

PFK - Phosphofruktokinase-Defizienz

Englisch: Phosphofruktokinase deficiency
Glycogen storage disease VII
Glycogenesis Type VII
Tauri-Layzer Syndrom

Testdauer: 7 - 10 Tage (ab Probeneingang im Labor)

Abkürzung: PFK

Synonyme: Glykogenspeicherkrankheit VII
Tauri-Layzer Syndrom

Rassen: Amerikanischer Cocker Spaniel
Cocker Spaniel
Englischer Cocker Spaniel
Englischer Springer Spaniel
Mischlingsrassen
Whippet

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *M-PFK - Phosphofruktokinase, muscle*

Mutation: Basenaustausch G > A (Punktmutation)

Beschreibung: Die Energie, welcher der Körper benötigt wird durch Kohlehydrate aus der Nahrung gedeckt. Ist ein Überschuss dieser Kohlehydrate gegeben, wird in der Leber und in den Muskelzellen Glykogen (Speicherform der Kohlehydrate) aufgebaut und gespeichert. Bei einem erhöhten Energiebedarf kann dieses zur Energiegewinnung verwendet werden. Es wird in einem komplexen Stoffwechselweg (Glykolyse) umgewandelt und daraus Energie gewonnen. Bei der Phosphofruktokinase-Defizienz besteht ein vererbter Mangel des gleichnamigen Enzyms. Dieses ist für einen wichtigen Schritt in diesem komplexen biochemischen Prozess der Energiegewinnung verantwortlich. Bei diesem wird das gespeicherte Glykogen in eine für den Körper verwertbare Form überführt. Ist das PFK-Enzym durch einen genetischen Defekt nicht mehr funktionsfähig, kommt es zu einer Anhäufung von Glykogen. Muskelzellen und rote Blutkörperchen können nicht mehr ausreichend Energie für ihren Bedarf herstellen. Die Überlebensdauer der roten Blutkörperchen ist stark verkürzt, was in weiterer Folge zu Blutarmut (Anämie) führt.

Die Phosphofruktokinase-Defizienz wurde zum ersten Mal in der Rasse der Englischen Springer Spaniel im Jahr 1985 beschrieben (Giger et al. 1985). Bisweilen ist die Erkrankung in den Rassen Cocker Spaniel, Amerikanische Cocker Spaniel (Giger et al. 1992), Englischer Cocker Spaniel, Whippets (Gerber et al. 2009) und Mischlingsrassen (Giger 2000a, Giger 2000b) bekannt. In einer Langzeitstudie, bei welcher über 600 Hunde mittels DNA-Testverfahren untersucht wurden, konnten 14 % Anlageträger (heterozygote) und 6 % Merkmalsträger (homozygote betroffene Tiere) identifiziert werden (Giger et al. 2000).

Symptome: Symptome der PFK sind Blutarmut (Anämie) und eine Braunfärbung des Harns. Durch die verringerte Anzahl roter Blutkörperchen und der damit verbundenen Minderversorgung des Körpers mit Sauerstoff kommt es zu blassen Schleimhäuten, Müdigkeit und Muskelkrämpfen. In Folge von Anstrengung oder Aufregung kommt es zu einer hämolytischen Krise, wobei der Abbau der roten Blutkörper akut ansteigt. In Verbindung damit stehen häufig Fieber, Appetitlosigkeit und Bewusstseinsstörungen. Im Vergleich zu gesunden Familienmitgliedern kann ein leichter bis moderater Muskelschwund festgestellt werden (Giger et al. 1985, Giger et al. 1986). Unabhängig davon, haben betroffene Hunde im Allgemeinen eine normale Lebenserwartung.

Genetische Ursache: Die Phosphofruktokinase-Defizienz wird durch eine Veränderung (Mutation) im Gen *M-PFK*, welches sich auf dem Chromosom 27 beim Hund befindet, hervorgerufen. Durch den Basenaustausch an einer bestimmten Position im Gen von einem Guanin (G) durch ein Adenin (A), kann das Enzym PFK nicht mehr vollständig hergestellt werden (Smith et al. 1996). Dies führt zur Anreicherung von Glykogen und den bereits genannten Symptomen.

Vererbung: Durch die genetische Testung von Tieren auf Veränderung im *M-PFK*-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund Anlagetragender der Erkrankung ist. Die Phosphofruktokinase-Defizienz wird autosomal rezessiv vererbt. Damit es tatsächlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, müssen zwei veränderte Genkopien vorliegen. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des *M-PFK*-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlagetragender, also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlagetragender in der Regel selbst nicht erkrankt, geben aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an ihre Nachkommen weiter. Würden demnach 2 Anlagetragender miteinander verpaart werden, entstehen aus dieser Zucht zu 25 % erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlagetragender generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner PFK-frei (clear) ist. Hunde die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko betroffene Welpen zu bekommen.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den wissenschaftlichen Arbeiten in unserem Labor durchgeführt wird, kann eine Veränderung des verantwortlichen Gens eindeutig nachgewiesen werden. Die daraus gewonnenen Informationen über die genetische Veranlagung des untersuchten Tieres ermöglichen dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.

Genotypen: Nachfolgende Genotypen können für die Phosphofruktokinase-Defizienz gegeben sein:

N / N
PFK-frei (clear)
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine Phosphofruktokinase-Defizienz entwickeln bzw. kein krankes *M-PFK*-Gen an seine Nachkommen weitergeben.

N / PFK
PFK-Anlagetragender (carrier)
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *M-PFK*-Gen. Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit des Tieres haben. Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

PFK / PFK
PFK-Merkmalsträger (affected)
Der Hund besitzt 2 veränderte *M-PFK*-Gene und wird ab einem bestimmten Alter von der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

Testablauf: Die Analysen werden in unserem Labor basierend auf Mundschleimhautabstrichen des zu testenden Tieres durchgeführt. Das Testresultat wird per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

Literatur:

Giger, U., Harvey, J. W., Yamaguchi, R. A., McNulty, P. K., Chiapella, A., and Beutler, E. (1985) Inherited phosphofructokinase deficiency in dogs with hyperventilation-induced hemolysis: increased in vitro and in vivo alkaline fragility of erythrocytes. *Blood* 65, 345-351

Giger, U., Reilly, M. P., Asakura, T., Baldwin, C. J., and Harvey, J. W. (1986) Autosomal recessive inherited phosphofructokinase deficiency in English springer spaniel dogs. *Animal Genetics* 17, 15-23

Giger, U., Smith, B. F., Woods, C. B., Patterson, D. F., and Stedman, H. (1992) Inherited phosphofructokinase deficiency in an American cocker spaniel. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201, 1569-1571

Smith, B. F., Stedman, H., Rajpurohit, Y., Henthorn, P. S., Wolfe, J. H., Patterson, D. F., and Giger, U. (1996) Molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 271, 20070-20074

Giger, U., Kimmel, A., Overley, D. E., Schwartz, L. T., Smith, B. F., and Rajpurohit, Y. (2000) Frequency of phosphofructokinase (PFK) deficiency in English Springer Spaniels: a longitudinal and randomized study. *ACVIM Proceedings* 737

Giger, U. (2000a) Hereditary erythrocyte disorders. in *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII* (Kirk, R. W., and Saunders, W. B. eds.), Philadelphia. pp 4414-4420

Giger, U. (2000b) Erythrocyte phosphofructokinase and pyruvate kinase deficiencies. in *Schalm's Veterinary Hematology* (Feldman, B. F., Zinkle, J. G., and Jain, N. C. eds.), Philadelphia. pp 1020-1025

Gerber, K., Harvey, J. W., D'Agorne, S., Wood, J., and Giger, U. (2009) Hemolysis, myopathy, and cardiac disease associated with hereditary phosphofructokinase deficiency in two Whippets. *Veterinary Clinical Pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology* 38, 46-51