

# Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi<sup>1</sup>, N. Wiedemar<sup>2</sup>, C. Drögemüller<sup>2</sup>, P. Zanolari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Wiederkäuerklinik und <sup>2</sup>Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern

DOI 10.17236/sat00050

Eingereicht: 31.03.2015  
Angenommen: 29.10.2015

## Zusammenfassung

Der Wiederkäuerklinik oder dem Institut für Genetik der Universität Bern wurden zwischen 2012 und 2014 insgesamt 5 Rinder der Rasse Simmental vorgestellt, die jeweils nicht sistierende Blutungen nach Trauma zeigten. Alle betroffenen Tiere waren homozygote Träger für die seit 2007 bekannte *RASGRP2* Mutation. Die verfügbaren Eltern wurden als heterozygote Anlagetragger genotypisiert, was somit einen rezessiven Erbgang bestätigt. Drei erkrankte Tiere sind an den Folgen der unstillbaren Blutungen verstorben. Ein Tier konnte stabilisiert werden und wurde einen Monat nach der Entlassung aus der Klinik geschlachtet. Bei einem weiteren Fall wurden wiederholt andauernde Blutungen sowie mehrmals Hämatome festgestellt und nach der genetischen Analyse wurde das Rind euthanasiert. Die Genotypisierung einer Stichprobe von 145 Stieren, die im Jahr 2013 in der Schweiz in der künstlichen Besamung zum Einsatz kamen, zeigte, dass 10% der getesteten Stiere in der Schweiz Anlagetragger für die assoziierte Mutation sind. Diese Stiere werden mit TP carrier gekennzeichnet und sollten zukünftig nicht mehr unkontrolliert eingesetzt werden. Die Zuchtverantwortlichen in der Schweiz nutzen heute den Gentest systematisch zur Selektion von anlagefreien Stieren.

**Schlüsselwörter:** Rind, Blutgerinnungsstörung, Thrombozytenaggregation, Erbfehler, Gentest

## Inherited thrombopathia in Simmental cattle

During the years 2012 to 2014, a total of 5 affected Simmental cattle showing persistent bleeding after minor or unknown trauma, were presented at the Clinic for Ruminants or at the Institute for Genetics of the Vetsuisse-Faculty, University of Berne. The homozygous mutation *RASGRP2*, initially reported in 2007, was present in all these cases and all available parents were heterozygous carriers thus confirming the recessive mode of inheritance. Three affected animals died as a result of persistent bleeding. One animal was stabilized at the Clinic for Ruminants and was slaughtered one month later. Another case showing persistent bleeding and several hematomas was euthanized after genotyping. A frequency of 10% carriers for the associated mutation was detected in a sample of 145 Simmental sires which were used 2013 for artificial insemination in Switzerland. These bulls are designated as TP carriers and should not be used uncontrolled. Breeding organizations in Switzerland make use of the gene test to select bulls which do not carry the mutation.

**Keywords:** cattle, bleeding disorder, thrombocyte aggregation, genetic disease, gene test

## Einleitung

Angeborene Störungen der Hämostase gehören zu den sehr selten auftretenden genetisch bedingten Erkrankungen beim Rind (OMIA <http://omia.angis.org.au/>). Beim Holstein Rind beschrieben Kociba et al. (1969) sowie Gentry et al. (1975) erstmals eine vererbte Gerinnungsstörung. Diese Blutgerinnungsstörung wird durch eine rezessiv vererbte Mutation im *F11* Gen verursacht (Maron et al., 2004). Diese Mutation führt zu einem vollständigen Funktionsverlust des für die sekundäre Hämostase notwendigen Blutgerinnungsfaktors XI. Als

Folge können reinerbig betroffene Tiere nach Verletzungen verbluten. Beim Simmental Rind in Nordamerika, Deutschland sowie in der Schweiz wurden 1977 und 1980 erstmals eine vermutlich genetisch bedingte Blutungsstörung beschrieben (Kociba, 1980). Die betroffenen Rinder zeigten spontanes Nasenbluten, Hämaturie, Hämatome sowie übermässige Blutungen nach Verletzungen oder Routineeingriffen wie die blutige Kastration. Im Jahr 2007 wurde eine mit dieser rezessiv vererbten Erkrankung assoziierte Mutation im *RAS guanyl-releasing protein-2* (*RASGRP2*) Gen beschrieben, die zu einer Blutplättchenfunktionsstörung führt (Bou-

dreux et al., 2007). Das von der nichtsynonymen Punktmutation betroffene Protein *calcium diacylglycerol guanine nucleotide exchange factor 1* (CalDAG-GEFI) weist eine Schlüsselrolle in der Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Glykoprotein IIb/IIIa Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten auf (Stefanini und Bergmeier, 2010) und ist somit essentiell für eine ungestörte Gerinnung während der primären Hämostase. Beim Menschen ist eine hereditäre Thrombozytopathie verursachende rezessiv vererbte *RASGRP2* Mutation beschrieben (Canault et al., 2014). Betroffene Patienten leiden unter Schleimhautblutungen, Menometrorrhagie und starken Blutungen nach chirurgischen Eingriffen. Das betroffene *RASGRP2* Gen wurde ursprünglich als *human CDC25-like (HCD-C25L)* bezeichnet (Kedra et al., 1997). Studien an knock-out Mäusen zeigten, dass es bei einer Mutation im *RASGRP2* Gen zu Defekten in der Integrin vermittelten Adhäsion sowie bei der Thrombusformation nach thrombogenen Reizen kommen kann (Crittenden et al., 2004). Betroffene Tiere weisen eine normale Thromboplastinzeit (PT) sowie eine normale partielle Thromboplastinzeit (PTT) auf. Bei drei verschiedenen Hunderassen, Basset Hounds, Eskimo Spitz und Landseers, sind rezessiv vererbte *RASGRP2* Mutationen bekannt, welche eine verzögerte Thromboplastinantwort zur Folge haben (Mattson et al., 1986; Boudreaux et al., 2007). Betroffene Tiere weisen Gerinnungsstörungen mit Epistaxis, Gingivalblutungen und Petechien auf.

Molekulargenetische Untersuchungen sind für die Abklärung von Fällen mit einer Störung der Hämostase beim Rind zurzeit für zwei bekannte Mutationen etabliert. Somit kann eine mögliche genetisch bedingte Ursache überprüft werden. Die in dieser Arbeit präsentierte Abklärung von insgesamt 5 Fällen beim Simmental Rind erlaubte eine zuverlässige Diagnose, welche die beobachtete Symptomatik der Rinder erklärt.

Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi et al.

## Tiere, Material und Methoden

### Anamnese

Zwischen 2012 und 2014 wurden der Wiederkäuferklinik oder dem Institut für Genetik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern 5 weibliche Tiere der Rasse Simmental im Alter von 10 bis 42 Monaten mit nicht sistierenden Blutungen nach Trauma oder infolge unbekannter Ursache vorgestellt (Tab. 1).

### Klinische Symptome

Der erste Fall war ein Rind mit reduziertem Allgemeinzustand und blassen Schleimhäuten in Maul, Nase und Vagina. Die ausgeprägte Schwellung in der rechten Hintergliedmasse reichte vom Hüfthöcker über das Knie bis zum Sprunggelenk und konnte mit dem Ultraschall als Hämatom dargestellt werden (Abb. 1). Die Umfangsvermehrung wurde in den folgenden Tagen grösser und dehnte sich bald bis zum rippengestützten Bereich auf

**Tabelle 1:** Übersicht und Verlauf der überwiesenen Fälle. Es handelt sich ausschliesslich um weibliche Tiere der Rasse Simmental (Si).

Fall	Alter (Monate)	Trächtigkeit (Monate)	Anamnese (Überweisungsgrund)	Klinik sowie Behandlungsversuch	Verlauf
1	34	6	Hämatom an rechter Hintergliedmasse vom Hüfthöcker über das Knie bis zum Sprunggelenk ziehend	Hämatokrit: 0.1 l/l (Norm: 0.22–0.33 l/l) Totalprotein: 52 g/l (Norm: 67–74 g/l)  Bluttransfusion	Da sich der Allgemeinzustand verschlechterte, wurde die Kuh euthanasiert.
2	24	8	Nicht sistierende Blutung am Ohr nach Schur	Blutwerte in der Norm  Blutstillung mittels Kauter	Kurz vor Abkalben festliegend im Stall aufgefunden. Hämatokrit: 0.06 l/l Ein Kaiserschnitt wurde durchgeführt und ein totes Kalb entbunden.  Euthanasie  Ursprung der intraabdominalen Blutung konnte nicht eruiert werden.
3	42	9	Spontane Blutungen aus dem Uterus, 1 cm offene Zervix	Hämatokrit: 0.08 l/l Totalprotein: 38 g/l  Bluttransfusion  Einleiten der Geburt (Kalb tot)	Nach Hause zur Schlachtung entlassen.
4	10	–	Hämatom an Thorax und allen Gliedmassen	Keine Behandlung  Blut direkt ans Institut für Genetik	Euthanasie aufgrund der molekulargenetischen Abklärung
5	12	–	Nicht sistierende Blutung am Ohr nach Setzen der Ohrmarken	Keine Behandlung  Blut direkt ans Institut für Genetik	Euthanasie aufgrund der molekulargenetischen Abklärung



**Abbildung 1:** Simmental Rind mit Thrombozytopathie (Fall 1) mit massiver Schwellung am rechten Hinterbein infolge eines ausgeprägten Hämatoms.

Höhe der 8. bis 9. Rippe aus. Nach 5 Tagen hatte sich der Allgemeinzustand nochmals deutlich verschlechtert. Der zweite Fall zeigte eine nicht sistierende Blutung nach einer beim Scheren zugefügten, oberflächlichen Wunde am Ohr des Tieres. Die Wunde hatte über mehrere Tage geblutet, die Blutung wurde zweimal durch den Bestandstierarzt mittels Kautern gestillt. Der dritte Fall war ebenfalls ein Tier mit reduziertem Allgemeinzustand, Hypothermie (35.6 °C), Bradypnoe (16/min) sowie einer Tachykardie (120/min). Hauptbefunde waren die weissen Schleimhäute an Nase, Maul und Vagina sowie der Austritt von Blut aus dem Uterus. Beim vierten Fall handelte es sich um ein 10 Monate altes weibliches Simmental Rind mit multiplen Hämatomen an den Gliedmassen und Thorax. Der fünfte Fall betrifft ein einjähriges Simmental Rind, welches nach Angaben des Besitzers bereits als junges Kalb Episoden von übermäs-

sigen und andauernden Blutungen nach dem Setzen der Ohrmarken und nach einer Kopfverletzung gezeigt hatte. Als 1-jähriges Rind im Boxenlaufstall wurden innerhalb eines Monats mehrmals Hämatome an Schwanzansatz, Hintergliedmasse und Schulter festgestellt.

### Hämatologische Untersuchung

Beim ersten Fall wurden ein Hämatokrit von 0.11/l (Norm: 0.22–0.33 l/l) und ein Totalprotein von 52 g/l (Norm: 67–74 g/l) gemessen (Johns, 2015). Der Quick-Test zeigte einen Wert von 22.5 sec (Norm: 19.5–25.7 sec), und die partielle Thromboplastinzeit betrug 43.5 sec (Norm: 21.3–40.5 sec). Trotz der Blutungen waren beim Fall 2 überraschenderweise alle Werte in der Norm. Der dritte Fall hatte einen Hämatokritwert von 0.08 l/l und das Totalprotein betrug 38 g/l. Die Blutgerinnungsparameter waren in der Norm.

### Molekulargenetische Untersuchung

Die Isolierung von genomischer DNA aus EDTA-Blut- und Spermaproben wurde mit dem DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN) gemäss Anleitung durchgeführt. Für die Genotypisierung der bovinen *RASGRP2* Mutation wurde entsprechend Boudreaux et al. (2007) mittels PCR und anschliessender direkter Sequenzierung auf dem 3730 DNA-Analyzer (ThermoFisher) durchgeführt.

### Therapie und weiterer Verlauf

Die ausgeprägte hämatombedingte Anämie bei Fall 1 wurde mit einer Bluttransfusion (5 Liter Vollblut mit 200 ml Citrat/1 Liter Vollblut) und zur Gefässabdichtung mit einer Infusion mit Glucose und Kalzium (500 ml Organocalcium, Werner Stricker AG) behandelt (Gründer, 2006). Nach der Behandlung stieg der Hämatokrit auf 0.08 l/l und das Totalprotein blieb weiterhin unverändert bei 52 g/l. Der Besitzer hat auf eine weitere Bluttransfusion und Therapie verzichtet, daraufhin wurde das Rind im Einverständnis des Besitzers euthanasiert. Die Sektionsbefunde zeigten in der Subkutis ein hochgradiges, fokal-extensives Hämatom mit subkutanem Ödem.

Bei Fall 2 musste vor der geplanten Abkalbung ein Notkaiserschnitt durchgeführt werden. Das Rind wurde festliegend im Stall aufgefunden, hatte blasse Schleimhäute und einen Hämatokrit von 0.06 l/l. Das Kalb war bereits tot und die Ursache der intraabdominalen Blutung konnte nicht eruiert werden.

Fall 3 erhielt eine Bluttransfusion und die Geburt wurde mit einer einmaligen Gabe von Dexamethason (20 mg Dexadreson®, MSD Animal Health GmbH) eingeleitet. Bei der Geburt war das Kalb tot und im Uterus lagen grosse Mengen von Blutkoagula. Nach der Bluttransfusion und der Geburt blieben der Hämatokrit (0.12 l/l) und das Totalprotein (46 g/l) stabil.

## Ergebnisse

Die Analyse der Abstammungsverhältnisse von Fall 1 hat einen starken Hinweis auf das Vorliegen einer möglicherweise rezessiv vererbten Erkrankung ergeben. Das erkrankte Rind stammt aus einer Inzuchtverpaarung (Abb. 2), bei der der paternale sowie der maternale Grossvater identisch sind (Stier P). Ob es eine genealogische Verbindung zur erwähnten ebenfalls betroffenen Kuh gibt, konnte nicht mehr in Erfahrung gebracht werden. Aufgrund dieser Information und der nicht sistierenden Blutung sowie der Ähnlichkeit zur beschriebenen Thrombozytopathie beim Simmental Rind in Nordamerika, bestand der Verdacht, dass eine genetisch bedingte, rezessiv vererbte Erkrankung vorlag. Eine molekulargenetischen Abklärung wurde anhand von extrahierter DNA aus EDTA-Blutproben von Fall 1 und seiner Mutter am Institut für Genetik durchgeführt. Zusätzlich waren DNA vom Grossvater sowie der Urgrossmutter im Archiv des Instituts verfügbar. Der Verdacht einer Punktmutation im *RASGRP2* Gen wurde durch PCR und anschliessender Sequenzierung überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass das erkrankte Rind (Fall 1) zwei Kopien des mutierten Allels aufwies und somit homozygot für die bekannte Mutation im

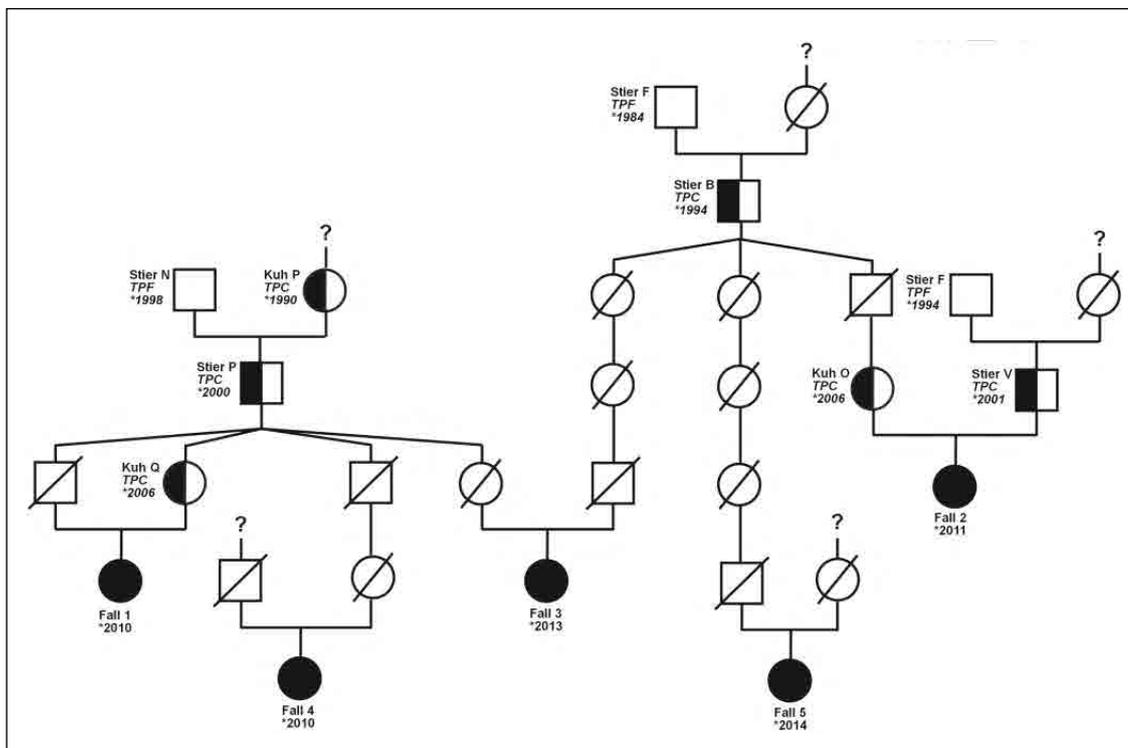
*RASGRP2* Gen war. Die Mutter (Kuh Q) und der Grossvater (Stier P) sowie dessen Mutter (Kuh P) wiesen jeweils eine Kopie der Mutation auf (Abb. 2). Diese Vorfahren waren somit heterozygote Anlageträger für die mit der Thrombozytopathie assoziierten *RASGRP2* Mutation.

Die molekulargenetische Abklärung bei Fall 2 und 3 bestätigte ebenfalls die klinische Diagnose einer homozygoten *RASGRP2* Mutation. Beide Eltern von Fall 2 konnten genotypisiert werden und erwiesen sich als heterozygote Anlageträger (Abb. 2). Alle anderen Fälle waren homozygot für die beschriebene *RASGRP2* Mutation und wurden euthanasiert.

Im Nachgang zu den molekulargenetischen Untersuchungen der hier beschriebenen Fälle 1 bis 5 konnten bei 2 nur wenige Monate alten Kälbern der Rasse Deutsches Fleckvieh aus Baden Württemberg, die im Jahr 2005 im Archiv des Instituts für Genetik mit Vorbericht Blutgerinnungsstörung eingelagert wurden, ebenfalls jeweils zwei Kopien der kausalen *RASGRP2* Mutation nachgewiesen werden. Mittlerweile sind beide Väter als Anlageträger in der oben genannten veröffentlichten

Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi et al.



**Abbildung 2:** Darstellung der Verwandtschaft zwischen den 5 beschriebenen Fällen mit Thrombozytopathie beim Simmental Rind. Männliche Tiere wurden mit einem Quadrat dargestellt, weibliche Tiere mit einem Kreis. Verwandte Tiere, bei denen die *RASGRP2* Mutation nachgewiesen werden konnte, sind mit schwarz-weißen Symbolen dargestellt und als TPC (TP carrier) gekennzeichnet. Tiere, welche die Erbanlage nachweislich nicht tragen, sind mit weißen Symbolen dargestellt und als TPF (TP free) gekennzeichnet. Von Tieren mit durchgestrichenen Symbolen lag kein genetisches Material zur Untersuchung vor. Der Ursprung der Mutation wird bei den Vorfahren der fünf mit Fragezeichen versehenen Tiere angenommen, jedoch reichen die Aufzeichnungen nicht weit genug in die Vergangenheit zurück, um einen potentiell verantwortlichen, gemeinsamen Ahnen ausfindig zu machen.

Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi et al.

Liste aus Deutschland aufgeführt. Diese beiden zusätzlichen sowie die abgeklärten Fälle an der Klinik unterstreichen die Bedeutung dieser Erkrankung für die Simmental- bzw. Fleckviehzucht und machen eine molekulargenetische Abklärung zwingend.

## Diskussion

Wie häufig angeborene Störungen der Hämostase beim Rind sind, ist nicht bekannt. Es bleibt anzunehmen, dass genetisch bedingte Fälle selten sind, jedoch stellt die Anzahl publizierter Fallbeschreibungen häufig nur die Spitze des Eisbergs dar. Die vor über 35 Jahren erstmals beschriebene Thrombozytopathie beim Simmental stellt dafür ein gutes Beispiel dar. Die Krankheit wurde in der Schweiz nach dem Erstbeschrieb 1980 nicht weiter beachtet, obwohl die dargestellte Fallserie eindrücklich belegt, dass diese Erbkrankheit in der hiesigen Simmental Population nach wie vor vorkommt. Alle 5 erkrankten Rinder waren homozygot für die 2007 erstmals in Kanada publizierte *RASGRP2* Mutation. Einige Vorfahren konnten als heterozygote asymptomatische Träger ausgemacht werden und die Krankheit folgt somit einem einfachen rezessiven Vererbungsmuster. Der Ursprung der Mutation liegt anhand der Abstammungsdaten der fünf untersuchten Fälle deutlich in der Zeit vor 1990. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Ursprung des mutierten Allels insbesondere in den mütterlichen Linien zu vermuten ist (Abb. 2).

Daraufhin haben sich 2013 der zuständige Zuchtverband sowie zwei Schweizer Besamungsstationen entschlossen, eine repräsentative Stichprobe von insgesamt 145 Simmental Stieren auf das Vorhandensein des Defektallels untersuchen zu lassen. Die molekulargenetische Abklärung am Institut für Genetik ergab kein Tier mit dem homozygoten Genotyp für das mutierte Allel. Es konnten jedoch insgesamt 15 Stiere als Anlageträger (TPC) nachgewiesen werden was einer Frequenz von rund 10% entspricht. Somit liegt die theoretische Frequenz des rezessiven Defektallels für die Thrombozytopathie in der aktuellen Schweizer Zuchtpopulation bei rund 5%, was theoretisch 2 bis 3 betroffene Kälber je 100 Neugeborene erwarten lässt. Offensichtlich ist die Krankheit jedoch mehr oder weniger unbekannt, entweder nicht als solche diagnostiziert worden, oder tatsächlich mit einer viel geringeren Inzidenz auftretend. Letzteres könnte mit einem möglicherweise erhöhten Risiko eines frühembryonalen Todes von Früchten mit homozygotem Genotyp erklärt werden. Eine gezielte experimentelle Anpaarung von *RASGRP2* Anlageträgern (Risikoverpaarung) unter Einsatz von Embryotransfer hat bei insgesamt 63 transferierten Embryonen einen Übertragungserfolg von nur knapp

43% ergeben (Mapletoft et al., 2000). Diese war überraschend unterdurchschnittlich und interessanterweise zeigten 23 der 25 ausgetragenen Kälber eine unbeeinträchtigte Hämostasekompetenz. Unter Annahme einer monogen rezessiven Vererbung mit vollständiger Penetranz sollte theoretisch jedes vierte Kalb aus einer Anpaarung von zwei Anlageträgern erkranken. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der homozygot mutierte Genotyp ein Risiko für einen erhöhten Fruchttdod darstellt. Falls dieses Ereignis im frühen Abschnitt der Trächtigkeit auftritt, könnte dies erklären, warum die Krankheit bislang unbemerkt blieb.

Eine aktuell publizierte Liste von 2008 Fleckvieh Stieren aus Deutschland zeigt eine deutlich höhere Frequenz von 58% Anlageträgern in der deutschen Fleckviehpopulation ([http://www.fleckvieh.at/fileadmin/user\\_upload/PDF/Genetische\\_Besonderheiten/Traegerliste-gesamt.pdf](http://www.fleckvieh.at/fileadmin/user_upload/PDF/Genetische_Besonderheiten/Traegerliste-gesamt.pdf)). Dabei wurden 1'174 Stiere als Anlageträger (TPC) gekennzeichnet und insgesamt 14 Stiere (0.7%) wiesen den homozygoten Genotyp (zwei Kopien der kausalen Mutation) auf. Somit ist die *RASGRP2* Mutation deutlich stärker in der deutschen Fleckviehzucht verbreitet, als beim Schweizer Simmental, was auf einen möglichen Ursprung durch Zuchttierausaustausch in der Vergangenheit hinweist. Die nunmehr vollzogene Kennzeichnung von Anlageträgern soll helfen, in Zukunft Risikoanpaarungen zu vermeiden.

Bezeichnenderweise schliesst das Vorliegen des reinerbigen Genotyps für die verantwortliche Mutation ein ungestörtes Heranwachsen der betroffenen Tiere nicht aus, was auch erklärt, warum die Krankheit in Europa bisher nicht weiter bekannt war. Es bedarf wohl eines Traumas oder einer Hautverletzung, um eine lebensbedrohliche Blutung auszulösen, bevor die Krankheit offensichtlich wird. Zwei unserer Tiere (Fall 2 und Fall 3) zeigten massive Blutung in den letzten Wochen der Trächtigkeit. Fall 2 wurde wegen nicht sistierender Blutung aus einer Wunde am Ohr vorgestellt. Sie ist aber an einer intraabdominalen Blutung wenige Tage vor der Abkalbung verstorben. Fall 3 zeigte in den letzten Wochen der Trächtigkeit eine starke Anämie. Bei diesem Tier wurde eine Blutung in den Uterus festgestellt. Es erstaunt umso mehr, dass die erste Abkalbung problemlos verlief und dass sie die zweite Kalbung trotz vorangegangener Blutung in den Uterus überlebt hat. Diese beiden Fälle werfen die Frage auf, ob es durch Faktoren der Trächtigkeit, zu intraabdominalen oder intrauterinen Blutungen kommen kann.

## Schlussfolgerung

Vorliegende Ergebnisse weisen auf das Vorhandensein einer bislang nicht beachteten, erst später im Leben zum

Tragen kommenden Erbkrankheit beim Simmental Rind hin. Es ist anzunehmen, dass die mit der Thrombozytopathie assoziierte rezessive *RASGRP2* Mutation bereits seit vielen Generationen vererbt wird, da die Erkrankung bereits vor über 35 Jahren bei Simmental Rindern diagnostiziert wurde und auch heute noch in der Schweiz verbreitet auftritt. Die hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind stellt eine wichtige Differentialdiagnose bei übermässigen, nicht sistieren wollenden Blutungen nach Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen dar. Ein Gentest sollte bei Verdacht zur Abklärung durchgeführt werden. In Anbetracht des fatalen Krankheitsverlaufs sollten in Zukunft Anlage-träger nicht weiter in der Zucht eingesetzt werden.

## Dank

Die Autoren bedanken sich bei Swissherdgenetics für die Bereitstellung der Spermadosen der untersuchten Stiere sowie bei Swissherdbook für den Zugang zu den Abstammungsdaten der untersuchten Fälle. Besonderer Dank gilt der Rinderunion Baden-Württemberg, sowie den Kollegen Dres. med. vet. Herren P. Weisser, Urnäsch; A. Künzi Erlenbach im Simmental; P. Pidoux Villarimboud sowie Frau E. Studer der Praxis Geiser in Biglen für die Mitteilung der weiteren Fälle sowie der Diskussionen zur Problematik.

Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi et al.

## Thrombocytopathie héréditaire chez les bovins Simmental

Entre 2012 et 2014, cinq bovins de race Simmental ont été présentés à la Clinique des ruminants ou à l'Institut de génétique de l'Université de Berne pour des hémorragies post-traumatiques persistantes. Tous ces animaux étaient des porteurs homozygotes de la mutation *RASGRP2*, connue depuis 2007. Les ascendants disponibles ont été typés comme porteurs hétérozygotes, ce qui confirme la récessivité de l'affection. Trois des animaux atteints sont morts des suites des hémorragies incontrôlables. Un animal a pu être stabilisé et a été abattu un mois après sa sortie de la clinique. Dans un autre cas, des hémorragies persistantes ainsi que de multiples hématomes furent constatés et l'animal a été euthanasié après analyse génétique. La génotypisation d'un échantillon de 145 taureaux utilisés en Suisse en 2013 pour l'insémination artificielle a montré que 10% des animaux testés étaient porteurs de cette mutation associée. Ces taureaux ont été étiquetés comme „TP carrier“ et ne devraient plus être, à l'avenir, utilisés de façon incontrôlée. Les instances responsables de l'élevage en Suisse utilisent maintenant systématiquement le test génétique pour sélectionner des taureaux indemnes.

## Trombocitopatia ereditaria nei bovini di razza Simmental

Alla Clinica dei ruminanti e all'Istituto di Genetica presso l'Università di Berna sono stati presentati tra il 2012 e il 2014 un totale di 5 bovini di razza Simmental che dopo un trauma non mostravano l'arresto delle emorragie. Tutti gli animali in causa erano portatori omozigoti della mutazione *RASGRP2* conosciuta dal 2007. I genitori disponibili sono stati genotipizzati come portatori eterozigoti, confermando così un'ereditarietà recessiva. Tre animali malati sono deceduti per le conseguenze dell'emorragia incontrollabile. Si è potuto stabilizzare un animale che è stato macellato un mese dopo la dimissione dall'ospedale. Un altro caso con ripetute emorragie e diversi ematomi è stato eutanasiato dopo l'analisi genetica. La genotipizzazione di un campione di 145 tori, a cui si è ricorso per la fecondazione artificiale in Svizzera nel 2013, ha rilevato che il 10% dei tori testati in Svizzera sono portatori della mutazione associata. Questi tori sono stati contrassegnati come vettori di trombocitopatia e non dovrebbero più essere utilizzati in futuro in modo incontrollato. I responsabili degli allevamenti in Svizzera oggi utilizzano sistematicamente il test genetico per la selezione di tori non portatori.

Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind

M. Aebi et al.

## Literatur

- Boudreaux M. K., Catalfamo J. L., Klok M.:* Calcium-Diacylglycerol Guanine Nucleotide Exchange Factor I Gene Mutations Associated with Loss of Function in Canine Platelets. *Transl. Res.* 2007, 150: 81–92.
- Boudreaux M. K., Schmutz S. M., French P. S.:* Calcium Diacylglycerol Guanine Nucleotide Exchange Factor I (CalDAG-GEFI) Gene Mutations in a Thrombopathic Simmental Calf. *Vet. Pathol.* 2007, 44: 932–935.
- Canault M., Ghalloussi D., Grosdidier C., Guinier M., Perret C., Chelghoum N., Germain M., Raslova H., Peiretti F., Morange P. E., Saut N., Pillois X., Nurden A. T., Cambien F., Pierres A., van den Berg T. K., Kuijpers T. W., Alessi M. C., Tregouet D. A.:* Human CalDAG-GEFI Gene (RASGRP2) Mutation Affects Platelet Function and Causes Severe Bleeding. *J. Exp. Med.* 2014, 211: 1349–1362.
- Crittenden J. R., Bergmeier W., Zhang Y., Piffath C. L., Liang Y., Wagner D. D., Housman D. E., Graybiel A. M.:* CalDAG-GEFI Integrates Signaling for Platelet Aggregation and Thrombus Formation. *Nat. Med.* 2004, 10: 982–986.
- Dirksen G., Gründer H. D., Stöber M.:* Gründer H. D.: Krankheiten der Kreislauforgane und des Blutes. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes: „Krankheiten des Rindes“*. Hrsg. G. Dirksen, H. Gründer und M. Stöber, Parey, Stuttgart, 2006, 185–187.
- Gentry P. A., Crane S., Lotz F.:* Factor XI (plasma Thromboplastin Antecedent) Deficiency in Cattle. *Can. Vet. J.* 1975, 16: 160–163.
- Johns J. L.:* Alterations in blood proteins and hemostasis. In: *Large Animal Internal Medicine*. Hrsg. B. Smith, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2015, 386–398.
- Kedra D., Seroussi E., Fransson I., Trifunovic J., Clark M., Lagercrantz J., Blennow E., Mehlin H., Dumanski J.:* The Germinal Center Kinase Gene and a Novel CDC25-like Gene Are Located in the Vicinity of the PYGM Gene on 11q13. *Hum. Genet.* 1997, 100: 611–619.
- Kociba G. J., Ratnoff O. D., Loeb W. F., Wall R. L., Heider L. E.:* Bovine Plasma Thromboplastin Antecedent (Factor XI) Deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 1969, 74: 37–41.
- Kociba G. J.:* Partial Characterization of a Hemostatic Defect in Simmental Cattle. *Vet. Clin. Pathol.* 1980, 9: 446–447.
- Mapletoft R. J., Schmutz S. M., Searcy G. P.:* A Study of the Inheritance of a Bleeding Disorder in Simmental Cattle. *Can. Vet. J.* 2000, 41: 791–793.
- Marron B. M., Robinson J. L., Gentry P. A., Beever J. E.:* Identification of a Mutation Associated with Factor XI Deficiency in Holstein Cattle. *Anim. Genet.* 2004, 35: 454–456.
- Mattson J. C., Estry D. W., Bell T. G., Patterson W. R.:* Defective Contact Activation of Platelets from Dogs with Basset Hound Hereditary Thrombopathy. *Thromb. Res.* 1986, 44: 23–38.
- Stefanini L. und Bergmeier W.:* CalDAG-GEFI and platelet activation. *Platelets.* 2010, 21: 239–243.

## Korrespondenz

PD Dr. med. vet. Patrik Zanolari  
 FVH Wiederkäuer, Dipl. ECBHM  
 Wiederkäuerklinik  
 Vetsuisse-Fakultät Universität Bern  
 Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern  
 Schweiz  
 Tel. +41 (0)31 631 23 44  
 Fax +41 (0)31 631 26 31  
 E-Mail: patrik.zanolari@vetsuisse.unibe.ch