

JENNIFER STRANDMAN, leg veterinär,
specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt
Handledare: Sara Westberg, leg veterinär,
specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt,
resident i onkologi, Universitetssjukhuset vid SLU.

Litteraturstudie

Kobalaminbrist hos hund

Kobalamin är ett B-vitamin som produceras av mikroorganismer i tarmfloran hos herbivorer. Kobalaminbrist är hos omnivorer och karnivorer ett allvarligt sjukdomstillstånd som kan vara primärt eller sekundärt till andra lidanden, t ex pankreassjukdomar. Studien sammanfattar patogenes, diagnostik och behandling för sjukdomen hos hund.

Artikeln utgör författarens examensarbete för specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar.



granskad artikel

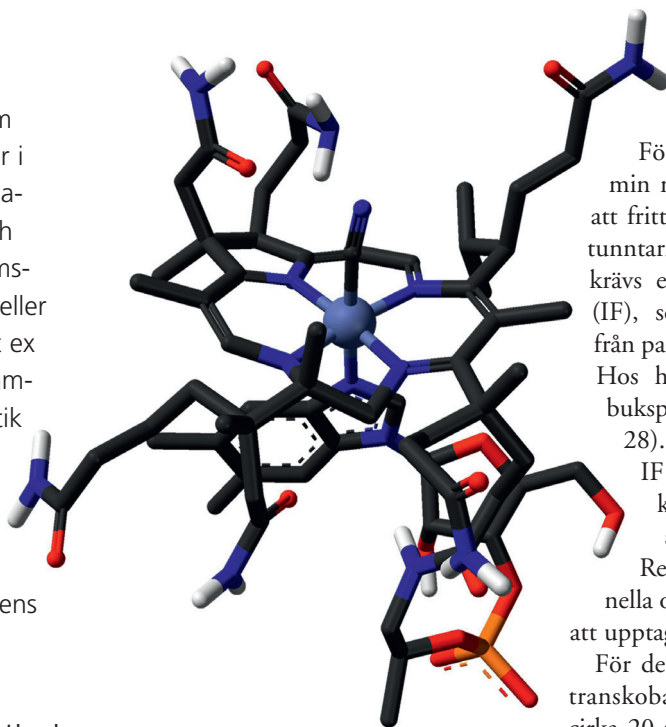
INLEDNING

Brist på kobalamin (vitamin B12) hos hund leder till allvarlig sjukdom, som kan vara livshotande (2, 8, 9, 25). Bristen kan vara primär med en ärftlig recessiv autosomal nedärvning, vilket finns beskrivet hos riesenschnauzer (11), australian shepherd (9), border collie (10, 27) och beagle (8). Såväl symtom som sjukdomsdebut skiljer sig väsentligt mellan raserna vilket kan försvåra diagnosställandet. Misstanke om primär brist finns även hos shar pei (4, 14).

Förvärvad brist kan ses vid flera olika sjukdomstillstånd i mag-tarmkanalen, t ex exokrin pankreasinsufficiens och proteinförlorande enteropati (1).

KOBALAMIN

Kobalamin är ett vattenlösligt vitamin som tillhör B-vitaminerna. Strukturellt är kobalamin uppbyggt av ett korrinringssystem med kobolt centralt placerat, bundet till kvävet i korrinringarna (Figur 1). Till skillnad från de flesta



FIGUR 1. Strukturellt är kobalamin uppbyggt av ett korrinringssystem med kobolt centralt placerat, bundet till kvävet i korrinringarna.

andra vattenlösliga vitaminer lagras kobalamin i kroppens vävnader, särskilt i lever och muskulatur (24).

Kobalamin produceras strikt av mikroorganismer i tarmfloran hos herbivorer som på detta sätt får i sig tillräcklig mängd av vitaminet. Den primära källan för omnivorer och karnivorer är det kobalamin som finns lagrat i animalieprodukter (18, 24).

Funktion

Två enzymer hos däggdjur har aktiva former av kobalamin som kofaktor: metioninsyntas och metylmalonyl-koenzym A-mutas (24). Metioninsyntas huvudsakliga funktion är omvandlingen av homocystein till metionin (7, 24). Metylmalonyl-koenzym A-mutas behövs för omvandling av L-metylmalonyl-koenzym A till succinyl-koenzym A (6, 7, 24). Processerna finns beskrivna under rubriken patogenes vid kobalaminbrist.

Upptag

För ett normalt upptag av kobalamin måste kosten vara digererad så att fritt kobalamin finns tillgängligt i tunntarmen. För upptag från tarmen krävs en så kallad "intrinsic factor" (IF), som hos människa utsöndras från parietalcellerna i magsäcken (21). Hos hund produceras IF främst i bukspottkörtelns utförsång (9, 11, 28). Endast kobalamin bundet till IF kan tas upp via IF-kobalamin-komplex-receptorerna på ileumslemhinnans villi (11, 17, 18). Receptorerna måste vara funktionella och finnas i tillräckligt antal för att upptag ska vara möjligt (9, 24).

För den intracellulära transporten är transkobalamin nödvändigt. Endast cirka 20 procent av kobalamin i serum är bundet till transkobalamin och därmed tillgängligt för de intracellulära processer där det behövs som koenzym (24). Större delen av kobalamin i serum är bundet till haptokorrin, vars funktion är att binda in till och rensa bort kobalaminanaloger (24).

PATOGENES VID KOBALAMINBRIST

Vid låg metioninsyntasaktivitet sjunker nivån av metionin medan mängden av dess prekursor homocystein stiger. Purin- och pyrimidinsyntesen påverkas eftersom 5-metyltetrahydrofolat inte kan övergå i sin aktiva kofaktorform. Detta minskar nukleinsyrasyntesen, se Figur 2 (7, 11, 25).

Minskad nukleinsyrasyntes drabbar i första hand snabbt regenererande vävnad såsom benmärg och tarmslemhinna. Detta leder till megaloblastiska förändringar i benmärgen, non-regenerativ anemi med anisocytos och neutropeni med hypersegmenterade neutrofiler (11, 24, 25).

Vid låg L-metylmalonyl-koenzym A-mutas-aktivitet stiger mängden metyl-

- malonsyra. Detta beror på att jämnvikten förskjuts mellan L-metylmalonyl-koenzym A och propionyl-koenzym A. Metylmalonsyran utsöndras via urinen, där förhöjda nivåer indirekt påverkar ureacykeln negativt och leder till förhöjda ammoniaknivåer i blodet, se Figur 3 (6, 11, 13). Förhöjd ammoniakhalt tar sig kliniskt uttryck som encefalopati, anorexi, ökad törst och kräkningar. Hos hund ses inga tecken på kvarstående påverkan på centrala nervsystemet när ammoniaknivån åter har normaliserats (9, 11, 25).

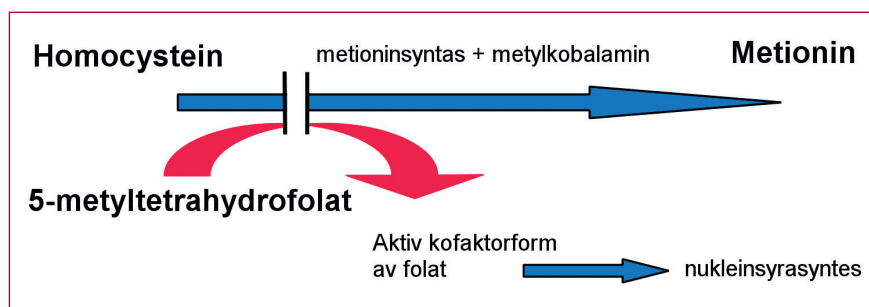
ORSAKER TILL KOBALAMINBRIST Ärftlig, primär brist

En recessivt autosomalt nedärvd sjukdom som uppvisar stora likheter med humant Imerslund-Gräsbecks syndrom (17, 19, 20) har diagnostiserats och studerats sedan lång tid hos riesenschnauzer (9, 11, 12) och australian shepherd (9). Senare studier visar att border collie har samma sjukdom, dock till följd av en annan mutation, även den recessivt autosomalt nedärvd (10, 27).

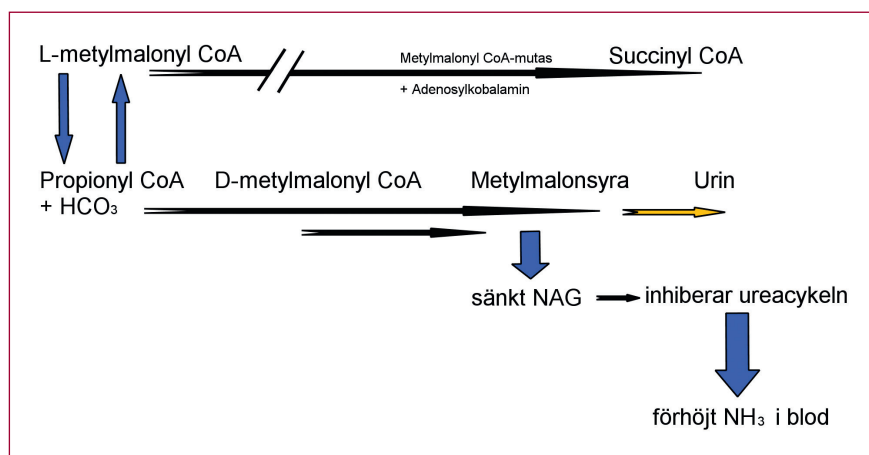
Humant Imerslund-Gräsbecks syndrom är en ärftlig sjukdom som vanligtvis debuterar hos barn vid ett till fyra års ålder. Symtomen är megaloblastisk anemi, tillväxstörningar och proteinuri. Patienterna saknar receptorer i tarmen för IF-kobalaminkomplex (17, 19, 20). Eftersom IF-kobalaminreceptorn normalt också finns i njurtubuli, leder mutationen även till en irreversibel proteinuri (17).

Hos riesenschnauzer uppträder sjukdomssymtom vid 8–16 veckors ålder. De symtom som ses är dålig tillväxt, anorexi och encefalopati, på grund av hyperammonemi (9, 11). Vid hematologisk och kemisk analys ses förutom låga nivåer av kobalamin, megaloblastisk anemi, leukopeni, förhöjda nivåer av metylmalonsyra i urin och förhöjt homocystein (10, 11). Liksom hos människa ingår proteinuri i symtombilden. Proteinurin kvarstår vid behandling med parenteralt kobalamin, trots remission av övriga kliniska symtom, och beror på receptorfunktionen i njurtubuli i sig och inte på kobalaminbristen (5, 11, 19, 20).

Border collie med selektiv primär kobalaminbrist uppvisar symtom betyd-



FIGUR 2. Sänkt metioninsyntasaktivitet leder till lägre metioninnivåer och hämrad nukleinsyrasyntes. Omritad och modifierad från Battersby och medarbetare (2).



FIGUR 3. Ökad halt av metylmalonsyra på grund av sänkt L-metylmalonyl-koenzym A-aktivitet leder indirekt till förhöjd ammoniakhalt i blod. Omritad och modifierad från Battersby och medarbetare (2).

ligt senare än riesenschnauzer, fallbeskrivningar med symtomdebut från sex till 42 månader finns publicerade (2, 23, 25) (Figur 4). Symtomen varierar från milda, där det enda framträdande draget är dåligt hull, till trötthet, sväljsvårigheter, feber, kräkningar och generell svaghet (2, 23, 25). Det beskrivs större variationer i den röda blodbilden hos border collie jämfört med vad som ses hos riesenschnauzer, såväl normokrom, normocytär anemi som mikrocytär, normokrom anemi beskrivs, liksom ett fall med en helt normal blodbild (23, 25).

Det finns misstankar om genetisk sjukdom hos shar pei som ger kobalaminbrist, ofta kopplat till tarmsjukdom (14, 16). Sjukdomsmekanismen förmodas vara en annan än hos riesenschnauzer (16). Hypotesen är att kobalaminbristen är primär och att en långsamt insättande kobalaminbrist ger problem främst i form av tunntarmsenterit med proteinförlust. För närvarande saknas

delvis formell dokumentation om sjukdomen och dess mekanismer (14, 16).

Förvärvad brist

Otillräcklig tillförsel av kobalamin kan uppstå hos omnivorer och karnivorer vid strikt vegetarisk kost, eller vid lågt födointag (24). Brist på grund av otillräcklig tillförsel finns inte beskrivet hos hund.

Pankreassjukdom, framför allt pankreasinsufficiens, kan hos hund leda till sänkt upptag av kobalamin på grund av brist på IF (11, 28). Peroral tillförsel av pankreasenzym minskar de flesta symtom som ses vid pankreasinsufficiens, såsom diarré, men tillför inte IF och ger därmed inget ökat upptag av kobalamin (11, 28).

Vid kroniska tarmsjukdomar förekommer kobalaminbrist som ett resultat av antingen destruktion av receptorerna i tarmen eller förändringar i tarmväggen som försvårar upptag (1, 3). Detta kan

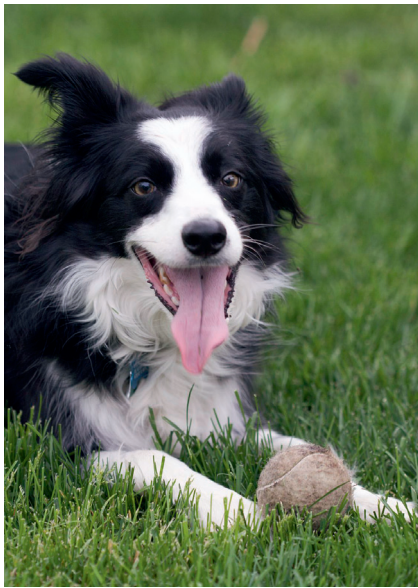


FOTO: THOMAS VACLAVEK

FIGUR 4. Border collie med selektiv primär kobalaminbrist uppvisar symtom betydligt senare än riesenschnauzer, symtomdebut från sex till 42 månader finns publicerade.

ytterligare accentueras av att kobalaminbrist ger sämre regeneration av tarmslimhinnan med generellt försämrat upptag (3).

Kirurgiskt avlägsnande av stora delar av tunntarmen eller delar av ileum leder till sänkt upptag på grund av dålig nedbrytning av födan eller på grund av brist på receptorer (24, 29).

DIAGNOSTIK

För att ställa diagnosen kobalaminbrist analyseras kobalamin i serum. Värdet under nedre referensvärde eller under detekterbart värde innebär kobalaminbrist (15). Förhöjda nivåer av metylmalonsyra i urin är diagnostiskt för kobalaminbrist på cellnivå (16, 22, 23). Det finns för närvarande inte någon kommersiellt tillgänglig analys för metylmalonsyra i urin. Homocystein i serum har utvärderats som markör för kobalaminbrist hos flera raser (22). Resultaten är inte entydiga, även om det hos shar pei finns ett samband mellan kobalaminbrist, förhöjda nivåer av metylmalonsyra i urin och förhöjt serumhomocystein (16, 22) (Figur 5).

Vid diagnostik av misstänkt eller konstaterad kobalaminbrist är det viktigt att utreda om det finns bakomliggande orsaker, dvs om sjukdomen är sekundär. Oftast görs detta genom en kombina-

tion av kliniska symtom, blodprovsanalyser, gastroskopi och biopsier av tarm, pankreas och lever (1).

Hos individer av raser där primär kobalaminbrist finns beskrivet anses lågt serumkobalamin och/eller höga nivåer metylmalonsyra i urin eller serum och avsaknad av bakomliggande sjukdom tillräckligt för att ställa diagnosen selektiv, primär kobalaminbrist (9, 10, 22, 23).

KOBALAMIN SOM PROGNOSE-INDIKATOR VID TARMSJUKDOM

Serumkobalamin kan vara en viktig parameter för att bedöma prognosen vid kroniska tarmbesvär (1). I en tre år lång prospektiv studie utvärderade Allenspach och medarbetare ett flertal parametrar med tyngdpunkt på vilka som kunde användas för att förutse negativt behandlingsresultat hos hundar med kroniska enteropatier. Det fanns signifikant korrelation mellan låga kobalaminnivåer och negativt behandlingsresultat, trots att alla hundar som ingick i studien och hade tecken på kobalaminbrist behandlades med parenteralt kobalamin (1).

BEHANDLING

Behandling ges parenteralt med syntetiskt framställt kobalamin. Cyanokobalamin (finns i kombinationsprodukten Beviplex®) eller vanligare, hydroxokoba-

lamin (Behepan®) kan användas. Ett flertal dosregimer finns beskrivna, vilka alla lett till dokumenterad symtomfrihet. Formellt utvärderade behandlingsstrategier för hund, där behandlingsresultat kontrollerats med avseende på nivåer av kobalamin i serum och på cellnivå, saknas, likaså studier där effekt av peroral behandling undersökts (23).

Fyfe och medarbetare anger 1 mg kobalamin per hund var åttonde vecka som behandling (9, 11). Även 25 µg kobalamin per kg kroppsvikt i tre dagar och därefter 25–50 µg per kg kroppsvikt varannan till var fjärde vecka (8) finns beskrivet, liksom 50 µg kobalamin per kg kroppsvikt varje (23) eller varannan vecka (1). Kobalamin är atoxiskt, vilket medger en varierande dosering utan risk för överdosering (8, 9). Det kan däremot finnas risk för otillräcklig dosering. I flera fall rapporteras patienter med selektiv primär brist vara kliniskt och hematologiskt symtomfria längre än den tid de upprätthåller normala kobalamin-nivåer i serum (11, 13, 14, 23).

DISKUSSION

Såväl symtomen på som orsakerna till kobalaminbrist hos hund varierar (1, 2, 8, 9, 11, 26, 28). Det innebär att kliniker måste vara väl förtrogen med i vilka fall kobalaminbrist ska misstänkas, ➤



FOTO: LUIS MIGUEL BUGALLO SANCHEZ

FIGUR 5. Hos shar pei finns ett samband mellan kobalaminbrist, förhöjda nivåer av metylmalonsyra i urin och förhöjt serumhomocystein.

- antingen som orsak till sjukdom eller som komplicerande faktor.

Analys av serumkobalamin bör ingå i utredning av unga djur med dålig tillväxt och anemi, särskilt hos raser som riesenschnauzer, border collie, australian shepherd och beagle (2, 8, 9, 11) (Figur 6). Likaså bör kobalamin analyseras i utredningar av trötthet eller tarmbesvär hos shar pei, då kobalaminbrist bör misstänkas. Eftersom sjukdomen har ett långsamt förlopp kan man anta att tidigt insatt behandling är av betydelse för långtidsprognosen (1, 14, 16). Vid utredning av diffusa symtom som feber, ataxi och svaghet hos unga border collies bör serumkobalamin analyseras även om inte anemi finns med i bilden (22).

Hundar som genomgått massiv tarmresektion, särskilt i ileumområdet, bör övervakas avseende kobalaminnivå och vid behov ges livslång behandling parenteralt (24, 29). Här bör man beakta att ingen säker information finns för hur lång tid det kobalamin som finns lagrat i vävnaderna håller nivåerna uppe, provtagning bör sannolikt ske minst någon månad efter ingreppet.

Vid utredning och uppföljning av kroniska tarmproblem och pankreasjukdom bör analys av serumkobalamin inkluderas (1, 9, 11, 28). Sammanfattningsvis bör alla patienter med konstaterad kobalaminbrist, oavsett orsak, substitueras med kobalamin.

Kobalaminbristen kan vara en indika-

tor på graden av nedsatt funktion i tarmen. Vid kronisk tarmsjukdom kan kobalaminbrist indikera en sämre långtidsprognos med avseende på behandlingssvikt (1). Det är dock möjligt att orsak och verkan delvis är det omvända. Om kobalaminbrist kvarstår på cellnivå sker inte tillräcklig regeneration av tarmslemhinnan för att upprätthålla dess funktion och sjukdomstillståndet förvärras (3).

Flera studier beskriver korrelation mellan metylmalonsyra i urin eller serum och kobalamin (3, 16, 22, 23). Det finns indikationer på att metylmalonsyranivån är förhöjd innan patienten visar kliniska symtom på kobalaminbrist och att den är en känsligare markör för vad som sker på cellnivå (3, 16, 22). Även homocystein har utvärderats som markör för kobalaminbrist men är inte lika säker, eftersom brist på folsyra också påverkar homocysteinnivåerna i serum (15, 23).

Det kan finnas behov av förfinad/utökad diagnostik, där metylmalonsyra i serum eller urin förefaller vara den mest exakta indikatorn för om det finns kobalaminbrist på cellnivå (3, 22, 23). Någon för hund validerad kommersiellt tillgänglig analys finns för närvarande inte. Att använda analys av metylmalonsyra i urin som uppföljning av kobalaminbehandling vore sannolikt det enklaste sättet att övervaka patienterna på, om analysen fanns tillgänglig, eftersom

djurägaren då kan ta provet själv.

Det finns behov av vidare studier för att fastställa korrekta doser för tillförsel av kobalamin, samt om det vid vissa sjukdomstillstånd är möjligt med peroral substitution (3, 22).

SAMMANFATTNING

Kobalamin är ett B-vitamin som produceras av mikroorganismer i tarmfloran hos herbivorer. Vitaminet är vattenlösligt, men till skillnad från de flesta andra vattenlösliga vitaminer lagras kobalamin i kroppens vävnader. För omnivorer och karnivorer är kobalamin från animalieprodukter den primära källan.

Två enzymer hos däggdjur har aktiva former av kobalamin som kofaktor: metioninsyntas och metylmalonyl-koenzym A-mutas. Kobalaminbrist orsakar megaloblastisk anemi och leukopeni till följd av förhindrad purin- och pyrimidinsyntes. Även ökad halt malonsyra i urinen, som i sin tur leder till förhöjda ammoniaknivåer i blod genom hämning av ureacykeln, orsakas av kobalaminbrist.

Kobalaminbrist är ett allvarligt sjukdomstillstånd som kan vara primärt, beroende på avsaknad av en specifik receptor för kobalamin bundet till "intrinsic factor" eller sekundärt till andra sjukdomar, t ex pankreassjukdomar. Primär kobalaminbrist finns beskriven hos riesenschnauzer, border collie, australian shepherd och beagle och misstänks hos shar pei. Symtom och ålder för sjukdomsdebut varierar mellan raserna varför det är viktigt att klinikern känner till skillnaderna för att rätt kunna misstänka sjukdomen.

Prognosen vid primär kobalaminbrist är god och behandlingen är säker och billig. Kobalaminbrist sekundärt till tarmsjukdom kan vara en indikator för sämre prognos.

SUMMARY

Cobalamin deficiency in dogs

Cobalamin is a water soluble vitamin, synthesized by microorganisms in the intestinal flora of herbivores. Unlike most water soluble vitamins it is stored in tissues such as liver and muscle. The main source of cobalamin for omnivores and carnivores is flesh from herbivores.

Cobalamin is involved as a cofactor in two important processes in mammals.



FOTO: NUNNE BARD

FIGUR 6. Analys av serumkobalamin bör ingå i utredning av unga djur med dålig tillväxt och anemi, särskilt hos predisponerade raser som riesenschnauzer.

With methionine synthase it transfers homocysteine into methionine, and as a result also transforms 5' hydroxy-folate in to its active cofactor form. Deficiency causes megaloblastic anemia and neutropenia due to inhibited purine and pyrimidine synthesis. Malonic acid in the urine, which in turn causes raised ammonia levels because it impairs the urea cycle, is also caused by cobalamin deficit.

Cobalamin deficiency is a serious condition which can be either primary, caused by a deficiency in the specific intrinsic factor cobalamin receptor, or secondary to another disease such as pancreatic disease. Primary selective cobalamin deficiency has been described in the Giant schnauzer, Australian Shepherd, Border collie and Beagle. The disease is also suspected in the Shar Pei. Since the symptoms and ages for first signs of disease vary between different breeds, it is essential for the clinician to know when to suspect the disease.

The prognosis in primary disease is favorable and treatment is safe and inexpensive. Cobalamin deficiency secondary to chronic intestinal problems may be an indicator of poor prognosis in the long term.

Referenser

1. Allenspach K, Wieland B, Gröne A & Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 700–708.
2. Battersby IA, Giger U & Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *J Small Anim Pract*, 2005, 46, 339–344.
3. Berghoff N, Parnell NK, Hill SL, Suchodolski JS & Steiner JM. Serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs with gastrointestinal disease. *Am J Vet Res*, 2013, 74, 84–89.
4. Bishop MA, Xenoulis PG, Berghoff N et al. Partial characterization of cobalamin deficiency in Chinese Shar Peis. *Vet J*, 2012, 191, 1, 41–45.
5. Broch H, Immerslund O, Monn E et al. Immerslund-Gräsbeck anemia; a long-term follow-up study. *Acta Paediatr*, 1984, 73, 248–253.
6. Dimski DS. Ammonia metabolism and the urea cycle: function and clinical implications. *J Vet Intern Med*, 1994, 8, 73–78.
7. Fenton WA, Gravel RA & Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WWS & Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, 2165–2194.
8. Fordyce HH, Callan MB & Giger U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J Small Anim Pract*, 2000, 41, 407–410.
9. Fyfe JC, Giger U, Hall CA et al. Inherited selective cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res*, 1991, 29, 24–31.
10. Fyfe JC, Hemker SL, Venta PJ, Fitzgerald CA, Outerbridge CA, Myers SL et al. An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cobam function and causes Immerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Genet Metab*, 2013, 109, 4, 390–396.
11. Fyfe JC, Jezky PF, Giger U & Patterson DF. Inherited selective malabsorption of vitamin B12 in giant schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1989, 25, 533–539.
12. Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood*, 2004, 103, 1573–1579.
13. Glasgow AM & Chase HP. Effect of propionic acid on fatty acid oxidation and ureagenesis. *Pediatr Res*, 1976, 10, 683–686.
14. Grützner N, Bishop MA, Suchodolski JS & Steiner JM. Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. *J Hered*, 2010, 101, 2, 211–217.
15. Grützner N, Cranford SM, Norby B et al. Evaluation of serum cobalamin concentrations in dogs of 164 breeds (2006–2010). *J Vet Diagn Invest*, 2013, 25, 3, 276–385.
16. Grützner N, Heilmann RM, Stupka KC et al. Serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in Chinese Shar-Pei dogs with cobalamin deficiency. *Vet J*, 2013, 197, 2, 420–426.
17. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia (ma). *Hematology*, 2005, 10, suppl 1, 227–228.
18. Herrmann W & Obeid R. Cobalamin deficiency. *Subcell Biochem*, 2012, 56, 301–322.
19. Immerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. Thesis, Oslo University Press, Oslo, 1959.
20. Immerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Suppl*, 1960, 49, 1–115.
21. Lechner K, Födinger M, Grisold W et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr*, 2005, 117, 17, 579–591.
22. Lutz S, Sewell AC, Bigler B et al. Serum cobalamin, urine methylmalonic acid and plasma total homocysteine concentrations in border collies and dogs of other breeds. *Am J Vet Res*, 2012, 73, 8, 1194–1199.
23. Lutz S, Sewell AC, Reusch CE & Kook PH. Clinical and laboratory findings in border collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2013, 49, 3, 197–203.
24. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1996, 33, 4, 247–356.
25. Morgan LW & McConnell J. Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1999, 35, 392–395.
26. Outerbridge CA, Myers SL & Giger U. Hereditary cobalamin deficiency in border collie dogs. *J Vet Intern Med*, 1996, 10, 169.
27. Owczarek-Lipska M, Jagannathan V, Drögemüller C et al. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Border Collies with Imerslund-Gräsbeck syndrome (Selective Cobalamin Malabsorption). *PLoS One*, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0061144.
28. Simpson KW, Morton DB & Batt RM. Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs. *Am J Vet Res*, 1989, 50, 1233–1236.
29. Stahlgren LH, Umana G, Roy R & Donnelly J. A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an antiperistaltic segment. *Annals of Surgery*, 1962, 156, 3, 483–491.

*JENNIFER STRANDMAN, leg veterinär, specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, Universitetsdjursjukhuset vid SLU, smådjurskliniken, Box 7040, 750 07 Uppsala.



Föreningen Veterinärhistoriska Museets Vänner avhåller

årsmöte

onsdagen den 25 november
kl 18.00

i Veterinärhistoriska Museets
lokaler i Skara.

Efter sedvanliga årsmötesförhandlingar guidar Lena Svendenius oss genom utställningen *"Till vägs ände – om djuren och döden"* samt leder efterföljande diskussion.

Välkommen!
Styrelsen