

Fanconi-Bickel-Syndrom: eine bislang unerkannte Erbkrankheit beim Braunvieh

S. Joller¹, M. Stettler², I. Locher², M. Dettwiler³, F. Seefried⁴, M. Meylan², C. Drögemüller¹

¹Institut für Genetik, ²Wiederkäuerklinik und ³Institut für Tierpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, ⁴Qualitas AG, Zug

Zusammenfassung

Dieser Fallbericht beschreibt eine neue Erbkrankheit beim Braunvieh in der Schweiz. Diese auch beim Deutschen Fleckvieh als FH2 vorkommende Krankheit entspricht einer beim Menschen als Fanconi-Bickel-Syndrom bekannten Glykogenspeicherkrankheit. Sie wird durch Mutationen im *SLC2A2* Gen verursacht, das für den Glukosetransporter GLUT2 kodiert. Ein Original Braunviehkalb mit homozygotem Genotyp für die FH2-assoziierte *SLC2A2* Leserasterverschiebung wird vorgestellt. Die klinische Untersuchung des Kalbes zeigte ein verzögertes Wachstum, Polyurie und Polydipsie sowie schlechte Fell- und Klauenhornqualität. Die pathologische Untersuchung der Nieren zeigte makroskopisch eine unilaterale Hypoplasie sowie eine Aufhellung der Rinde. Histologisch war eine Tubulonephrose der proximalen Tubuli sowie Protein- und Glukosehaltiger Inhalt sichtbar. Eine übermässige Glykogenspeicherung war in keinem Organ feststellbar. Diese histopathologischen Befunde unterscheiden sich von den zuvor beim Fleckvieh beschriebenen Veränderungen. Beim beschriebenen Fall scheint primär eine Nierenfunktionsstörung die Wachstumsretardierung zu erklären. Den Züchtern steht ein direkter Gentest zur Ausmerzung des Defektallels zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Rind, Minderwuchs, Glykogenspeicherkrankheit, *SLC2A2*, GLUT2, FH2, Gendefekt

Fanconi-Bickel-Syndrom: a novel genetic disease in Original Braunvieh

This case report describes a new genetic disease of the Braunvieh breed in Switzerland. The bovine disorder also occurs in German Fleckvieh, and corresponds to human Fanconi-Bickel syndrome which is an inherited glycogen storage disease caused by mutations of the *SLC2A2* gene encoding the glucose transporter GLUT2. This case report describes a single affected Original Braunvieh calf genotyped as homozygous for the FH2-associated *SLC2A2* frame shift mutation. The clinical examination showed stunted growth, polyuria and polydipsia, as well as poor claw horn and coat quality. Necropsy revealed a pale cortex of the kidneys and a unilateral renal hypoplasia. Histology showed tubulonephrosis of the proximal tubules with protein- and glucose-rich contents. Glycogen accumulation was not evident in any organ. This finding is different from the reported lesions in two previously described GLUT2-deficient Fleckvieh heifers. In the presented case, growth retardation mainly seems to be associated with renal dysfunction. A direct gene test is available to eliminate the mutant allele from the population.

Keywords: cattle, stunted growth, glycogen storage disease, *SLC2A2*, GLUT2, FH2, genetic defect

<https://doi.org/10.17236/sat00152>

Eingereicht: 20.06.2017
Angenommen: 05.09.2017

Einleitung

Das Fanconi-Bickel-Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Beim Menschen wurde diese Erbkrankheit erstmals 1949 durch den Schweizer Kinderarzt Guido Fanconi und seinen Assistenten Horst Bickel beschrieben (Fanconi und Bickel, 1949). Sie zeichnet sich aus durch Hepatomegalie infolge einer Glykogenakkumulation in der Leber, Glukose- und Galaktoseintoleranz, postpran-

diale Hyperglykämie mit Hypoglykämie zwischen den Mahlzeiten, tubuläre Nephrose sowie kleine Körpergrösse. Laboranalytisch fallen vor allem Glukosurie, begleitet von Hyperaminoacidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalzurie, Proteinurie und eine metabolische Azidose auf. Im Lebergewebe lassen sich erhöhte Mengen an Glykogen nachweisen. Beim Menschen ist die Krankheit selten und mit entsprechender Diät, die hauptsächlich aus häufigen Mahlzeiten und dem Ersatz der über die Nieren verlorenen Mineral- und Nährstoff-

Fanconi-Bickel-Syndrom: eine bislang unerkannte Erbkrankheit beim Braunvieh

S. Joller et al.

fe besteht, ist die Prognose günstig (Santer et al., 1998, 2002).

Beim Menschen wurden verschiedene rezessiv vererbte Mutationen im *SLC2A2* Gen, das für den Glukosetransporter Typ 2 (GLUT2) kodiert, als Ursache für das Fanconi-Bickel-Syndrom identifiziert (Santer et al., 1997, 2002). Ein GLUT2 Funktionsverlust bewirkt in den betroffenen Zellen eine Glykogenakkumulation und konsekutive Zellfunktionsstörung (Santer et al., 1998).

Beim Fleckvieh wurde 2015 erstmals eine als FH2 bezeichnete Mutation im bovinen *SLC2A2* Gen beschrieben (Pausch et al., 2015). Diese rezessiv vererbte Leserasterverschiebung führt zu einem frühzeitigen Translationsabbruch und erklärt eine dem humanen Fanconi-Bickel-Syndrom entsprechende Erbkrankheit beim Fleckvieh. Bislang wurden zwei homozygot betroffene Fleckviehtiere im Alter von 9 und 15 Monaten detailliert beschrieben (Pausch et al., 2015; Burgstaller et al., 2016).

Dieser Fallbericht beschreibt erstmalig das Auftreten einer dem Fanconi-Bickel-Syndrom ähnlichen Erbkrankheit beim Braunvieh.

Anamnese

Im April 2017 wurde ein 3-Monate altes, männliches Kalb der Rasse Original Braunvieh zur Untersuchung an die Wiederkäuerklinik der Vetsuisse Fakultät Bern überwiesen. Es zeigte anamnestisch ein verzögertes Wachstum mit schlechter Fresslust, schlechte Klauenhornqualität sowie Polyurie und Polydipsie.

Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung war das Tier in schlechtem Allgemeinzustand, abgemagert und zeigte ein langes, mattes und struppiges Haarkleid (Abb. 1A). Im Vergleich zu einem gleichaltrigen Tier derselben Rasse zeigte das Kalb ein deutlich verzögertes Wachstum mit proportional zu grossem Kopf (Abb. 1B). Das erkrankte Kalb wog zum Zeitpunkt der Untersuchung 66 kg, wogegen das gleichaltrige gesunde Kontrolltier 149 kg schwer war. Als weitere pathologische Befunde wurden Durchtrittigkeit in den Fesselgelenken, ein leicht aufgekürmter Rücken, klammer Gang, schlechte Klauenhornqualität mit Bildung von Pantoffelklauen (Abb. 1A), Durchfall, Lecksucht, leicht verstärkte inspiratorische Lungengeräusche, eine schlechte Pansenfüllung und -schichtung, sowie Polyurie und Polydipsie erhoben. Eine genaue Messung der Trinkmenge und der Harnmenge war nicht möglich, es war aber augenfällig, dass

das Kalb viel Wasser trank und viel Harn absetzte. Die weitere klinische Untersuchung sowie die ultrasonographische Untersuchung der Leber waren ohne Besonderheiten. Ein 1 Tag jüngerer, gesundes Kalb der gleichen Rasse wurde in der Klinik vergleichend mit untersucht.

Labortechnische Untersuchungen

Die Resultate der nach Routinemethoden durchgeführten hämatologischen und blutchemischen Analysen sind im Anhang in Tab. 1 aufgeführt. Im Blut zeigte sich eine leichtgradige mikrozytäre, hypochrome Anämie und eine leichtgradige Thrombozytose. In der Blutchemie fielen vor allem eine Azotämie und eine Hyper-



Abbildung 1: 3-Monate altes Original Braunviehkalb mit Fanconi-Bickel-Syndrom. A: Das Kalb zeigt ein struppiges Haarkleid, Durchtrittigkeit in den Fesseln sowie zu lange und gerillte Klauen. B: Im Wachstum stark zurückgebliebenes Original Braunviehkalb mit Fanconi-Bickel-Syndrom (links) im Vergleich zu einem gleichaltrigen Kontrolltier derselben Rasse (rechts).

Fanconi-Bickel-Syndrom:
eine bislang unerkannte
Erbkrankheit beim Braun-
vieh

S. Joller et al.

grosse Menge an Fettgewebe vorhanden. Die Leber war makroskopisch in Form, Farbe und Grösse unauffällig. Die linke Niere war deutlich verkleinert und wies eine verminderte Anzahl Renkuli auf und bei beiden Nieren war ein relativ schmaler, hellbraun verfärbter Kortex vorhanden. Die Klauen aller 4 Gliedmassen waren deutlich verlängert und wiesen im Wandhorn Querrillen auf (Abb. 1A).

Histologisch war in beiden Nieren eine vorwiegend die proximalen Tubuli betreffende Tubulonephrose, eine leichtgradige lymphozytäre interstitielle Nephritis sowie eine als Glykoproteinurie interpretierte vermehrte Sekretausscheidung in den Sammelrohren sichtbar (Abb. 3). Die Epithelzellen der proximalen Tubuli enthielten teilweise intrazytoplasmatisches braunes Material, welches in der PAS-Reaktion positiv und in der Diastase-PAS-Reaktion negativ war. Die Leber wies eine normale Architektur auf, wobei die Hepatozyten ein leichtgradig schaumig aufgelockertes Zytoplasma besaßen, aber nicht vergrössert waren (Abb. 4). Dieses schaumige intrazelluläre Material war in der PAS-Reaktion positiv und in der Diastase-PAS-Reaktion negativ. Die Menge und das Verteilungsmuster dieses als Glykogen interpretierten Materials waren in etwa dem Alter und der Tierart entsprechend, wie ein Vergleich mit der Leber eines 6 Wochen alten Kontrollkalbes aus dem Pathologie-Archiv zeigte (Abb. 4D). Alle übrigen Organe inklusive Pankreas, Darm und Wachstumsfugen der Röhrenknochen waren histologisch unauffällig

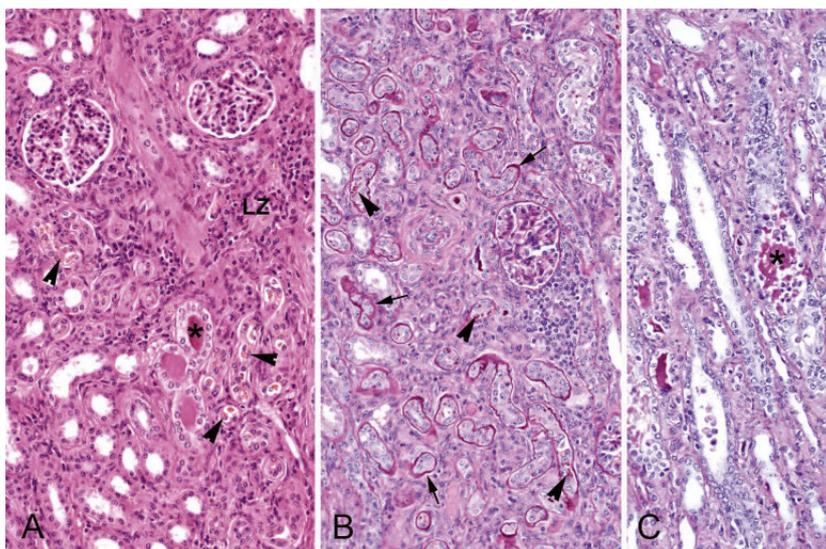


Abbildung 3: Histologisches Bild der Nieren des betroffenen Kalbes. A): Die proximalen Tubuli zeigen eine zytoplasmatische Einlagerung von braunem, PAS-positivem Material sowie unterschiedlich grosse Epithelzellen (Pfeilspitzen). Die Sammelrohre enthalten eosinophiles Sekret (*). Im Interstitium ist vermehrt Bindegewebe und ein geringgradiges Lymphozyteninfiltrat (LZ) vorhanden. HE-Färbung (200 \times). B): Die Basalmembranen der Tubuli sind verdickt (Pfeile). Das intrazytoplasmatische braune Material in den proximalen Tubuli ist PAS-positiv (Pfeilspitzen). PAS-Reaktion (200 \times). C): Die Sammelrohre sind dilatiert und enthalten PAS-positives, Diastase-resistentes Sekret und abgeschliffene Epithelzellen(*). Diastase-PAS-Reaktion (200 \times).

Diskussion

Dieser Fallbericht beschreibt erstmalig ein Kalb der Rasse Braunvieh mit einer Mutation im *SLC2A2* Gen, das mit dem Fanconi-Bickel-Syndrom beim Mensch assoziiert ist. Die festgestellte Mutation beim Braunvieh entsprach genau derjenigen, die zuvor schon als FH2 beim Fleckvieh identifiziert worden war. Dieser Fallbericht liefert somit ein weiteres Beispiel für einen rezessiven Erbfehler, der über Rassen hinweg auftritt. Kürzlich wurde ein zunächst beim Braunvieh entdeckter rezessiver Erbfehler (BH2) auch vereinzelt beim Fleckvieh in Bayern beobachtet (Schwarzenbacher et al., 2016). Dieses weist auf einen vermutlich sehr alten Ursprung der verantwortlichen Mutationen vor der Bildung der Rassen Fleckvieh und Braunvieh hin. Alternativ könnte in der jüngeren Vergangenheit vereinzelt nicht dokumentierte Zuchttaustausche zwischen den Rassen stattgefunden haben. Interessanterweise wurde die Mutation im vergangenen Herbst beim Braunvieh zunächst eher zufällig im Rahmen der Genotypisierung für die genomische Selektion als seltene Variante seitens des Zuchtverbands entdeckt. Dieses erfolgte nachdem diese Mutation zuvor in Bayern beim dortigen Fleckviehrind beschrieben wurde und danach routinemässig alle potentiellen Zuchttiere aus verschiedenen Rassen hierfür genotypisiert wurden. Somit liefert der Fallbericht ein Beispiel für diese neue Herangehensweise zum Aufspüren von Erbfehlern beim Rind.

Die klinischen Befunde des untersuchten Braunviehkalbes decken sich stark mit den von Pausch et al. (2015) und Burgstaller et al. (2016) beschriebenen FH2-homozygoten Fleckviehrindern. Die betroffenen Fleckviehtiere zeigten deutlichen Minderwuchs, hatten einen verminderten Hautturgor, sowie Polyurie und Polydipsie. Eines von den zwei untersuchten Fleckviehrindern war wie das Braunviehkalb anämisch, was im Falle des Braunviehs am ehesten durch die anamnestisch geringe Futteraufnahme und einen vermuteten Eisenmangel erklärt werden kann. Die leichtgradige Erhöhung der Thrombozytenzahl und des Gesamtproteins im Blut kann durch eine auch bei den Fleckviehtieren beschriebene Dehydratation erklärt werden. Burgstaller et al. (2016) fanden bei der Sektion des 9-Monate alten Tieres eine Leberzirrhose, während das 15-Monate alte Tier nur eine mässig brüchige Leber zeigte, zusätzlich aber eine Hepatomegalie. Histologisch wiesen diese beiden Tiere in der Leber eine hochgradige Glykogenakkumulation auf. Die Nieren wurden nur beim älteren Tier makroskopisch als fleckig und brüchig beschrieben, während die Nieren des jüngeren Tieres makroskopisch nicht als verändert beschrieben wurden (Burgstaller et al., 2016). Bei beiden Tieren wurde vermehrt Glykogen in den Nieren nachgewiesen. Im Gegensatz dazu war bei dem hier vorgestellten Braunviehkalb die Leber nicht vergrössert oder anderweitig verändert. Weder in der Leber noch in den Nieren war

eine übermäßige intrazelluläre Glykogenspeicherung vorhanden. Dies könnte mit dem jungen Alter des Braunviehkalbes erklärt werden, da eine Glykogen-Akkumulation progressiv verläuft und die beiden beschriebenen Fleckvieh-Kälber bereits älter waren (Pausch et al., 2015).

Das hier vorgestellte Braunviehkalb zeigte unilateral eine Hypoplasie der Niere, was bei den Fällen der Rasse Fleckvieh nicht beschrieben wurde. Es handelt sich hierbei möglicherweise um eine angeborene Missbildung, welche nicht zwingend mit der Mutation in Verbindung steht. Die histologisch festgestellte Tubulonephrose wurde hingegen zuvor beim Fleckvieh beschrieben (Burgstaller et al., 2016). Sowohl beim einen erkrankten Fleckviehtier, wie auch beim erkrankten Braunviehkalb wurden massiv erhöhte Werte bei der fraktionellen Exkretion von Natrium, Kalium und Chlorid gemessen, was auf einen starken Verlust von Elektrolyten über den Harn hindeutet. Hierbei gilt zu beachten, dass die hohe Kreatininkonzentration im Serum und die niedrige Kreatininkonzentration im Harn den Wert erhöhen und die Interpretation erschweren. Das Braunviehkalb hatte zudem stark verlängerte Klauen mit ringförmigen Einschnürungen des Wandhorns und konkaver Wand, vereinbar mit chronischer Klauenrehe. Bei den betroffenen Fleckviehtieren wurde keine entsprechende Problematik beschrieben.

Es kann davon ausgegangen werden, dass der durch die *SLC2A2* Mutation bedingte Funktionsverlust des Glukosetransporters GLUT2 mit grosser Wahrscheinlichkeit die Ursache für die Symptome des Kalbes darstellt. Weil GLUT2 in Leber und Niere mehrheitlich für den Transport der Glukose aus der Zelle heraus verantwortlich ist, führt ein Ausfall von GLUT2 in der Regel zu einer Akkumulation von Glykogen in den betroffenen Zellen und in der Folge zu einem Verlust der Zellfunktion (Santer et al., 2002).

Die dadurch gestörte Leberfunktion führt zu Hepatomegalie und Hyperglykämie. Beides ist zwar beim Menschen beschrieben, lag beim hier untersuchten Kalb aber nicht vor (Santer et al., 1998). In der Niere führt die Zellfunktionsstörung zu grossen Verlusten von Glukose, Elektrolyten und Wasser über die Nieren (Santer et al., 2002) und nachfolgend zu einer Niereninsuffizienz mit den auch beim betroffenen Kalb vorhandenen typischen Symptomen wie Azotämie, Polyurie, Polydipsie und Proteinurie (Santer et al., 2002). Es ist anzunehmen, dass der Verlust von Glukose und Elektrolyten im Harn zum verzögerten Wachstum und zu Mangelerscheinungen (schlechte Fell- und Hornqualität) geführt hat.

Obwohl das in diesem Fall untersuchte Braunviehkalb und die zuvor beschriebenen Fälle beim Fleckvieh exakt die gleiche Mutation aufweisen, ist das klinisch-pathologische Bild teilweise unterschiedlich. Im Fall der feh-

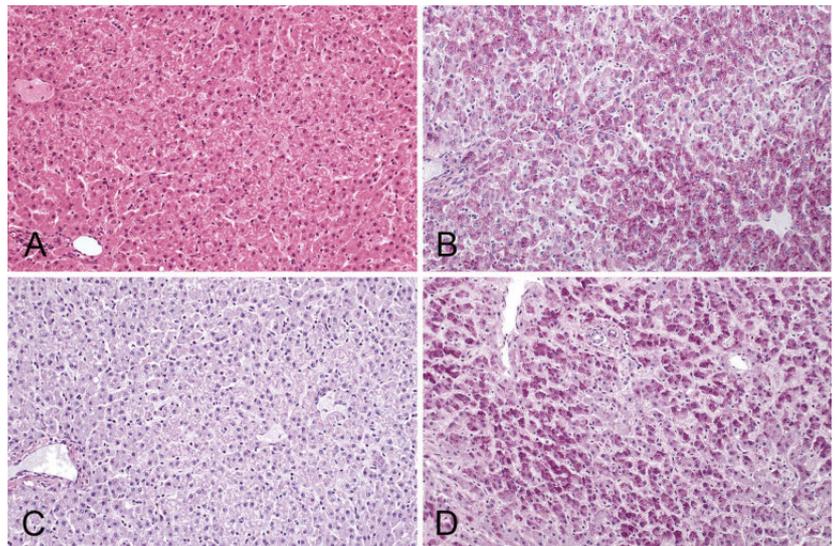


Abbildung 4: Histologisches Bild der Leber des betroffenen Kalbes und eines 6 Wochen alten Kontroll-Kalbes. A): Betroffenes Kalb, insbesondere die midzonären Hepatozyten weisen ein schaumig aufgelockertes Zytoplasma auf. HE-Färbung, 200 \times . B): Betroffenes Kalb, Die midzonären Hepatozyten reagieren deutlich, die zentrilobulären und periportalen Hepatozyten nur leichtgradig mit dem PAS-Reagens. PAS-Reaktion, 200 \times . C): Betroffenes Kalb, Das intrazytoplasmatische Material ist Diastase-sensitiv und wird daher als Glykogen interpretiert. Diastase-PAS-Reaktion, 200 \times . D): Kontroll-Kalb, Der Gehalt an PAS-positivem Material in der Leber ist etwa vergleichbar mit dem des betroffenen Kalbes. PAS-Reaktion, 200 \times .

lenden Glykogenakkumulation in Leber und Niere lässt sich dieser Unterschied vielleicht auf das unterschiedliche Alter der untersuchten Fälle zurückführen. Warum bei den Fleckviehtieren keine Klauenproblematik auftrat bleibt unklar. In Anbetracht der übereinstimmenden genetischen sowie der mehrheitlich bzw. teilweise übereinstimmenden klinischen und pathologischen Befunde in den beiden Rassen, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um das gleiche Syndrom mit rassespezifischer Manifestation handelt.

Schlussfolgerung

Der vorgestellte Fall eines Kalbes mit verzögertem Wachstum hat nach vollständiger klinischer, pathologischer und genetischer Abklärung erstmals das Vorhandensein des zuvor beim Fleckvieh in Deutschland als FH2 bezeichneten *SLC2A2*-assoziierten Fanconi-Bickel-Syndroms beim Braunvieh in der Schweiz nachgewiesen. Die Mutation wurde im Rahmen der Genotypisierung für die genomische Selektion als seltene Variante beim Braunvieh entdeckt und steht deshalb bereits als Werkzeug zur Selektion dieser genetisch bedingten Erkrankung zur Verfügung.

Dank

Die Autoren bedanken sich bei Adrian Annen und Cécile Meili (Braunvieh Schweiz) für die Mitteilung des Falls sowie den Zugang zu den Abstammungsdaten.

Fanconi-Bickel-Syndrom:
eine bislang unerkannte
Erbkrankheit beim Braun-
vieh

S. Joller et al.

Literatur

- Brown, G. K.*: Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2000, 3:237–246.
- Burgstaller, J., Url, A., Pausch, H., Schwarzenbacher, H., Egerbacher, M., Wittek, T.*: Clinical and biochemical signs in Fleckvieh cattle with genetically confirmed Fanconi-Bickel syndrome (cattle homozygous for Fleckvieh haplotype 2). *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 2016, 3-4:132-137.
- Fanconi, G., Bickel, H.*: Die chronische Aminoacidurie (Aminosaeurediabetes oder nephrotisch-glukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. *Helv. Paediat. Acta* 1949, 4:359.
- Kehar, M., Bijarnia, S., Ellard, S., Houghton, J., Saxena, R., Verma, I. C., Wadhwa, N.*: Fanconi-Bickel Syndrome – Mutation in SLC2A2 Gene. *Indian J Pediatrics* 2014, 11:1237–1239.
- Pausch, H., Schwarzenbacher, H., Burgstaller, J., Flisikowski, K., Wurmser, C., Jansen, S., Jung, S., Schnieke, A., Wittek, T., Fries, R.*: Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics* 2015, 1:312.
- Pena, L., Charrow, J.*: Fanconi-Bickel syndrome: Report of life history and successful pregnancy in an affected patient. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011, 2:415–417.
- Santer, R., Schneppenheim, R., Dombrowski, A., Götze, H., Steinmann, B., Schaub, J.*: Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat. Genet.* 1997, 3:324-326
- Santer, R., Schneppenheim, R., Suter, D., Schaub, J., Steinmann, B.*: Fanconi-Bickel syndrome – The original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 1998, 10:783–797.
- Santer, R., Steinmann, B., Schaub, J.*: Fanconi-Bickel syndrome – a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr. Mol. Med.* 2002, 2:213-227.
- Schwarzenbacher, H., Burgstaller, J., Seefried, F.R., Wurmser, C., Hilbe, M., Jung, S., Fuerst, C., Dinhopf, N., Weissenböck, H., Fuerst-Waltl, B., Dolezal, M., Winkler, R., Grueter, O., Bleul, U., Wittek, T., Fries, R., Pausch, H.*: A missense mutation in TUBD1 is associated with high juvenile mortality in Braunvieh and Fleckvieh cattle. *BMC Genomics.* 2016, 17:400.

Korrespondenz

Cord Drögemüller
Institut für Genetik
Vetsuisse-Fakultät Bern
Bremgartenstrasse 109a
CH-3001 Bern
Telefon: +41(0)31 631 25 29
E-Mail: cord.droegemueller@vetsuisse.unibe.ch