilket också är beskrivet hos hund med PCD (Edwards et al 1992). Situs inversus förefaller förekomma hos ca hälften av hundarna med PCD (Edwards et al 1992). Detta återfanns inte hos vare sig fall A, B eller C. Fall A röntgades upprepade gånger under ett år och bronkopneumonin kvarstod och förvärrades samt medförde sekundära följder som konsolidering av lunglob trots behandling med antibiotika, vilket kunde ses på röntgen. Fall C behandlades också med antibiotika men de kraftiga lungförändringarna förvärrades och utvecklades till tecken på obstruerade bronker samt bronkiektasi (Lord 2007).

Vid bronkoskopi av fall A, återfanns i enlighet med de förändringar som tidigare beskrivits hos hundar med PCD (Edwards et al 1992), en inflammerad mucosa i pharynx och trakea samt rikligt med purulent exsudat. Det finns i journalerna ingen notering om utseende på bronker eller näshåla. Bakteriologisk odling från näshåla och tonsillficka visade växt av *E.coli*, vilken förekommit tidigare i ett trakealsköljprov hos en hund med PCD (Dhein et al 1990), men är inte den mest frekvent förekommande bakterien vid PCD hos hund (Edwards et al 1992). Histologisk eller cytologisk analys av vävnad eller exsudat gjordes inte vid bronkoskopiundersökningen och inte heller BAL-prov. Ett BAL-prov hade kunnat visa annan bakterieväxt i de nedre luftvägarna och möjliggjort en än mer riktad behandling av pneumonin. Det finns dock studier som visat samma växt av bakterier i de övre luftvägarna som i de nedre luftvägarna hos hund med PCD (Morrison et al 1987b).

Behandlingen av Fall A och C bestod i antibiotika samt hos fall A även prednisolon. Trots att fall A och C uppvisade initial förbättring vid insättandet av antibiotika, återkom symptomen samt förvärrades på båda hundarna. Fall C följdes endast under en kort tid men trots behandling med cefalexin uppvisades en försämring av bronkopneumonin, påvisad på röntgen tillsammans med tecken på eventuella sekundära förändringar (Lord 2007). Fall A behandlades med flera olika typer av antibiotika men symptomen kvarstod och förvärrades. Inte heller behandlingen med prednisolon gav förbättring, vilket medför att den viktiga differentialdiagnosen Eosinofil bronkopneumopati var mindre trolig som bakomliggande orsak. Fall B behandlades inte alls i avvaktan på lungbiopsi och resultat från odling. Vid ingreppet återfanns dock mycket kraftiga förändringar i lungorna, liknande de förändringar som setts hos fall A vid obduktionen, och hunden avlivades då prognosen bedömdes som mycket dålig. Bakteriefloren hos hundar med PCD varierar över tiden. Det anses därför viktigt, att inför varje övergång till nytt preparat, genomföra ny provtagning (Edwards et al 1992). Att pneumonierna var resistent mot behandling med antibiotika, och i synnerhet efter att riktad antibiotika valts efter provtagning, talar för en komplicerande, bakomliggande faktor. Denna faktor kan vara nedsatt MCT till följd av PCD, men

kan även vara bronkiektasier som fanns hos alla tre fallen. Bronkiektasier medför svårigheter att uppnå behandlingsframgång (Edwards et al 1992). Förutom att bronkiektasi är en följd av nedsatt MCT vid PCD, kan det uppkomma som en följd av andra orsaker till långvarig inflammation och infektion, inhalering av rök eller obstruktion av luftvägar. Dessa övriga orsaker kan uteslutas genom anamnes, röntgenundersökning och bronkoskopi.

Obduktionsresultat från fall A, B och C omfattade interstitiell bronkopneumoni och dilaterade, slemfyllda bronker. Även dessa förändringar är beskrivna hos hund med PCD (Edwards et al 1992). Hos fall C utgjordes exsudatet i bronkerna samt den peribronkiella inflammationen, av eosinofila granulocyter. Hos fall A och B återfanns nekroser med inflammationer i mjälte och kröslymfknutor som bedömdes sekundära och kan ha berott på hematogen spridning. Fall C uppvisade granulom i levern och eosinofila granulocyter i olika organ i kroppen. Fall C uppvisade även övre luftvägsförändringar i form av rhinit, trakeit och tonsillit. På alla fall var bakteriologisk odling från lungorna negativ samt negativ avseende tuberkulos på fall A och B. Fall C undersöktes inte för tuberkulos. Oftast kan bakterier isoleras från de nedre luftvägarna hos hund med PCD (Edwards et al 1992), men det förekommer även negativa odlingar (Killingsworth et al 1987), vilket var fallet hos fall A, B och C. Anledningen till förekomst av eosinofila granulocyter i flera organsystem hos fall C, är oklart. Hundar av rasen rottweiler förefaller dock mer benägna än andra hundraser, att svara med eosinofili vid sjukdomar omfattande olika organsystem som exempelvis lungorna (Liliehök et al 1999).

För att definitivt ställa diagnosen PCD krävs hos hund undersökning av ciliernas funktion och/eller struktur. I fallen A, B och C valde man att som specifik test, utföra undersökning av ultrastrukturen med TEM hos cilier tagna från respirationsvägarna. Vid en första undersökning av respiratoriska cilier i TEM hos fall A, sågs inga dyneinarmar. Detta kan ha flera orsaker. Dels kan som beskrivs i ett tidigare avsnitt, ett tvärsnitt från cilietoppen göra det omöjligt att avgöra om dyneinarmar saknas, då toppen normalt har avsaknad av dyneinarmar (Jorissen et al 1991, Edwards et al 1992). Dessutom finns det, enligt professor G.M. Roomans som utförde undersökningarna i TEM, och som tillsammans med professor Björn Afzelius, tolkade resultaten av dessa, begränsningar med undersökningen (Roomans 2007). En del strukturer i cilierna, som de inre dyneinarmarna, är svåra att se även om de är helt normala, vilket gör det svårt att tolka tecken på avsaknad av dessa. Cilier från fall B och C granskades en tid efter fall A och bedömdes ha en normal ciliestruktur, vilket föranledde ny granskning av fall A. Vid denna undersökning återfanns normal ciliestruktur även hos fall A. Påvisande av normal ciliär ultrastruktur hos de tre fallen medförde att diagnosen PCD varken kunde ställas eller uteslutas då förekomst av normal ultrastruktur i cilierna trots PCD hos hund finns rapporterade (Edwards et al 1992).

I dessa tre fall av misstänkt PCD hos hund var undersökningen med TEM inte diagnostisk. Då hundarna redan var avlivade, fanns ingen möjlighet att utöka undersökningen med flera specifika tester och därigenom säkerställa eller utesluta diagnosen PCD. Vilka tester som utförs vid misstanke om PCD hos hund, beror av det aktuella fallets karaktär och tillgänglig metodik. Testerna har både för och nackdelar och kan ibland behöva kombineras för att möjliggöra diagnos. Flera av dem kräver dessutom narkos, vilket inte är riskfritt på grund av hundarnas

luftvägsproblem. Hos människa kan inledningsvis saccarintest användas vid misstanke om PCD (Roomans et al 2006). Testet har många fördelar genom att individen kan vara vaken och inte kräver speciella förberedelser men är oanvändbar hos hund då det baseras på att individen kan tillkänna när smaken uppfattas. Vid misstanke om PCD hos en hanhund som uppnått könsmognad, kan inledningsvis ett spermaprov tas för motilitetsbedömning och granskning av ultrastrukturen i TEM. Provet medför ingen risk för hunden men på grund av att få hundar undersökts avseende defekta spermier, är det oklart hur tillförlitligt resultatet är (Watson et al 1999). Studier av ciliernas funktion kan göras genom mätning av MCT och bör enligt Edwards et al 1992, om möjligt föregå undersökningen av ciliestrukturen då hundar med PCD alltid uppvisar kraftigt sänkt eller helt frånvarande transport. Undersökningen möjliggörs där tillgång på gammakamera finns. En nackdel är att narkos av hunden krävs, samt att transporten även kan vara nedsatt av andra orsaker än PCD (Crager 1992). Funktionen kan vidare undersökas genom att ciliernas rörelsetyp och frekvens studeras in vitro med faskontrastmikroskop eller datoriserad mikroskopfotometri (Edwards et al 1983, Edwards 1989a, Edwards et al 1989b, Roomans et al 2006). Vävnadsprov kan tas antingen från de nedre eller övre luftvägarna. Testet anses dock inte vara helt tillförlitligt och resultatet kan påverkas av förvärvade förändringar i cilierna. Påvisande av normal ciliefunktion genom in vitro studier medför inte heller att PCD kan uteslutas (Edwards et al 1992). Undersökning av ciliernas struktur kan göras som i fall A, B och C, genom undersökning av ultrastrukturen med TEM och dessutom av orienteringen med svepelektronmikroskop. Biopsier eller borstprov kan tas från de nedre luftvägarna under narkos eller från de övre luftvägarna hos vaken hund. Om mätning av MCT utförs kan i samma narkos och efter denna undersökning, även vävnadsprov tas för undersökning av strukturen. Enligt Roomans 2007 spelar det mindre roll var provet tas så länge det är cilierat. Ett prov från näshålan har den stora fördelen att patienten kan vara vaken men måste tas tillräckligt långt in för att möjliggöra provtagning från cilierat epitel. Påvisande av specifika förändringar i cilierna kan vara diagnostiskt för PCD, men kräver ciliogenes enligt Afzelius 2004 för att med säkerhet särskiljas från SCD. Ciliogenes kan utföras på vävnadsproverna och upprepade undersökningar både avseende ultrastrukturen och funktionen kan göras efter genomgången cellreplikering, vilket ytterligare kan säkerställa diagnosen PCD.

Bakgrunden till den kroniska bronkopneumoni, bronkit och bronkiektasi som respektive fall A, B och C uppvisade, förblev oklar. Då hundarna kom från samma kull och hade liknande symptom, är sannolikheten stor att de led av samma sjukdom. Trots att PCD misstänktes som orsaken till hundarnas kroniska symptom, är det inte omöjligt att de led av någon annan ärftligt betingad störning i immunförsvaret. Mest troligt är en primär immunbristsjukdom, vilken skulle kunna förklara deras unga ålder, släktskap, symptom och dåliga svar på behandling. För att en immunbristsjukdom ska kunna diagnostiseras, krävs vidare undersökning av i immunförsvaret ingående delar i enlighet med vad som beskrivs i tidigare avsnitt. Mängden immunoglobuliner i serum mättes dock på dessa hundar och återfanns normalt, vilket dock inte utesluter en lokal brist.

Möjligheter till molekylärgenetisk diagnostik av specifika orsaker till PCD hos hund, kan komma att utvecklas. Molekylärgenetiska studier pågår redan hos

människa med PCD och har påbörjats också hos hund (Hedhammar 2007). Att analysera den del av genomet som svarar för ciliära strukturer, är krävande. Hos människa har redan områden identifierats, i vilka mutationer kopplade till PCD mer frekvent förekommer (Zariwala et al 2007). Genom kännedom om liknande specifika områden hos hundar, kan granskning av dessa delar av genomet genomföras på liknande sätt. Kunskaper om bakomliggande orsaker till PCD, kan möjliggöra att i framtiden kunna utveckla metoder för att lättare förebygga och diagnostisera denna grupp av sjukdomar hos hund. Avelsarbete mot PCD kan dock bedrivas även utan vetskap om ansvariga gener, genom att konsekvent undvika att avla på drabbade individer och nära besläktade djur som föräldrar och kullsyskon. Då PCD hos hund ofta nedärvs autosomt recessivt, är det dock svårt att utan genetiska studier tidigt lokalisera heterocygota individer, vilket får till följd att defekta gener kan få stor spridning.

KONKLUSION OCH FÖRSLAG TILL UTREDNINGSGÅNG

PCD bör misstänkas hos unga hundar som lider av kroniska återkommande luftvägsinfektioner. För definitiv diagnos hos hund krävs påvisbar funktionell nedsättning hos cilierna i form av nedsatt MCT eller avvikande rörelser och/eller påvisbara specifika ultrastrukturella avvikelser i cilierna.

Hur en hund kan utredas vid misstanke om PCD, beror av det aktuella fallets karaktär och påverkas av fallets svårighetsgrad, tillgänglig metodik och hundens hälsa. Dessa faktorer utgör även grunden till vilken ordningsföljd som lämpar sig bäst i det aktuella fallet.

- En noggrann anamnes som även avser kullsyskon och föräldrar, koncentrerad till symptomdebut och eventuell behandlingsframgång.
- Klinisk undersökning som koncentreras till respirationsorganen men även för att möjliggöra fynd av andra eventuella defekter i exempelvis könsceller eller hörselorgan. Hematologiska parametrarna är viktiga för att konfirmera men framför allt utesluta andra sjukdomar.
- Röntgenundersökning av thorax och trakea bör utföras tidigt och är av stor vikt för konfirmering och uteslutande av differentialdiagnoser. Fynd av bronkiektasi och konsolidering av lungor bör föranleda snabb vidare utredning för att hundens tillstånd inte ska förvärras ytterligare. Fynd av situs inversus vid samtidig förekomst av kroniska luftvägssymptom och fynd av bronkiektasi på en ung hund är starkt indikerande för diagnosen PCD. Möjlighet att påvisa bronkiektasi finns även genom undersökning med datortomografi.
- Bronkoskopi och provtagning för cytologi och odling är av stor vikt men måste vägas mot risken med sövning av hunden. Förutom att möjliggöra uteslutande av differentialdiagnoser, ger det underlag för riktad antibiotikabehandling samt möjlighet att påvisa eventuell bronkiektasi.

- Undersökning av spermier avseende ultrastrukturella defekter i TEM är möjligt om hunden är av hanligt kön och har uppnått könsmod. Resultatet är i nuläget svårbedömt på grund av få rapporter hos hund.
- Om hundens tillstånd tillåter sövning, och tillgänglig metodik finns att tillgå, kan mätning av hastigheten på MCT genomföras. Vid rätt utförd undersökning och påvisande av kraftigt nedsatt eller utebliven transport, är testet starkt indikerande för diagnosen. Möjligheten att transporten är nedsatt sekundärt till andra orsaker än PCD finns dock och testet bör vid strävan efter definitiv diagnos, konfirmeras med andra tester.
- I samma narkos och efter mätning av MCT, kan bronkoskopi och provtagning från trakea eller bronker för undersökning av ultrastrukturella defekter i TEM utföras. Påvisande av specifika förändringar, indikerar starkt diagnosen PCD. För att definitivt skilja dem från misstänkta förvärvade förändringar, bör ciliogenes utföras och undersökningen i TEM upprepas. Från provet finns även möjlighet att studera ciliernas rörelser samt orientering i faskontrastmikroskop eller med datoriserad mikroskopfotometri respektive svepelektionmikroskop. Även dessa undersökningar kan upprepas efter ciliogenes vid misstanke om sekundära förändringar.
- Om hundens tillstånd inte tillåter sövning eller om utrustning ej finns att tillgå, kan ett borstprov från hunden näshåla tas utan sövning och för undersökning av ciliestrukturen i TEM. Tolkning av resultatet är detsamma som anges ovan.

I vissa fall av misstanke om PCD hos hund kan definitiv diagnos inte ställas ens genom specifika tester. Diagnosen får i stället baseras på övriga fynd och uteslutande av differentialdiagnoser.

Vid önskan att utföra strukturell undersökning av cilier med TEM av misstänkta fall av PCD hos hund, kan kontakt tas med professor Godfried M. Roomans på Uppsala Universitet, telefonnummer 018-471 00 00. Undersökningen kostar i dagsläget ca 2800 kronor.

TACK TILL:

Åke Hedhammar och Bitten Andréén, mina handledare på Institutionen för kliniska vetenskaper, Universitetsdjursjukhuset, SLU Uppsala, för Ert stöd, uppmuntran och stora intresse under arbetets gång!

Djurägare och uppfödare för att Ni ställde upp och svarade på mina frågor om Era hundar.

Godfried M. Roomans, professor på Uppsala Universitet för engagemang och trevligt bemötande vid mailkontakt och vid mitt besök i elektronmikroskopens värld.

Peter Lord och Helena Nyman, Avdelningen för bilddiagnostik, SLU för hjälp med tolkning av hundarnas röntgenbilder.

Klinikcentrums bibliotekarier för all hjälp med artiklar från världens alla hörn!

Min kärlek Mats, min underbara familj och mina fantastiska vänner för Ert tålamod, förståelse och kärlek under arbetet och hela studietiden!

Linda Andersson, Uppsala januari 2008

LITTERATURFÖRTECKNING

- Afzelius B.A. 1979. The Immotile-Cilia Syndrome and Other Ciliary Diseases I: Internal review of Experimental Pathology. 19:1-43, New York, Academic Press, Inc, ISBN 0-12-364919-6
- Afzelius B.A. 1985. The immotile-cilia syndrome: A microtubule-associated defect. *Crit Rev Biochem*, 19(1):63-87
- Afzelius B.A. 2003. Medfödd cilieorrlighet - sällsynt syndrom av akademiskt intresse. *Läkartidningen* 100(13):1148-1152
- Afzelius B.A. 2004. Cilia-related diseases. *J Pathol* 204:470-477
- Afzelius B., Carlsten J., Karlsson S. 1984. Clinical, pathologic and ultrastructural features of situs inversus and immotil-cilia syndrome in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 184(5):560-564
- Antibiotikapolicy för hund- och kattsjukvård. 2002 Sveriges Veterinärmedicinska Samfund
- August J.R., Teer P.A., Bartels J.E. 1982. Kartagener´s Syndrome in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 18:822-826
- Brockus C.W., 2005. Leukocyte Disorders In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6.ed., 1937-1943, St. Louise, Elsevier Saunders, ISBN 0-7216-0117-0.
- Carrig C.B., Suter P.F., Ewing G.O., Dungworth D.L. 1974. Primary dextrocardia with situs inversus, associated with sinusitis och bronchitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 164:1127-1134
- Caswell J.L., Williams K.J. 2007. Respiratory system In: *Pathology of Domestic Animals* 5 ed., 523-653, Elsevier Saunders, ISBN 13-978 0 7020 2785 7, 10-0 7020 2785 5
- Chopra S.K., Taplin G.V., Simmons D.H., Elam D. 1977. Measurement of Mucociliary Transport Velocity in the Intact Mucosa. *Chest* 71(2):155-158
- Clerx C., Peeters D., Beths T., McEntee K., Votion D., Snaps F., henroteaux M., Jorissen M. 2000. Use of ciliogenesis in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 217(11):1681-1685
- Clerx C., Reichler I., Peeters D., McEntee K., German A., Dubois J., Schynts F., Schaaf-lafontaine N., Willems T., Jorissen M., day M.J. 2003. Rhinitis/Bronkopneumonia Syndrome in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 17(6):843-849
- Corbelli R., Hammer J. 2007. Measurement of nasal nitric oxide. *Paediatric Respiratory Reviews* 8:269-272
- Crager C.S. 1992. Canine Primary Ciliary Dyskinesi. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian: Small Animal Practice* 14(11):1440-1445
- Daniel G.B., Edwards D.F., Harvey R.C., Kabalka G.W. 1995. Communicating Hydrocephalus in Dogs with Congenital Ciliary Dysfunktion. *Dev Neurosci* 17:230-235
- De Scally M., Lobetti R.G., Van Wilpe E. 2004. Primary ciliary dyskinesia in a Staffordshire bull terrier. *Journal of the South African Veterinary Association*, 75(3):150-152
- Dhein C.R., Prieur D.J., Riggs M.W., Potter K.A., Widders P.R. 1990. Suspected ciliary dysfunktion in Chinese Shar Pei pups with pneumonia. *Am J Vet Res* 51(3):439-446
- Edwards D.F., Kennedy J.R., Patton C.S., Toal R.L., Daniel G.B., Lothrop C.D. 1989a. Familial Immotile-Cilia Syndrome in English Springer Spaniel Dogs. *Am J Med Gen* 33(3):290-298

- Edwards D.F., Kennedy J.R., Toal R.L., Maddux J.M., Barnhill M.A., Daniel G.B. 1989b. Kartagener's Syndrome in a Chow Chow Dog with Normal Ciliary Ultrastructure. *Vet. Pathol.* 26(4):338-340
- Edwards D.F., Patton C.S., Bemis D.A., Kennedy J.R., Selcer B.A. 1983. Immotile cilia syndrome in three dogs from a litter. *J Am Vet Med Assoc* 183(6):667-672
- Edwards D.F., Patton C.S., Kennedy J.R. 1992. Primary Ciliary Dyskinesia in the Dog. *Problems in Veterinary Medicine* 4(2):291-319
- Foodman M.S., Gieger U., Stebbins K., Knight D. 1989. Kartagener's syndrome in an old miniature poodle. *J Sm Anim Pract* 30:96-100
- Jorissen M., Cassiman J-J. 1991. Relevance of the Ciliary Ultrastructure in Primary and Secondary Ciliary Dyskinesia: A Review. *American Journal of Rhinology*, 5(3):91-101
- Journaler fall A, B och C, Djursjukhuset Albano, Stockholm 1999 och Universitetsdjursjukhuset, SLU, Uppsala 1997-1999
- Hedhammar Å. Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, Uppsala. Personligt meddelande avseende LUPA, 2007-09-01 till 2007-12-01
- Hoover J.P., Howard-Martin M.O., Bahr R.J., 1989. Chronic bronchitis, bronchiectasis, bronchiolitis, bronkiolitis obliterans and bronchopneumonia in a Rottweiler with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:297-304
- Killingsworth C.R., Slocombe R.F., Wilsman N.J. 1987. Immotile cilia syndrome in an aged dog. *J Am Vet Med Assoc* 190(12):1567-1571
- Lilliehöök I. 1999. Studies of blood eosinophil and neutrophil granulocytes in healthy and diseased dogs. Avhandling, Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala. SLU Service/Repro, Uppsala ISBN 91-576-5409-3
- Lindström M. 2004. Particles in small airways: mechanism for deposition and clearance and Pharmacokinetic assessment of delivered dose to the lung. Avhandling, Karolinska Institutet, Stockholm, Repro Print AB, ISBN 91-7349-893-9
- Lord P. Avdelningen för bildiagnostik, SLU, Uppsala. Personliga samtal 2007-11 till 2007-12
- Maddux J.M., Edwards D.F., Barnhill A., Sanders W.L. 1991. Neutrophil Function in Dogs with Congenital Ciliary Dyskinesia. *Vet. Pathol* 28(5):347-353
- Morrison W.B., Frank D.E., Roth J.A., Wilsman N.J. 1987a. Assessment of neutrophil function in dogs with primary ciliary dyskinesia. *J Am Vet Med Assoc* 191(4):425-430
- Morrison W.B., Wilsman N.J., Fox L.E., Farnum C.E. 1987b. Primary Ciliary Dyskinesia in the Dog. *J Vet Int Med* 1(2):67-74
- Neil J.A., Canapp S.O., Cook C.R., Lattimer J.C. 2002. Kartagener's Syndrome in a Dachshund Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 38(1):45-49
- Nelson O.L., Sellon R.K. 2005 Pulmonary Parenchymal Disease In: *Textbook of Veterinary internal Medicine*. 6.ed., 1239-1266, St. Louise, Elsevier Saunders, ISBN 0-7216-0117-0.
- Nyman H. Avdelningen för bildiagnostik, SLU, Uppsala. Personligt samtal 2007-11-08
- Pizzi S., Cassato S., Bernardi F., Mantovani W., Cenacchi G. 2003. Clinico-pathological Evaluation of Ciliary Dyskinesia: Diagnostic Role of Electron Microscopy. *Ultrastructural Pathology* 27:243-252

- Randolph J.F., Castelman W.L. 1984. Immotile cilia syndrome in two Old English Sheepdog litter-mates. *J Sm Anim Pract*, 25:679-686
- Reichler I.M., Hoerauf A., Guscetti F., Gardelle O., Stoffel M.H., Jentsch B., Walt H., Arnold S. 2001. Primary ciliary dyskinesia with situs inversus totalis, hydrocephallus internus and cardiac malformation in a dog. *J Sm Anim Pract* 42(7):345-348
- Roomans G.M. Uppsala Universitet. Personliga samtal och kontakt via mail 2007-08 till 2007-12
- Roomans G.M., Ivanovs A., Shebani E.B., Johanneson M. 2006. Transmission Electron Microscopy in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Upsala J Med Sci* 111(1):155-168
- Schedin U., Röken B.O., Nyman G., Frostell C., Gustafsson L.E. 1997. Endogenous nitric oxide in the airways of different animal species. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1133-1141
- Socialstyrelsen, Hemsida: www.sos.se Primär ciliär dyskinesi [online] 2007-10-17, tillgänglig 2006-11-28
- Stowater J.L. 1976. Kartagener's Syndrome in a Dog. *J Am Vet Radiol Soc*, 17:174-177
- Toal R.L., Edwards D.F. 1996 *Mucociliary Scintigraphy In: Handbook of Veterinary Nuclear Medicine*, 154-157 North Carolina State University, ISBN 0-9651794-0-0
- Uppfödare hundar, personliga samtal 2007-10 och 2007-11
- Vaden S.L., Breitschwerdt E.B., Henrikson C.K., Metcalf M.R., Cohn L., Craig W.A. 1991. Primary Ciliary Dyskinesia in Bichon Frise Litter Mates. *J Am Anim Hosp Assoc* 27:633-640
- Watson P.J., Herrtage M.E., Peacock M.A, Sargan D.R. 1999. Primay ciliary dyskinesia in Newfoundland dogs. *The Veterinary Record* 144(26):718-725
- Whaley S.L., Muggenburg B.A., Seiler F.A., Wolff R.K. 1987a Effect of aging om tracheal mucociliary clearance in beagles dogs. *J Appl Phys* 62(3):1331-1334
- Whaley S.L., Wolff R.K., Muggenburg B.A. 1987b Clearance of nasal mucus in nonanesthetized and anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 48(2):204-206
- Wheeldon E.B., Pierie H.M., Fisher E.W., Lee R. 1977. Chronic respiratory disease in the dog. *J Small Anim Pract* 18:229-246
- Zariwala M.A., Knowles M.R., Omran H. 2007. Genetic Defects in Ciliary Structure and Function. *Annu rev Physiol* 69:423-450