

VETENSKAPLIG SLUTRAPPORT

Projektets titel och projektnummer

Progressiv icke-smärtsam myelopati på mops, N2014-0026, N2016-0011

Rapportens författare

Cecilia Rohdin

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Inledning, bakgrund, syfte och frågeställning

Inledning

Sedan en längre tid har det inom rasen mops förekommit individer som, vanligen efter 5 års ålder, utvecklat tilltagande parapares och ataxi med ett tämligen förutsägbart förlopp; dessa har kallats vingelmopsar. Vingelmopsar förekommer välden över och utifrån att en sökning på internet ger över 2 miljoner träffar på ”wobbly pugs” får de anses tämligen vanligt förekommande. Affekterade mopsar har med tiden utvecklat inkontinens och har inte klarat av att hålla avföring och senare inte heller urin. Tillståndet har inte varit förknippat med uppenbar smärta. Vingliga mopsar har vanligen blivit avlivade när de fått för svårt att ta sig fram på bakbenen eller då de blivit inkontinenta. Utifrån ovanstående kliniska kriterier valde vi att istället för ”vingelmopsar” använda benämningen ”progressiv icke-smärtsam myelopati på mops”.

Det finns en mängd olika orsaker till myelopatier (ryggmärgslidanden) på hund och de presenterar alla med en unik sammansättning av signalement, förekomst av smärta, ”onset”, progression, symmetri¹. På mops beskrivs dock en likartad klinisk fenotyp i samband med ett flertal *olika* etiologier. Publicerad litteratur har beskrivit etiologier kopplade till förändringar i kotpelaren, kotkroppsanomalier och diskbråck, samt i ryggmärgshinnorna, subarachnoidala divertiklar, som orsak till en symtombild förenlig med progressiv icke-smärtsam myelopati på mops²⁻⁵. Kotkroppsanomalier (onormalt utformade kotkroppar) är vanligt på brakycefala hundraser så som Fransk bulldogg och mops. Majoriteten anses dock inte orsaka symtom. Mopsar drabbas dock, av okänd anledning, oftare än andra raser av neurologiska symtom till följd av kotanomalier⁶. Diskbråck är en vanlig orsak till myelopatier på hund men ger i regel inte upphov till ett förutsägbart progredierande förlopp så som beskrivits på mops⁷. Subarachnoidala divertiklar har beskrivits i både halsrygg och bröstländrygg på mops^{8,9}. I de fall de förekommer i bröstländryggen presenterar de som progressiv icke-smärtsam myelopati på mops.

Det har således funnits ett behov av att ta reda på orsaken eller orsakerna till att vissa mopsar utvecklar progressiv icke-smärtsam myelopati. Finns det gemensamma faktorer som kopplar samman dessa mopsar som beskrivs utifrån olika etiologier trots att de delar en gemensam, liknande, klinisk fenotyp?

Syfte

Syftet med forskningsprojektet har varit att klargöra vad som orsakar de symtom som vi ser på mopsar med progressiv icke-smärtsam myelopati, att få en uppfattning om hur vanligt det är, om det är kopplat till andra sjukdomstillstånd inom rasen samt att ta reda på vilken betydelse kotkroppsanomalier har för utvecklandet av symtom.

Frågeställningar

FÖREKOMST AV RÖRELSEAVVIKELSER PÅ MOPS

Syftet med denna studie var att via en enkätstudie ta reda på prevalensen av rörelsestörningar inom den svenska mopsrasen. Genom att komplettera enkätstudien med en uppmaning till mopsägare som deltog i studien att skicka in videofilmer på sina hundar i rörelse avsågs även att bedöma huruvida rörelseavvikelsen var av ortopedisk eller neurologisk karaktär.

Dessutom syftade studien till att ta reda på om andra hälsotillstånd inom rasen hade något samband med dessa rörelsestörningar.

FÖREKOMST AV KOTANOMALIER I BRÖST OCH LÄNDRYGG PÅ MOPSAR MED OCH UTAN NEUROLOGISKA SYMTOM

Syftet med denna studie var att ta reda på betydelsen av kotkroppsanomalier för utvecklandet av kroniska myelopatier i bröstländryggen på mops.

KLINISK OCH PATOLOGISK FENOTYPISK KARAKTÄRISERING AV KRONISK THORAKOLUMBAL MYELOPATI PÅ MOPS

Syftet med denna studie var att kliniskt och patologiskt karaktärisera mopsar med progressiv icke-smärtsam myelopati. Detta genom fördjupade kliniska undersökningar men framför allt genom neuropatologiska studier. Syftet med dessa neuropatologiska undersökningar var dels att karaktärisera fynden i det centrala nervsystemet (CNS), i synnerhet ryggmärgen, dels att relatera dessa fynd till förändringar (kotkroppsanomalier och diskbråck) i kotpelaren.

Material och metoder

FÖREKOMST AV RÖRELSEAVVIKELSER PÅ MOPS

Sammanlagt 2374 enkäter skickades ut till samtliga ägare av mopsar registrerade i Svenska kennelklubben 1, 5 och 8 år gamla år 2015 och 2016. Denna enkät innehöll allmänna frågor kring signalement och hälsotillstånd samt specifika frågor avseende eventuella

rörelseavvikelser tydandes på ortopedisk eller neurologisk avvikelse. Påminnelse skickades till ägare som inte svarat på enkäten inom rimlig tid och ägaren gavs möjlighet att svara både brevledes och via internet. En svarsfrekvens på 26 % resulterade slutligen i att totalt 550 mopsar vars ägare svarat på huvudfrågan, *om deras mops rörde sig normalt*, inkluderades i studien.

FÖREKOMST AV KOTANOMALIER I BRÖST OCH LÄNDRYGG PÅ MOPSAR MED OCH UTAN NEUROLOGISKA SYMTOM

Samtliga 57 mopsar som inkluderades i denna undersökning hade genomgått en skiktröntgen av bröstländryggen. 30 mopsar med progressiv icke-smärtsam myelopati, samt en bekräftad myelopati i bröstländryggen (via magnetkameraundersökning och/eller patologi) inkluderades som affekterade. 21 mopsar vars bröstländrygg undersökts i samband med en studie kring BOAS, bedömda att röra sig normalt, från England inkluderades som icke-affekterade. Ytterligare 6 mopsar undersökta i Sverige, bedömda att röra sig normalt, inkluderades i studien som icke-affekterade.

Samtliga skiktröntgenstudier bedömdes av två oberoende granskare, diplomater i bilddiagnostik, avseende förekomst av spina bifida, blockkotor, övergångskotor, hemivertebrer och underutvecklade facettleder (de leder som förbinder kotkropparna).

KLINISK OCH PATOLOGISK FENOTYPISK KARAKTÄRISERING AV KRONISK THORAKOLUMBAL MYELOPATI PÅ MOPS

Denna studie inkluderade 30 mopsar med kronisk (> 1 månad) parapares och ataxi som genomgått neuropatologisk undersökning med speciellt avseende på ryggmärgen. I många fall var även ryggmärgsvätskeprov (n=27), skiktröntgen (n=18) och magnetkameraundersökning utförd (n=17) innan eller precis efter att patienten avlivats. I de fall förändringar i intervertebraldisker tydandes på diskbräck påvisats, vid avancerade bilddiagnostik eller under makroskopisk undersökning, utfördes även histopatologisk bedömning av det drabbade kotkroppsavsnittet (n=15).

Resultat

FÖREKOMST AV RÖRELSEAVVIKELSER PÅ MOPS

550 mopsar ingick i studien. Rörelseavvikelser visade sig vara vanligt förekommande inom rasen (prevalens, förekomst, 30.7 %). Majoriteten av dessa mopsar bedömdes uppvisa neurologiska rörelseavvikelser. Den vanligaste orsaken till att mopsar som deltog i studien inte längre var i livet var enligt ägarna en rörelseavvikelse. Ett samband mellan rörelseavvikelser och ålder kunde påvisas, äldre hundar hade mer rörelseavvikelser än yngre mopsar. Ett samband sågs även mellan rörelseavvikelser och dyspné, det var vanligare att mopsar med dyspné hade rörelseavvikelser jämfört med mopsar utan dyspné. Studien visade

även att det var vanligt förekommande att mopsar slet sina klor och även huden på ovansidan av tassarna, ibland så pass att det blödde. Slitandet av klor och huden på ovansidan av tassarna var vanligare på framtassarna och sågs i regel från ung ålder.

Resultaten presenterades via ett abstrakt och en poster vid European Congress of Veterinary Internal Medicine på Malta i september 2017.

Manuskriptet publicerades i Veterinary Record februari 2018¹⁰.

FÖREKOMST AV KOTANOMALIER I BRÖST OCH LÄNDRYGG PÅ MOPSAR MED OCH UTAN NEUROLOGISKA SYMTOM

Två grupper av mopsar i jämförbar ålder med och utan neurologiska symtom, ingick i studien. De mopsar som ingick i studien med neurologiska symtom visade samtliga symtom förenliga med en progressiv icke-smärtsam myelopati. Myelopatin var dessutom bekräftad med magnetkameraundersökning och/eller patologi. I studien ingick svenska och norska mopsar samt mopsar från England.

Kotkroppsanomalier var vanligt förekommande på mopsar både med och utan neurologiska symtom med knappt fyra kotkroppsanomalier per mops oavsett neurologiskt status. Underutvecklade facettleder förekom på majoriteten av alla mopsar och var den vanligaste förekommande kotkroppsanomalin. Spina bifida sågs uteslutande av första bröstkotan. Ingen mops hade blockkota.

Ingen skillnad kunde påvisas vare sig vad gäller förekomst, eller typ av kotkroppsanomali mellan dessa två grupper av mopsar med en genomsnittlig ålder av 7 år.

Manuskript publicerat i The Veterinary Journal 2018¹¹.

KLINISK OCH PATOLOGISK FENOTYPISK KARAKTÄRISERING AV KRONISK THORAKOLUMBAL MYELOPATI PÅ MOPS

Samtliga mopsar visade en tilltagande parapares och ataxi i bakbenen med succesiv försämring. Ett antal ägare beskrev en begränsning av hundens aktivitetsnivå, en ovilja att gå promenader. Utifrån detta ifrågasattes om tillståndet kan beskrivas som ”icke-smärtsamt”. Inkluderade hundar avlivades i genomsnitt drygt ett år efter symtomdebut. Alla mopsar var vid avlivningstillfället fortfarande ambulatoriska. Då de avlivades hade 80 procent av inkluderade mopsar utvecklat avföringsinkontinens och 25 % urininkontinens.

Patologin karaktäriserades av en, i regel fokal, fibros ryggmärgshinnorna. I vissa fall sågs divertikelbildning till följd av adherenser i ryggmärgshinnorna. I motsvarande ryggmärgssegment sågs en destruktion av ryggmärgen som i majoriteten av fallen var omfattande. Parallellt påvisades i samtliga fall som undersöktes med skiktröntgen förändringar i kotpelaren, kotkroppsanomalier eller diskbråck, i anslutning till ryggmärgslesionen. Ett något oväntat resultat var att 43 % av undersökta mopsar visade

lindrig-kraftig lymfo-histiocytär inflammation i det centrala nervsystemet, kopplat till, men även utanför området, där lesionen i ryggmärgen påvisats.

Resultaten presenterades vid ACVIM Phoenix 2019.

Manuskript publicerat i Journal of Veterinary Internal Medicine 2020¹².

Diskussion med slutsatser och praktisk nytta

Mopsar drabbas av en rad, sedan tidigare kända, hälsoproblem delvis till följd av sin brakycefala konstitution. Att rörelsebesvär var så pass utbredda som vår studie visade, med en hög mortalitet inom rasen, har dock inte tidigare uppmärksammats¹³.

Vi har med patologi studien fastställt att den homogena kliniska fenotyp som mopsar med progressiv icke-smärtsam myelopati visar, med en tilltagande parapares och ataxi, representeras av likartade patologiska förändringar. Patologin karaktäriserades av omfattande, i regel fokal, fibros i ryggmärgshinnor, med samtidig ryggmärgsdestruktion. I anslutning till det affekterade ryggmärgsavsnittet påträffades förändringar i kotpelaren. I majoriteten av fallen representerades dessa förändringar av kotkroppsanomalier så som underutvecklade facettleder och hemivertebrer.

Av vilken anledning endast ett fåtal av dessa kotkroppsanomalier verkar ha kliniskt betydelse är inte känt. Andra studier har visat att graden av underutvecklade facettleder¹⁴, samt graden av vinkelställning av ryggmärgen i anslutning till kotkroppsanomalin⁶ kan ha betydelse.

Mopsar, med eller utan neurologiska symtom, har i genomsnitt knappt fyra kotkroppsanomalier per mops i sin kotpelare¹¹. Förutsatt att kotkroppsanomalier är en riskfaktor för utvecklandet av meningeal fibros så får risken således bedömmas som tämligen spridd inom rasen.

Vår studie visade att mopsar med fullständig destruktion, malaci, av ryggmärgen hade haft symtom längre än mopsar utan malaci, de var dessutom oftare inkontinenta. Inflammation i centrala nervsystemet påträffades dock oftare på de mopsar som inte påvisade en fullständig destruktion av ryggmärgen. Utifrån detta kan det antas att förändringarna börjar med en inflammation i ryggmärgshinnorna och att det med tiden utvecklas meningeal fibros och adherenser med störd cirkulationen till motsvarande ryggmärgsavsnitt. Malaci utvecklas som en konsekvens av försämrad kärlförsörjning och flöde av ryggmärgsvätska. Detta förlopp, med en tidig inflammatorisk fas och en senare kronisk proliferativ fas har visats på människor med ett liknande tillstånd, arachnoiditis¹⁵. Arachnoiditis presenterar med allt från lindriga till grava besvär. Varför vissa människor drabbas t.ex. efter en ryggmärgsbedövning, är inte känt. En ärftlig benägenhet att utveckla arachnoiditis finns beskrivet på humansidan.

Vi vet sedan tidigare att mopsar är predisponerade för ett allvarligt tillstånd som orsakar en immunmedierad meningoencefalit, så kallad pug dog encephalitis, PDE. PDE är kopplat till en autoimmunitet mot glial fibrillary acid protein, GFAP^{16,17}. Det har visats att även mopsar utan PDE har en förhöjd halt GFAP i ryggmärgsvätskan. Mopsens benägenhet att utveckla PDE och en potentiell koppling till de lymfo-histiocytära infiltrat i CNS som påvisats på hundar i vår studie bör utredas vidare.

Utöver de fynd som gjordes i bröstländryggen, påträffades även meningeal fibros i halsryggmärgen på ett fåtal mopsar. Detta tyder på att förändringarna som ses i bröstländryggen sannolikt inte kan ses om en specifik sjukdom utan mer som en predisposition, möjligen rasrelaterad, att utveckla meningeal fibros. Subarachnoidala divertiklar har tidigare påvisats i ryggmärgshinnor på unga mopsar, nästan uteslutande i övergången mellan andra och tredje halskotan. Mopsar med dessa divertiklar i halsryggen har vanligen presenterats genom att slita klor och ovansidan av huden på framtassar så det blöder. Varför den meningeala fibrosen verkar ha en predilektion för vissa områden i ryggmärgen, och av vilken anledning de likartade patologiska förändringarna i bröstländryggen ger upphov till ett progredierande förlopp men inte givet de i halsryggen kräver fortsatta studier.

Utifrån att patologin nu är känd och tillståndet inte givet kan bedömas som "icke-smärtsamt" bör arbetsnamnet "progressiv icke-smärtsam myelopati på mops" i framtiden ersättas av lämpligare.

Slutligen, sambandet mellan rörelseavvikelser och dyspné är intressant och bör föranleda vidare undersökningar. Även om kopplingen möjligen är ett uttryck för två tillstånd som är vanligt förekommande inom samma ras, skulle det kunna indikera att mopsens konstitution predisponerar för båda tillstånden.

Slutsatser:

Rörelsestörningar var vanligt förekommande på mops och majoriteten gav intryck av att vara orsakade av neurologiska orsaker. Rörelsestörningar på mops var vanligare på äldre mopsar, och ett samband förekom mellan rörelsestörningar och dyspné.

Kotanomolier var vanligt förekommande på mopsar med och utan neurologiska symtom. Ingen skillnad i förekomst eller typ av kotkroppsanomolier kunde påvisas mellan mopsar med och utan neurologiska symtom.

Vingelmopsar eller mopsar med progressiv icke-smärtsam myelopati delar en homogen klinisk och patologisk fenotyp. Patologin karaktäriserades av meningeal fibros, ryggmärgsdestruktion och intilliggande patologi i kotpelaren (vanligtvis en kotkroppsanomali). Dessutom är lymfo-histiocytär inflammation i det centrala nervsystemet vanligt förekommande på dessa mopsar.

Praktisk nytta:

Vid detta projekt, som ingått i doktoranden Cecilia Rohdins avhandlingsarbete, har vi studerat rörelseproblem i allmänhet och mopsar med progredierande icke-smärtsam myelopati i synnerhet. Genom våra studier har vi belyst ett hälsoproblem vars omfattning sedan tidigare inte varit känd. Vi har kunnat koppla den homogena kliniska fenotypen, som tidigare beskrivits vid ett flertal olika etiologier, kring en gemensam tämligen homogen patologisk bild.

Resultat från dessa studier kring meningeal fibros öppnar upp för ytterligare studier kring orsaken och betydelsen av de inflammatoriska förändringar som påvisades, samt betydelsen av kotkroppsanomolier så som hemivertebror och underutvecklade facettleder, samt även för genetiska studier.

Framtida studier bör även inkludera frågeställningar kring hur kunskapen kring meningeal fibros på mops kan vara till gagn för människor med arachnoiditis. Förhoppningsvis kan framtida studier även öppna upp för nya behandlingsmöjligheter.

Övriga deltagande personer i projektet

Ingrid Ljungvall KV SLU, Jens Häggström KV SLU, Kerstin Lindbladh-Toh IMBIM, Karin Hultin Jäderlund NVH

För ekonomisk slutredovisning av projektet, uttaget från SLU's bokföringssystem se nedan:

Kostnader	Svenska kronor
Publikationskostnad	21615
Resa/biljett	20484
Frakter och transport	971
Porto	22999
Datatjänster	12646
Djur och veterinäruppdrag	53515
Analysuppdrag	51580
Tryckeritjänster/kopieringsuppdrag	26189
Summa	210 000

Vi tackar stort för forskningsbidraget från AGRIA och SKK:s forskningsfond för sällskapsdjur.

Litteraturlista:

1. Cardy TJ, De Decker S, Kenny PJ, et al. Clinical reasoning in canine spinal disease: what combination of clinical information is useful? Vet Rec 2015;177:171.
2. Alisauskaite N, Cizinauskas S, Jeserevics J, et al. Short- and long-term outcome and magnetic resonance imaging findings after surgical treatment of thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 25 Pugs. Journal of veterinary internal medicine 2019.
3. Bismuth C, Ferrand FX, Millet M, et al. Original surgical treatment of thoracolumbar subarachnoid cysts in six chondrodystrophic dogs. Acta veterinaria Scandinavica 2014;56:32.
4. Fisher SC, Shores A, Simpson ST. Constrictive myelopathy secondary to hypoplasia or aplasia of the thoracolumbar caudal articular processes in Pugs: 11 cases (1993-2009). J Am Vet Med Assoc 2013;242:223-229.
5. Flegel T, Muller MK, Truar K, et al. Thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 5 pug dogs. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne 2013;54:969-973.
6. De Decker S, Packer RMA, Cappello R, et al. Comparison of signalment and computed tomography findings in French Bulldogs, Pugs, and English Bulldogs with and without clinical signs associated with thoracic hemivertebra. Journal of veterinary internal medicine 2019.
7. Full A, Dewey, C.J., Bouma, J.L. Prevalence and magnetic resonance imaging of intervertebral disc disease in pugs with caudal articular process dysplasia of the thoracolumbar Spine. In: ACVR Proceedings, St Louis, MO, USA 2014.

8. Rohdin C, Nyman HT, Wohlsein P, et al. Cervical spinal intradural arachnoid cysts in related, young pugs. *The Journal of small animal practice* 2014;55:229-234.
9. Mauler DA, De Decker S, De Risio L, et al. Signalment, clinical presentation, and diagnostic findings in 122 dogs with spinal arachnoid diverticula. *Journal of veterinary internal medicine* 2014;28:175-181.
10. Rohdin C, Jäderlund KH, Ljungvall I, et al. High prevalence of gait abnormalities in pugs. *Veterinary Record* 2018;182:167-167.
11. Rohdin C, Häggström J, Ljungvall I, et al. Presence of thoracic and lumbar vertebral malformations in pugs with and without chronic neurological deficits. *Vet J* 2018;241:24-30.
12. Rohdin C, Ljungvall, I., Häggström, J., Leijon, A., Lindblad-Toh, K., Matiassek, K., Rosati, M., Wohlsein, P., Hultin Jäderlund, K. Thoracolumbar meningeal fibrosis in pugs. *Journal of veterinary internal medicine* 2020;1:1-11.
13. O'Neill DG, Darwent EC, Church DB, et al. Demography and health of Pugs under primary veterinary care in England. *Canine Genetics and Epidemiology* 2016;3:5.
14. Driver CJ, Rose J, Tauro A, et al. Magnetic resonance image findings in pug dogs with thoracolumbar myelopathy and concurrent caudal articular process dysplasia. *BMC veterinary research* 2019;15:182.
15. Aldrete JA. Chronic adhesive arachnoiditis. *Br J Anaesth* 2004;93:301; author reply 301-303.
16. Toda Y, Matsuki N, Shibuya M, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *The Veterinary record* 2007;161:261-264.
17. Uchida K, Park E, Tsuboi M, et al. Pathological and immunological features of canine necrotising meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *Vet J* 2016;213:72-77.