

Faltendoggen-Erkrankung, Hypothyreose - Bekämpfungsprogramme

Ottmar Distl
Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung
E-Mail: ottmar.distl@tiho-hannover.de

Inhalt

Faltendoggen-Erkrankung (Ichthyosis)

- Ursache und Symptome
- Diagnose
- Genetik
- Verbreitung
- Beziehung zu Harlekin
- Züchterische Ansätze
- Ihre Fragen



Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut

Haut ist ein sehr großes und lebenswichtiges Organ
Epidermis besteht aus in lipidreiche Matrix eingebetteten
Keratinozyten

Störung des Fettstoffwechsels in der Haut

Aufnahme von langkettigen Fettsäuren in die Haut gestört
Lipide in der Haut ungleich verteilt
Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt
>> verhindert Wasserverlust (Dehydrierung)
Störung der Entwicklung von Haarfollikeln



Faltendoggen-Erkrankung

Mutation im Gen SLC27A4 verursacht Faltendoggen-Erkrankung
SLC27A4 kodiert den Fett-Transporter FATP4
FATP4 befindet sich in Haut und Haarfollikeln

Mausmodell

FATP4^{-/-}-Mäuse haben dicke und feste Haut, bewegungsunfähig,
Dehydration, Talgdrüsen defekt, Thermoregulation gestört,
verminderte Fähigkeit, Wasser abzustößen, neonatal letal
>> Heilung durch transgene FATP4 Keratinozyten

Mensch: Ichthyosis Prä matur-Syndrom (IPS)

Prä mature Geburt

Hautveränderungen v.a. am Kopf

Atemprobleme (Asphyxie), Verdickte käsige Haut

Besserung der Symptome postnatal



Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut – FATP4 Defekt
Gestörter Fettmetabolismus in Haut und Talgdrüsen

Alle Fälle bisher bei schwarz-weiß gefleckten oder schwarzen
Doggen
Anlageträger auch bei anderen Farben
Stark gerunzelte Haut, unelastisch, vorwiegend am Kopf und um
die Augen
Ungünstige Prognose

SLC27A4:g.8684G>A >> in-frame Verlust von 54 bp von Exon 8
>> um 18 AS verkürztes FATP4 Protein
>> p.Val344_Arg361del >> kein oder sehr wenig FATP4 Protein



Faltendoggen-Erkrankung

Angeborene Entwicklungsstörung der Haut – FATP4 Defekt
SLC27A4:g.8684G>A

Autosomal rezessive Mutation – spezifisch bei Doggen

G/G >> anlagefreie Tiere, keine Vererbung der Anlage

G/A >> Anlageträger, Vererbung der Anlage möglich, Risiko 50%

A/A >> Merkmalsträger, letal, keine Weitergabe möglich



Faltendoggen-Erkrankung

Zuchtstrategie

Stufe 1

keine Anpaarungen von A/G mit A/G
nur Anpaarungen zwischen A/G mit G/G
oder zwischen G/G mit G/G
allgemein: ein Partner muss mindestens G/G sein

Stufe 2

reduzieren von A/G-Hunden
erhöhen den Anteil von G/G mit G/G Anpaarungen

Stufe 3

nur mehr Anpaarungen von G/G mit G/G



Genotypen u. Allele Faltendoggen-Erkrankung

Gesamt		CH
A/A	18 Fälle	0 Fälle
A/G	69 Anlageträger	9 Anlageträger
G/G	373 anlagefreie Tiere	45 anlagefreie Tiere

Frequenz an Merkmalsträgern:	3,91%
Allelfrequenz für A:	0,114 (0,083)
Frequenz an Anlageträgern:	15,0% (16,67%)

Erwartungswert für Merkmalsträger: 0,61% (0,69%)

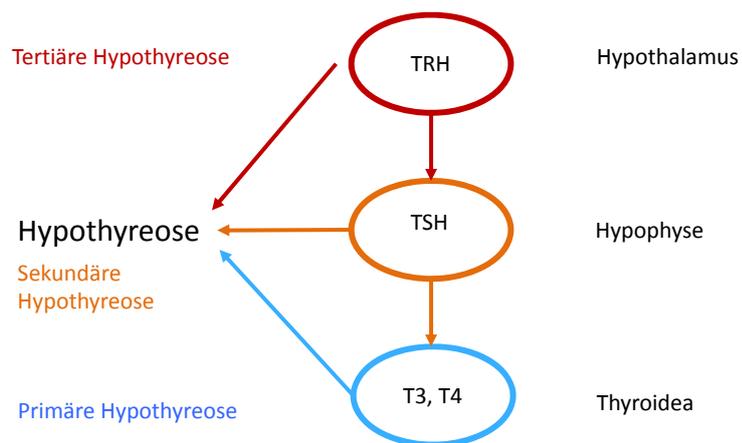
Erwartungswert für Anlageträger: 14,39% (15,28%)

Tendenz zu minimal höherer Frequenz an Anlageträgern als erwartet

Inhalt

- Hypothyreose
- Diagnose
- Genetische Dispositionen
- Züchterische Ansätze
- Ihre Fragen

Hypothyreose



Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse



Hypothyreose

Symptome und Folgen der Hypothyreose

Metabolismus verlangsamt >> Lethargie, Minderwuchs, Bewegungsunlust, Kälteintoleranz, Bradykardie
Haut- und Haarveränderungen wie Alopezie, Seborrhoe, Pyodermie, verminderte Wundheilung
erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Hautinfektionen, Juckreiz
verminderte Fertilität, kleinere Würfe, Vitalität der Welpen vermindert, Spermienqualität herabgesetzt
Peripheres und zentrales Nervensystem beeinträchtigt, Ataxie, Polyneuropathie, spinale Reflexe vermindert

Frequenz

0,2-0,9 % im allgemeinen, Riesenschnauzer, Gordon Setter, Hovawart, Beagle, Dobermann



Hypothyreose

Klassifikation

zentral: Ursache in Hypothalamus oder Hypophyse
Folgen: Minderwuchs infolge Fehlen von TSH (oder TSH-R), verzögerter Schluss der Epiphysen, Lethargie, abnormales Haarkleid, keine Kropfbildung, letal
Rassen: Riesenschnauzer, Boxer, Portugiesischer Wasserhund, Scottish Deerhound (juvenile Form)

Schilddrüse: Unterfunktion mit Kropfbildung
angeborene erbliche Form bei Tenterfield Terrier, Toy Fox Terrier, Rat Terrier, Französischer Bulldogge, Spanischen Wasserhunden
rassespezifische Mutationen im Thyroid Peroxidase Gen (TPO), katalysiert Bildung von Schilddrüsenhormonen

Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



Definition

komplexe Erkrankung bei Hunden
Infiltrieren von Lymphozyten in Thyroidea und
langsame progressive Zerstörung der Schilddrüsenfollikel
Anstieg von Antikörpern gegen Thyreoglobulin im Serum
Disposition bei verschiedenen Hunderassen
irreversible Zerstörung der Schilddrüse
nicht tödlich, Lebensqualität beeinträchtigt, Therapiekosten
DD: idiopathische follikuläre Atrophie der Thyroidea

Rassen

Disposition für erhöhte TgAA bei Riesenschnauzer,
Hovawart, Setter, Dobermann, Dalmatiner, Boxer,
Rhodesian Ridgeback, Akita Inu, Doggen, u.a.

Auftreten

2-4 Jahre alte Hunde

Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



Diagnose

Basalhormonwerte von T3 und T4 (gesamt),
freies T3 und T4 (fT3, **fT4**)
TSH (Thyrotropin)
Antithyroglobulin Auto-Antikörper (**TgAA**) bei 30-50% der
Hunde mit Hypothyreose
Nicht alle Hunde mit TgAA entwickeln Hypothyreose
TgAA allein nicht aussagekräftig für Hypothyreose
verschiedene Ursachen für TgAA
Histopathologie der Schilddrüse unterschiedlich zwischen
CLT und idiopathischer follikulärer Hypothyreose
CLT: Lymphozyten fokal oder diffus in Thyroidea,
Antikörper-Antigen-Komplexe, Form der T3/T4
produzierenden Zellen verändert
Test über Marker oder genetische Varianten nicht verfügbar

Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



Untersuchungsschema für Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (Canine Lymphocytic Thyroiditis)

Parameter	Sub-CLT	Sub-Hypothyreose	Hypothyreose	Endstadium
Klinik	nein	nein	ja	ja
TgAA	pos	pos	pos	neg
TSH	normal	hoch	hoch	hoch
fT4	normal	normal	niedrig	niedrig
Patho-Thyr	normal	60-70% zerstört	> 70% zerstört	zerstört

Sub: subklinisch, keine Symptome oder Veränderungen klinisch zu erkennen
Endstadium: nicht zu unterscheiden von follikulärer Atrophie der Schilddrüse

Autoimmun lymphozytäre Thyreoditis (CLT)



Zusammenfassung

genetisch komplexe Erkrankung
Forschung benötigt Laborparameter
Studienpopulation über mehrere Jahre aufzubauen
Studie mit genomweiten Daten notwendig
Erfolg einer Studie hängt von davon an, ob notwendige
Daten bei Hunden über längere Zeit erfasst werden
können

Einstieg
Laborwerte im Alter von 2, 4 und 6 Jahren erfassen
EDTA-Blutprobe an TiHo Hannover
bei sicherem Verdacht eventuell Schilddrüsenbiopsie +
Histologie