

Ichthyosis

hos Golden retriever i Danmark

Resultaterne fra en undersøgelse tyder på en høj forekomst af ichthyosis-genet inden for den danske Golden retriever-population

JUNE BERG¹, LENE BOYSEN², MERETE FREDHOLM³ OG HELLE FRIIS PROSCHOWSKY⁴

¹DYRLÆGE, HUDKLINIK FOR HUND OG KAT

²SPECIALDYRLÆGE, PH.D., HUDKLINIK FOR HUND OG KAT

³PROFESSOR, DR.MED.VET., INSTITUT FOR KLINISK VETERINÆR- OG HUSDYRVIDENSKAB, KU SUND

⁴DYRLÆGE, PH.D., SPECIALKONSULENT I DANSK KENNEL KLUB

Ichthyosis er en arvelig skælsygdom, der i særlig grad afficerer Golden retriever. I Danmark har man indtil for nylig ikke haft videre kendskab til sygdommens eksistens og udbredelse.

I samarbejde med Institut for Basal Husdyr- og Veterinærvidenskab foretog Hudklinik for hund og kat i 2011-2012 en undersøgelse af forekomsten af det gen, som koder for ichthyosis blandt Golden retrievere. 84 % af de testede hunde var enten homozygotiske for eller bærere af ichthyosis-genet. I praksis kan det betyde, at 4 ud af 5 hunde kan give mutationen videre til afkommet, og man kan spørge, hvilke avlsmæssige konsekvenser dette skal have.

Her følger en kort gennemgang af ichthyosis, en beskrivelse af den aktuelle undersøgelse og en diskussion af de avlsmæssige konsekvenser af den høje forekomst.

Identificering

I 2009 blev det rapporteret at ichthyosis hos Golden retriever nedarves som en recessiv sygdom (Guaguere et al. 2009), og i 2012 blev den mutation, som forårsager sygdommen, identificeret (Grall et al.

2012). En gentest blev udviklet, og denne tilbydes nu af flere laboratorier (www.antagene.com, www.laboklin.de, www.optigen.com).

Anamnese

Ichthyosis debuterer hos langt de fleste hunde inden 1 års alderen (Cadiergues et al. 2008, Guaguere et al. 2009, Mauldin et al. 2008). Symptomerne varierer fra hyperpigmentering af huden til kraftig skældannelse. Ichthyosis er som regel ikke associeret med kløe eller andre dermatologiske lidelser, og almentilstanden hos afficerede hunde er oftest god, uden tegn på andre sygdomme.

Kliniske symptomer

Ichthyosis er karakteriseret af overdreven skældannelse med skæl varierende i størrelse fra 1-13 mm (Cadiergues et al. 2008). De ses både i pelsen samt på huden og varierer i farve fra hvide til gråsorte skæl (Figur 3). Udbredelsen af skæl varierer og oftest er forandringerne mest udtalt på ventralsiden, abdomen, bryst samt flanker (Cadiergues et al. 2008). Der ses kun sjældent involvering af ansigt og poter (Cadiergues et al. 2008, Guaguere

et al. 2009). Huden i områder med skæl er ofte hyperpigmenteret.

Histopatologiske fund

Histopatologisk karakteriseres ichthyosis hos Golden retriever som non-epidermolytisk, hvor der ses laminær eller kompakt orthokeratotisk hyperkeratose. Der ses et kraftigt fortykket lag af keratin, og elektronmikroskopisk ses forøget mængde corneodesmosomer, hvilket bevirker abnorm afstødelse af cellerne i huden (Cadiergues et al. 2008, Guaguere et al. 2009). Adnexa og dermis er som regel uden forandringer (Cadiergues et al. 2008, Guaguere et al. 2009, Mauldin et al. 2008).

Behandling af sygdommen

Ichthyosis er en non-kurativ lidelse, og behandlingen er symptomatisk med bad i keratoregulerende shampoo med efterfølgende balsambehandling. Tilskud af essentielle fedtsyrer i foderet har ligeledes god effekt på nogle hunde.

Gentest for ichthyosis ICT-A

Gentesten for ichthyosis er blevet etableret på baggrund af en omfattende genetisk analyse foretaget i 20 raske og 20 af-

ficerede Golden retrievere (Grall et al. 2012). Denne analyse viste, at det er en mutation i genet PNPLA1, der forårsager sygdommen. Mutationen giver anledning til en STOP codon, således at det protein, som genet koder for, bliver kortere end det normale protein. Den funktionelle betydning af PNPLA1 proteinet er ikke fuldt klarlagt, men proteinet spiller sandsynligvis en rolle i forbindelse med regulering af lipider i huden. DNA-testen af mutationen i genet er en simpel PCR-test, men da den er patenteret, udføres den kun i et begrænset antal laboratorier.

Undersøgelse af genetisk udbredelse

I 2011 blev der hos Hudklinik for hund og kat indsamlet blodprøver fra 76 Golden retrievere med henblik på at undersøge udbredelsen af genet som koder for ichthyosis hos danske Golden retrievere. Indsamlingen blev udført med annoncering efter deltagere hos bl.a. Dansk Retriever Klub, der er en specialklub under Dansk Kennel Klub (DKK). DNA fra blodprøverne blev oprenset på Institut for Basal Husdyr- og Veterinærvidenskab, som beskrevet af Bacher 2012, og de genetiske analyser blev foretaget på laboratoriet ANTAGENE i Frankrig.

Resultater

Ved genotypning af PNPLA1 mutationen i 76 danske Golden retrievere sås en fordeling, som vist i tabel 1.

I alt 15,8 % af hundene i studiet var homozygotiske for den normale variant af genet, dvs. fuldstændig fri for mutationen. I alt 44,7 % var heterozygotiske, dvs. de havde en kopi af det muterede gen, og en normal kopi af genet, og 39,5 % var homozygotiske for den muterede variant af genet, dvs. disse hunde havde to kopier af det muterede gen, og ingen normale kopier.

Frekvensen af det muterede gen blev beregnet til 62,5 % hos hunde uden fælles forældre og bedsteforældre.



Figur 1. Ung Golden retriever med ichthyosis. Graden af symptomer kan variere mellem afficerede hunde, og hos nogle hunde ses ingen kliniske symptomer inden pelsen deles og huden nærstudies.

På grund af bias i forbindelse med frivillige undersøgelser forventes frekvensen af sygdomsgenet hos den generelle Golden retriever-population i Danmark at være lavere, end det er tilfældet i undersøgelsen. Dette skyldes, at ejere af hunde med symptomer eller mistanke om affektion af hunden vil være mere tilbøjelige til at deltage i frivillige undersøgelser end den generelle ejer-population.

Diskussion

Resultaterne fra undersøgelsen tyder på en høj forekomst af ichthyosis-genet inden for den danske Golden retriever-population. Resultaterne skal tages med forbehold, da kun 76 hunde indgår i studiet, og den sande prævalens er sandsynligvis lavere. Prævalensen formodes dog stadig at være høj, og af laboratoriet ANTAGENES hjemmeside fremgår det, at der er fundet en tilsvarende høj forekomst af

mutationen i den europæiske Golden retriever-population på 83 % (www.antagene.com).

Der er for øjeblikket ingen avlsrestriktioner/avlsanbefalinger vedrørende ichthyosis i Danmark. En komplicerende faktor er, at sygdommens betydning for hundene ikke er klarlagt. Det kræver desuden et langsigtet avlsprogram, hvis man ønsker at reducere forekomsten af en lidelse, hvor frekvensen af sygdomsallelen er så høj, som det er tilfældet. Selektion af avlsdyr vil altid være udtryk for en prioritering, og ud over ichthyosis er der mange andre egenskaber at tage hensyn til. Det kan meget vel vise sig at være u hensigtsmæssigt for racen, hvis denne relativt ufarlige »lidelse« pludselig får første prioritet, når opdrætterne skal vælge avlsdyr. Det kan også få negative konsekvenser, hvis de hanhunde, der viser sig at være fri for mutationen, bliver brugt meget intensivt i de kommende år.

For at kunne prioritere og tilrettelægge indsatsen i forhold til ichthyosis, vil det være nødvendigt med mere viden om, hvordan og hvor meget lidelsen påvirker de afficerede hunde og deres ejere. Det vil

Tabel 1. Fordeling ved genotypning af PNPLA1 mutationen i 76 danske Golden retrievere.

	Homozygotiske for normal-varianten	Heterozygotiske	Homozygotiske for mutant-varianten
Antal hunde	12 (15,8 %)	34 (44,7 %)	30 (39,5 %)



Figur 2. Foto af kraftig skældannelse og hyperpigmentering på brystet af en officeret Golden retriever.



Figur 3. Foto af skæl fra en Golden retriever med ichthyosis. Skællene kan variere i størrelse fra 1-13 mm, og kan variere i farve fra hvide til gråsorte.

give mulighed for at foretage en vurdering af, hvordan ichthyosis skal prioriteres i forhold til øvrige sundhedsproblemer hos racen.

Juridiske aspekter

Opdrættere er ansvarlige for mangler, der er arveligt betingede eller medfødte, og som var til stede på leveringstidspunktet – også hvis de var skjulte. Ansvarsperioden strækker sig fra leveringen af hunden og to år frem. Som sælger er man desuden ifølge købeloven underlagt det, der hedder den »loyale oplysningspligt«. Det betyder, at man har pligt til at oplyse en hvalpekøber om, at en hvalp har eller har risiko for at udvikle sygdomme som fx ichthyosis, samt betydningen heraf for hvalpen og familien. Opdrættere har også pligt til at underrette potentielle købere, hvis forældrene er DNA-testede som bærere eller afficerede med ichthyosis – eller andre arvelige sygdomme. Undlader opdrætteren at opfylde sin loyale oplysningspligt, kan vedkommende blive erstatningsansvarlig ifølge købelovens § 80.

DKKs juridiske rådgivning og klagenævn har i løbet af de sidste par år behandlet et antal henvendelser fra købere af hunde med ichthyosis. Sagerne behandles ud fra en konkret vurdering i hvert enkelt tilfælde, netop fordi omfanget af symptomer varierer så meget. Afhængig af hundens tilstand, skældannelsens omfang og påvirkning af hunden og dens familie, har der været tale om nedslag i købesummen på en tredjedel, halvdelen eller om ophævelse af købet. Dette har givet anledning til frustration blandt opdrætterne, der for manges ved-

kommende opfatter ichthyosis som et rent kosmetisk problem.

Fremtidige tiltag

Der er i høj grad brug for mere viden i forhold til, hvordan ichthyosis skal håndteres såvel klinisk som juridisk og avlsmæssigt. Der skal derfor indsamles mere information om lidelsen, herunder information om symptomgraden hos de afficerede hunde, og i hvor høj grad hhv. hund og ejer er generet af lidelsen.

For at indhente disse oplysninger er der planer om en fremtidig spørgeskemaundersøgelse blandt ejerne af de 40 hunde, som på nuværende tidspunkt er DNA-testede som homozygotiske for den muterede variant af genet. Spørgeskemaundersøgelsen skal forsøge at afdække

graden af kliniske symptomer samt vurdering af livskvalitet hos hund og ejer. Spørgeskemaundersøgelsen forventes igangsat 2013 og foretages i et samarbejde mellem Dansk Kennel Klub, KU SUND, Raceledelsen for Golden retriever under Dansk Retriever Klub og Hudklinik for hund og kat ved specialdyrlæge Lene Boysen. På baggrund af resultaterne fra spørgeskemaundersøgelsen kan der arbejdes videre med anbefalinger vedrørende ichthyosis i avlen af danske Golden retrievere. ■

Tak til praktiserende dyrlæger for udtagning og indsendelse af prøver til projektet om ichthyosis, og tak til alle hundeejere som har ladet hunde deltage i projektet.

Litteratur

- Bacher E. *Ichthyosis in the golden retriever*. Master thesis, 2012, University of Copenhagen, Faculty of Life Sciences, Department of Basic Animal and Veterinary Sciences.
- Cadiergues MC, Patel A, Shearer DH, Fermor R, Miah S, Hendricks A. *Cornification defect in the golden retriever: clinical, histopathological, ultrastructural and genetic characterisation*. *Veterinary dermatology*. 2008 Jun;19(3):120-9.
- Grall A, Guaguère E, Planchais S, Grond S, Bourrat E, Hausser I, Hitte C, Le Gallo M, Derbois C, Kim GJ, Lagoutte L, Degorce-Rubiales F, Radner FP, Thomas A, Küry S, Bensignor E, Fontaine J, Pin D, Zimmermann R, Zechner R, Lathrop M, Galibert F, André C, Fischer J. *PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans*. *Nature Genetics*. 2012 Jan 15;44(2):140-7.
- Guaguere E, Bensignor E, Küry S, Degorce-Rubiales F, Muller A, Herbin L, Fontaine J, André C. *Clinical, histopathological and genetic data of ichthyosis in the golden retriever: a prospective study*. *The Journal of small animal practice*. 2009 May;50(5):227-35.
- Mauldin EA, Credille KM, Dunstan RW, Casal ML. *The clinical and morphologic features of nonepidermolytic ichthyosis in the golden retriever*. *Veterinary Pathology*. 2008 Mar;45(2):174-80.
- ANTAGENE: <http://www.antagene.com/en/chien/golden-retriever>
- LABOKLIN: http://www.laboklin.de/index.php?link=labogen/pages/html/en/geneticdiseases/dog/dog_ichthyosis.html
- OPTIGEN: http://www.optigen.com/opt9_ichthyosis_gr.html