



## **Cerebellar Degeneration and Myositis Complex (CDMC) hos tollare**

Under 2022 kom det till kännedom till Nederländska tollarklubbens avels kommittee om en svårt sjuk tollare med neurologiska symptom. Vid tidpunkten för mottagandet av information hade omfattande genetisk och klinisk forskning redan påbörjats, och fall i Schweiz, hade identifierats av Berns University. Även forskare från flera europeiska länder har ingått i studien runt CDMC, bl.a från Tyskland och Belgien.

Symptomen som kan ses vid CDMC:

- ataxi/vinglighet, snubblar eller har bristande koordination
- stel gång
- muskelsvaghet och underutvecklade muskler
- extremt höga Kreatinkinas värden (förkortas även CK, och är ett muskel enzym) vilket indikerar på onormal muskelfunktion.
- muskelkramper kan bl a ses i nacken och ögon, men även käken är ofta involverad.
- stress, trötthet, hög koncentration och att vara i en ny miljö kan utlösa eller förvärra symtomen.
- ökad ängslighet och ljudfobi
- lite vaga symptom, men några individer har haft krampliknande anfall som man inte kan härröra till om det är någon form av epilepsi, eller om det är symptom på sjukdomen.
- förlust av balans och koordination

Symptomen visar sig under hundens första levnadsår. De fyra insjuknade individerna har varit mellan 10 veckors ålder till 6 månader gamla.

Hittills har tillståndet endast setts hos Tollare och preliminära studier uppskattar att frekvensen för bärare av sjukdomen från de europeiska hundarna ligger på 7,1 % och på 2,7 % för den nordamerikanska.

MRI och examination av avlidna individer visar på symmetriska förändringar i caudate nucleus delen av lillhjärnan. Till dagens datum, handlar det om två olika kullar, med totalt fyra sjuka individer, samt några av deras närbesläktade individer, tillsammans med kontroldjur, som ingått i forskningsgruppen. En av de sjuka individerna är avlivad och på denna individ har det gjorts full obduktion, inklusive undersökning av skelettmuskler och det centrala och perifera nervsystemet. Forskningsprojektet har inkluderat 563 tollare. 30 av dessa hundar tillhör familjerna till dessa fyra sjuka hundar. Av de återstående 533 hundarna kommer 380 från europeisk bakgrund (Vetsuisse biobank) och resterande 153 hundar, kommer till större delen, från Nordamerika och UC Davis Bannasch biobank. Dessa 533 hundar utsågs till populationskontroller utan rapporter om liknande specifik neurologisk sjukdom.



## Sjukdomen på genetisk nivå

Utifrån materialet, har forskare kunnat visa på att sjukdomen har en autosomal recessiv nedärvning. Det innebär att bägge föräldrarna till en sjuk individ är bärare av sjukdomen. Mutation finns i genen som kallas 'SLCA25A12' (solute carrier family 25 member 12) AGC1 (Aspartate Glutamate Carrier 1). Varianter i denna gen orsakar liknande defekter hos människor och möss.

Nedanstående tabell visar på frekvens utifrån individerna i forskningsgruppen

Fenotyp	C/C	C/T	T/T
CDMC fall (n = 4)	-	-	4
Symptomfria familjemedlemmar (n = 26)	12	14	-
Kontrollhundar från Europa (n = 380)	353	27	-
Kontrollhundar från Nord Amerika (n = 153)	149	4	-

\* C/C = frisk hund, C/T = Carrier/Bärare och T/T = affected/sjuk individ

Ytterligare utredningar för att karakterisera fenotypen mer i detalj, inklusive dess utveckling över tid, pågår. Ingen prognos eller behandling för tillfrisknande är känd för närvarande för de individer som visar symptom på CDMC. I dagsläget är det bara lindrande av symptom som finns att tillgå.

Viktigt att komma ihåg, informationen som delas är utifrån gruppen av sjuka individer, deras familjer samt kontrollgruppens individer. Med tiden kan denna bild komma att kompletteras med nya, vetenskapliga och underbyggda data när dessa finns att tillgå.

Idag finns det ett DNA-test för denna sjukdom hos Laboklin i Tyskland och England, och går under namnet Inflammatory myopathy. Förhoppningsvis kommer Laboklin att ändra namnet för att det inte ska förväxlas med ett DNA-test med samma namn, som finns för Dutch Shepherd. DNA-testet för Tollare beställs i Labogen shopen (Laboklins shop för DNA-tester heter Labogen), se länk nedan. Utöver Laboklin, kan man även beställa DNA-test för CDMC från UC Davis i USA.

Länk till DNA-testet CDMC för tollare (Laboklin):

<https://shop.labogen.com/en/genetic-test-order/dog/nova-scotia-duck-tolling-retriever/>

Länk till UC Davis, där du skapar konto för att beställa DNA-test för CDMC:

<https://vgl.ucdavis.edu/test/cdmc-nsdtr>



### DNA-resultat rapporteras enligt nedan:

Test Resultat	Cerebellar Degeneration-Myositis Complex (CDMC)
N/N	Normal - Inga kopior av Nova Scotia Duck Tolling Retriever cerebellar degeneration-myositis komplex (CDMC) allelen upptäckt.
N/CDMC	Bärare - En kopia av Nova Scotia Duck Tolling Retriever-allelen för cerebellar degeneration-myositis-komplex (CDMC) upptäckt.
CDMC/CDMC	Sjuk - Två kopior av Nova Scotia Duck Tolling Retriever-allelen för cerebellar degeneration-myositis-komplex (CDMC) upptäckt. Hunden kommer sannolikt att utveckla sjukdomen.

Resultat av DNA-test för CDMC för rasen, inrapporterat från hela världen (hämtat feb 2023)

Utfall	Antal individer	%
Normal/Clear/Frisk	236 OFA/400*	94%*
Bärare/Carrier	1 OFA/21*	4,9%*
Sjuk/Affected	0 OFA/4*	0,9%*
Total testade	237 OFA/425*	

\* Egenrapporterade resultat från slutna uppfödargrupper på FB alt. K9 data. OFA är en frivillig organisation i USA, som registrerar hundars hälsoreultat. Då det är frivilligt att anmäla sin hunds hälsoreultat till OFA, så speglar det inte riktigt helheten för populationen. Men tillsammans med de frivilligt inrapporterade resultaten i den slutna FB gruppen, så får man ändå en bild på populationens DNA-resultat för CDMC.

Det finns en familjegrupp i rasen Dutch Shepherd som uppvisat liknande symptom som de sjuka tollarna, och vars namn på genen är detsamma - SLCA25A12'. Avvikelsen är i samma gen, men på annat ställe för Dutch Shepherd, än hos de testade tollarna. Därför går det exempelvis inte att använda sig av ex. Embarks DNA-test för att säkerställa CDMC status hos tollare. I dagsläget är det alltså bara Laboklins samt UC Davis DNA-test för CDMC som är relevant för tollare.

### Bakgrundsinformation för CDMC

Nederländska tollarklubben har genom godkännande från de tre individer som upptäcktes i Nederländerna, fått godkännande att offentliggöra deras namn och historia bakom upptäckten.

Den hund som tog sjukdomen ut i ljuset var Urban (NHSB 3242559), född 2021 06 18. Kallelsnamn Dallas. Han föddes i en kull på 8 valpar.

Dallas + ett kullsyskon visade kliniska symptom och är testade genetiskt sjuka.

Ytterligare en valp visar på kliniska symptom, men är ej genetiskt testad.

Tre valpar i kullen är genetiskt testade och är bärare, och visar inga symptom.

En valp är genetiskt testad Normal/fri för sjukdomen.

1 valp väntar på att få bli testad, men visar inga symptom på sjukdom.



Modern DNA-testad bärare för CDMC.

Stamtavla på Dallas:

<https://www.k9data.com/pedigree.asp?ID=1235327>

Därutöver finns det, idag, ytterligare en känd sjuk individ ur annan kull än Dallas. Inga syskon till den individen visar symptom på sjukdom. Bägge hundens föräldrar är DNA-testade med resultat carrier för CDMC.

Två andra tollare som ingått i forskningsgruppen har godkänt att deras hundars namn publiceras. Dessa två är också carrier för CDMC. Den större delen av tollare som är testade för sjukdomen är fria från anlaget för CDMC. Dessa nedanstående är dock bägge carrier för CDMC:

Hedera's Absolutely Adorable (NHSB 3015239) "Prince" C/T carrier

Stamtavla: <https://www.k9data.com/pedigree.asp?ID=771926>

Lay It All On Me From The Green Resort (NHSB 3150489) "Flamma" C/T carrier

Stamtavla: <https://www.k9data.com/pedigree.asp?ID=1028832>

Till dagens datum finns ingen kännedom om svenska individer som uppvisat symptom på CDMC, men om man har funderingar eller har upplevt en valp/unghund med dessa fynd, så är det viktigt att ni hör av er till avelsrådet, så vi kan försöka och koppla samman er med forskningen som bedrivs! Naturligtvis är all inkommande information sekretessbelagd. Har man misstanke om sjuk individ, så kan det vara en del av diagnosen att låta DNA-testa individen.

Då CDMC förefaller ovanligt i den svenska populationen är rekommendationen idag att det är varje uppfödarens och hanhundsägarens ansvar att innan en parningskombination gör en egen riskbedömning om man vill/ska DNA-testa för CDMC. Vill man ha vishet om ens egna individs genetiska resultat för CDMC, får man givetvis testa, men man måste ta hänsyn till vad DNA-resultatet visar för sin hund om den ska gå i avel. Avel ska ske i enlighet med Jordbruksverkets riktlinjer och SKKs regelverk. Man ska komma ihåg att det är en allvarlig sjukdom, där det inte finns något bot, utan bara lindring av symptom. Det är idag ovisst hur lång livstiden är för en individ som visar symptom på CDMC, eller hur livskvalitén är för individen med stigande ålder.

Uppdatering med mer information kommer när det blir aktuellt. Detta är vad man vet idag i korta drag, Ovanstående information, är utdrag från utskick gjort av Nederländska Tollarklubben, samt översättningar från forskarrapporten som släpptes den 9 Juli 2022 (se referens för att ta del av artikeln om forskarrapporten)



## Referens

SLC25A12 Missense Variant in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers Affected by Cerebellar Degeneration—Myositis Complex (CDMC) Citation: Christen, M.; Rupp, S.; Van Soens, I.; Bhatti, S.F.M.; Matiasek, K.; von Klopmann, T.; Jagannathan, V.; Madden, I.; Batcher, K.; Bannasch, D.; et al. SLC25A12 Genes 2022, 13, 1223. <https://doi.org/10.3390/genes13071223> (publicerad 2022 07 09) <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1223>

University of Minnesota, College of Veterinary Medicine – Study of Inflammatory Myopathy (Myositis)

<https://vetmed.umn.edu/research/labs/canine-genetics-lab/canine-genetic-testing/inflammatory-myopathy-myositis> (Hämtad 2022 06 27)

Fallstudie på Dutch Shepherd - A Mutation in the Mitochondrial Aspartate/Glutamate Carrier Leads to a More Oxidizing Intramitochondrial Environment and an Inflammatory Myopathy in Dutch Shepherd Dogs

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd190421> (Hämtad 2022 06 27)