

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation




Steril eitrige Meningitis-Arteritis

Hund (Klinik, erste Untersuchungen zur Genetik)

Andrea Tipold

Seminar



Einführung – was ist SRMA (steroid-responsive meningitis-arteritis, steril eitrige Meningitis-Arteritis)?


1. SRMA Klinik
2. Diagnostik und Therapie
3. Rassespezifische Probleme
4. Das derzeitige Wissen zur Genetik und Ätiologie

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Erbkrankheiten Neurologie

degenerativ
(Missbildungen)
idiopathisch
Prädisposition
Erbgang
Erbgang fraglich

Fallbeispiel: Boxer, 8 Monate, weiblich



Hund ist seit einiger Zeit krank. Frisst schlechter, will sich nicht viel bewegen. Vor 2 Wochen hatte die Boxerhündin Fieber und war sehr matt. Der Hund war nach Behandlung kurzfristig lebhafter. Jetzt ist er wieder seit 2 Tagen bewegungsunlustig.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation


Klinische Symptome



Allgemeine Untersuchung: Fieber
Dolenz
Steife Kopf-Halshaltung

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Lokalisation



Meningen - Gehirnhäute
Gelenke
Malformation/Malartikulation – Mißbildung (Wobbler)
Diskusprolaps
Diskospondylitis – Entzündung Bandscheibe
Muskulatur

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Was könnte das sein?



- 1. Entzündlich/infektiös (am wahrscheinlichsten)**
(Trauma) – Vorbericht passt nicht
- 2. Missbildung**
- 3. Bandscheibenvorfall**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Blutuntersuchung



Vorbericht: rezidivierende Symptome
Klinik: Schmerz + Fieber – Entzündung am wahrscheinlichsten: daher 1. Untersuchung:
Blut, Urin

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Weiterführende Untersuchungen



Liquor cerebrospinalis - Gehirnflüssigkeit (Diagnose einer Meningitis - Gehirnhautentzündung)

Bildgebende Verfahren (Röntgen – zur ev. Diagnose einer Diskospondylitis, Polyarthrits – Entzündung der Bandscheibe, Gelenkentzündung)

Ev. Gelenkspunktion – Untersuchung der Gelenkflüssigkeit

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Weitere Abklärung



**Blut: Leukozytose 21.000,
Neutrophilie**

Harn o.B.

**Liquor: EW 45 mg%, 3200 Zellen/ul,
vor allem Neutrophile**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Weiterführende Untersuchungen



Ev RX: o.B.

CRP Serum erhöht

**IgA Liquor und Serum:
erhöht**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

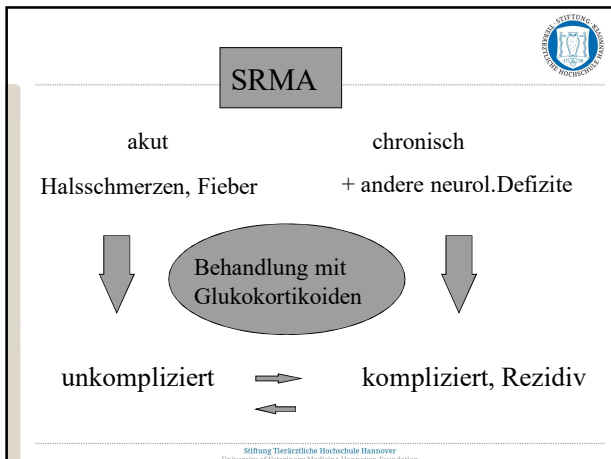
Mögliche Diagnosen



**Klinik + Blut +
Liquorbefunde!!**

1. Steril eitrige Meningitis-Arteriitis: häufige Erkrankung, Boxer, bzw. entsprechende Rasse – Klassische Symptome, rezidivierendes Fieber, Liquor, Blut
2. bakterielle Meningitis: selten, kleine Rassen, Bisswunden, metastatisch > keine Hinweise

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



**Steril eitrige Meningitis-
Arteriitis**

Akute, „klassische“ Form
**Chronische, protrahierte
Form – zusätzliche
Symptome**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

SRMA - Gefäßerkrankung

Nicht nur in den Hirnhäuten

Systemisch

Herz, Niere, Darm

Gelenkentzündung

26.11.2019 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation 15

Therapie

- Schmerzmedikation – eine Episode, ggr. Pleozytose
- **Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden**
- Immunsuppression

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Therapie SRMA

Mindestens 6 Monate
Liquorkontrollen zur Reduktion der Dosierung,
individuelle Therapie – Zellzahl

Kontrolluntersuchungen ev. CRP
Kein Ansprechen, Rezidive:
Immunsuppressiva

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Prognose SRMA

gut – frühe Therapie, Kontrolle Tierarzt

vorsichtig – ältere Hunde, häufige Rezidive, Blutung in die Meningen, protrahierte Form

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Fall Sloughi Hündin

Fieber – Schmerzen – keine Abklärung, Besserung nach Therapie

2 Monate danach – neuer Schub – SRMA (Hirnflüssigkeit, Röntgen)

Therapie – gute Besserung

6 Monate danach Rezidiv

26.11.2019 19

SRMA - Hypothesen

Immun bedingte Erkrankung Infektion ? Genetisch ?

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Rassen

- Beagle**
- Berner Sennenhund**
- Boxer (familiär)**
- Petit Basset Griffon de Vandeen (familiär)**
- Jede Rasse**
- Weimaraners?**
- Sloughi (familiär?)**
- GENETIK????**

Nova Scotia duck Tolling Retriever

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Genetik

J. Vet Intern Med 2004;28:1199-1202

The Impact of Demographic, Social, and Environmental Factors on the Development of Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis (SRMA) in the United Kingdom

J.H. Rose, M. Kwiatkowska, E.R. Henderson, N. Granger, J.K. Murray, and T.R. Harcourt-Brown

Nur die Rasse erhöhte die Wahrscheinlichkeit, an SRMA zu erkranken.

Impfung, Jahreszeit, Geographie UK, Geschlecht, Kastration erhöhte nicht die Wahrscheinlichkeit, an SRMA zu erkranken.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation 22

Voss et al, Kleintierpraxis, 2012

Mutter und 3 Wurfgeschwister erkrankt

Verlauf der Untersuchung der weissen Blutkörperchen

Hund	1. Untersuchung	2. Kontrolle	3. Kontrolle	4. Kontrolle
Hündin A	~45	~15	~10	~10
Hündin B	~25	~15	~10	~10
Rüde	~75	~35	~15	~10
Mutter	~15	~10	~10	~10

Gute Erholung bei allen Hunden

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Vet Rec 2014

Steroid-responsive meningitis-arteritis in Nova Scotia duck tolling retrievers

H. Hansson-Hamlin, I. Lilliehöök

Häufige Rezidive

nature genetics 2010

Gene: MHC, Zytokine, die die T und B-Zell-Antwort modifizieren

Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex

Maria Wilhel, Päivi Jokinen^{1,9}, Katarina Truvé^{1,9}, Eija H Seppälä³, Elinor K Karlsson^{1,4}, Tara Biagi¹, Angela Hughes⁵, Danika Bannasch⁶, Göran Andersson¹, Helene Hansson-Hamlin^{7,10}, Hannes Loh^{2,10} & Kerstin Lindblad-Toh^{1,3,10}

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Aufgabe des Tierarztes

Bestätigung oder Ausschluss einer SRMA

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Immun bedingte Erkrankungen

ImmunoGenetics (2009) 41:557-564
DOI 10.1007/s00221-009-0387-6

ORIGINAL PAPER

MHC class II polymorphism is associated with a canine SLE-related disease complex

Maria Wilke · Filvit Jokinen · Christina Hermannsd · Lorna J. Kennedy · Erling Strandberg · Helene Hansson-Hamlin · Hannes Lohli · Göran Andersson

- Risiko Haplotyp (Epitop RARAA – bereits bei Rheumatoider Arthritis gefunden).
- **Keine Assoziation für SRMA**, aber Polyarthrit
- DLA class II hoch signifikanter genetischer Risikofaktor für ANA-positive Polyarthrit.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Immun bedingte Erkrankungen

PLOS GENETICS 2015

RESEARCH ARTICLE

Multiple Changes of Gene Expression and Function Reveal Genomic and Phenotypic Complexity in SLE-like Disease

Maria Wilke^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

SRMA und Polyarthrit mit verschiedenen, überlappenden Genen assoziiert:

- MHC Allele
- 11 genes (WFDC3, HOMER2, VRK1, PTPN3, WHAMM, BANK1, AP3B2, DAPP1, LAMTOR3, DDIT4L, PPP3CA) auf 5 Chromosomen – korreliert mit Phänotyp

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Immun bedingte Erkrankungen

PLOS GENETICS 2015

RESEARCH ARTICLE

Multiple Changes of Gene Expression and Function Reveal Genomic and Phenotypic Complexity in SLE-like Disease

Maria Wilke^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Immun bedingte Erkrankungen

PLOS GENETICS 2015

RESEARCH ARTICLE

Multiple Changes of Gene Expression and Function Reveal Genomic and Phenotypic Complexity in SLE-like Disease

Maria Wilke^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

Lameness with joint pain
Stiffness
Late onset*

Skin lesions

Muscle pain*

Inflammation of CNS
Meningitis
Arteritis
Cervical pain
Early onset
Fever*

Fig 8. Venn diagram showing overlaps between clinical/phenotypic features and associated genes.

* Muscle pain and fever occur in both ANA positive groups, but was slightly more frequent in ANA+ dogs in the study group. ANA+ showed a higher level of disease than ANA- in related systems, while SRMA affected dogs at even a younger age (4-10 months).

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Immun bedingte Erkrankungen

PLOS GENETICS 2015


RESEARCH ARTICLE

Multiple Changes of Gene Expression and Function Reveal Genomic and Phenotypic Complexity in SLE-like Disease

Maria Wilke^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}

- Hypothese – primäre Entzündung durch unbekanntem Umweltfaktor bei SRMA-empfindlichen Hunden wird durch überschüssige B-Zell Reaktion aufrechterhalten – IgA Produktion etc.
- Funktion von DAPP1, PPP3CA und LAMTOR3 können für veränderte B Zell Reaktion verantwortlich sein.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



Immun bedingte Erkrankungen


Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger SAT, 2018
Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich

Retriever Club Schweiz:
Polyarthritits, SRMA – Zuchtausschlussgründe im Zuchtreglement – Selbstverantwortung der Züchter

- Kein Gentest
- Diagnosestellung der Erkrankung!

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



Zuchtreglement Schweiz


3.5 Zuchtausschlussgründe
3.5.1 Zuchtausschliessende Krankheiten und Defekte
Retriever mit nachfolgenden Krankheiten und/oder Defekten, dürfen nicht zur Zucht verwendet werden, auch wenn diese operativ korrigiert worden sind.

.....

t) Steril eitrige Meningitis-Arteriitis (SRMA) und immunbedingte Polyarthritits (IRMD) beim Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Werden bei Geschwistern oder Eltern von Retrievern, welche zur Zucht zugelassen werden sollen oder sind, Erbkrankheiten von klinischer Relevanz festgestellt, kann die ZK bei ernsthaft zu erwartenden Problemen für die Rasse diese Retriever für die Zucht sperren bzw. nicht zur Zucht zulassen. Sollte die Vetsuisse Fakultät nachträglich die Gefahr für die Ausbreitung dieser Erbkrankheiten als zuchthygienisch unbedenklich einstufen, so wird die Zuchtsperre von der ZK wieder aufgehoben.


Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



ZSN **Ätiopathogenese SRMA**

- Exzessive Immunantwort gegen einen Infektionserreger oder überschüssende Reaktion gegen Auto-(Selbst-) Antigene?

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation




Ätiologie SRMA

unbekannt

epidemiologisch:

Umweltfaktor– infektiös?

- **Virus isolation/deep sequencing/viral metagenomics** (Osterhaus/Baumgärtner personal communication 2014)
- **Bakteriologische Untersuchungen**
- **Indirekter Nachweis (T-Zell Stimulation - Superantigen)**
- **Screening – Triggers – negative in 21 Fällen** (Rose and Harcourt-Brown 2013)



Ätiologie SRMA

kein infektiöses Agens bis dato identifiziert

- **Überschüssende Immunreaktion**
 - Unbekannter Trigger

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation



SRMA

Umweltfaktoren / genetische Faktoren – Dysregulierung des Immunsystems - hit and run...

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Genetik SRMA Sloughis

- Multifaktoriell, genetische Prädisposition
- Hinweise auf eine genetische Ursache sind das gehäufte Auftreten innerhalb bestimmter Rassen und Familien in dieser Rasse.

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Zuchttempfehlungen – gibt es nicht wirklich

- **Potenzielle Anlageträger innerhalb einer Rasse weit verbreitet – kein Gentest – weitere Verbreitung der beteiligten Gene kann nur schwer verhindert werden**
- Zucht ev. schon vor den ersten Symptomen möglich (Klinik bis zu einem Alter von 6-8 Jahren)

↓

derzeit einzige Möglichkeit/Empfehlung:
ev. keine Zucht mit betroffenen Tieren
ev. andere Verpaarung der Elterntiere

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Genetik

Empfehlung bei diagnostizierter SRMA:

- **Daten/Linien erfassen – für sinnvolle Zuchtwahl - Transparenz**
- **Keine Stigmatisierung betroffener Züchter**
- **Kein Zuchtausschluss ohne Diagnose → Abklärung**

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Zuchttempfehlungen

- **Studie – speziell für Sloughis**
- Gut abgeklärte erkrankte Hunde
- Verwandte der erkrankten Tiere
- Gesunde Sloughis

↓

bessere Definition des betroffenen Gens/der betroffenen Gene

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Shaking Puppy Syndrom

- **Sloughis**

Záver: Hypomyelinogenese – defektná tvorba myelinových pošiev nervov v centrálnom nervovom systéme. Ochorenie čiastočne hereditárnej etiológie s predpokladanou plemennou predispozíciou, s možným ovplyvnením stupňa ochorenia negatívnymi vplyvmi v priebehu gravidity.

Hypomyelinogenese

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Leukoenzephalopathie

Hypomyelinogenese



Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Myelinstörung

Verschiedene Hunderassen, unterschiedliche Gene

progressive Apathie	Kreisgehen
Vokalisation	propriozeptive Defizite
hypermetrische Ataxie	Anfallsgeschehen
Intensionstremor	
Tremor	
ventraler Strabismus	
Kopfschiefhaltung	

Stammbaum

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Leukoenzephalopathie beim Mittelschnauzer

T1W MRT: A transversal; B dorsal Histologie: LFB; C = 40x; D = 100x

Obduktion:

- ggf. Hydrozephalus internus
- Großhirn:
 - schlechte Abgrenzung der weißen/grauen Substanz
 - Ödem weiße Substanz, Verlust der ursprünglichen Struktur

Histopathologie:

hgr., multifokale Zerstörung der Myelinstruktur mit Ödem ohne Entzündungsanzeichen

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Leukoenzephalopathie

- verschiedene Erkrankungen der weißen Substanz des Gehirns
- Leukodystrophien (heterogenes Krankheitsbild)
 - durch Enzymdefekte Fehlbildung, -steuerung oder Destruktion von Myelin
 - Beschrieben z. B. beim Weimaraner, Dalmatiner, Springer Spaniel, Chow-Chow, Lurcher, Samojeed und anderen Hunderassen

Fazit

- toxische Ätiologie nicht vollständig ausgeschlossen
- angeborene Leukoenzephalopathie der wahrscheinlichste Pathomechanismus >>> TSEN54 missense variant in Standard Schnauzers with leukodystrophy

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation

Leukoenzephalopathie – klare Zuchttempfehlung

- Ausschluss der erkrankten Tiere
- Gentest – keine Zucht mit Anlageträgern

• Jüngstes Beispiel bei einer anderen Rasse:
TSEN54 missense variant in Standard Schnauzers with leukodystrophy

Plos genetics, 2019

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation