

COMPLEXE VERTEBRALE MALFORMATIE BIJ EEN HOLSTEIN FRIESIAN KALF IN BELGIË

Complex vertebral malformation in a Belgian Holstein Friesian calf

B. Mateusen¹, T. Last¹, G. Vercauteren², G. Mommens³, A. de Kruif¹

¹ Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde

² Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

³ Dr. Van Haeringen Polygen, Sint-Lenaartsebaan 29, 2390 Malle, België

bart.mateusen@UGent.be

SAMENVATTING

Complexe Vertebrale Malformatie (CVM) werd voor het eerst beschreven in 2000, nadat in een Deens onderzoek een groot aantal misvormde, doodgeboren Holstein Friesian kalveren werd opgemerkt. Sindsdien werden er ook in enkele andere landen verschillende gevallen beschreven. Uitwendig ziet men een verkorting en malformatie van de cervico-thoracale wervelkolom, een bilaterale contractie van de carpale en tarsale gewrichten met een rotatie van de kogels en een verminderd geboortegewicht. De klinische diagnose wordt bevestigd door een genetisch onderzoek dat homozygotie voor het recessief CVM-gen opspoorde. In dit artikel wordt een geval van CVM op een Belgisch melkveebedrijf beschreven.

ABSTRACT

Complex Vertebral Malformation (CVM) was initially described in 2000, after a large number of stillborn Holstein Friesian calves with congenital deformations was recorded in the Danish bovine genetic disease program. Ever since, several similar cases have been reported in other countries. In CVM calves, the cervical and thoracic parts of the vertebral column are malformed, the carpal and tarsal joints are contracted and the fetlocks are twisted and the calves have low body weights. CVM can be confirmed by a DNA-PCR test demonstrating a homozygous CVM gene. This paper describes a case of CVM in a Belgian dairy herd.

INLEIDING

In het jaar 2000 werd in Nederland en Denemarken een opmerkelijke stijging van het aantal doodgeboren kalveren met een afwijkende wervelkolom binnen bepaalde familielijnen van het Holstein ras waargenomen (Wouda *et al.*, 2000; Agerholm *et al.*, 2001). Uit onderzoek bleek een puntmutatie in één enkel gen op een autosomaal chromosoom (chromosoom 3) de oorzaak van dit defect te zijn (Agerholm *et al.*, 2001; Thomsen *et al.*, 2004). Een gen op chromosoom 3 dat codeert voor een nucleotidesuikertransport, wordt als kandidaat-gen bestempeld voor de CVM-aantasting. De gesequeneerde puntmutatie in dit gen verstoort

immers de moleculaire werking van het eiwit (Thomsen *et al.*, 2004). Dieren die homozygoot zijn voor het recessief allel, zijn aangetast, maar de heterozygote dragers zijn klinisch normaal en kunnen dit defect gen doorgeven aan hun nakomelingen. Op basis van de morfologische afwijkingen werd deze aandoening complexe vertebrale malformatie (CVM) genoemd. Deze aandoening werd recent gedocumenteerd in Denemarken (Agerholm, *et al.*, 2001), het Verenigd Koninkrijk (Revell, 2001), de Verenigde Staten (Duncan *et al.*, 2001), Japan (Nagahata *et al.*, 2002) en waarschijnlijk ook in Nederland (Wouda *et al.*, 2000). In deze mededeling wordt een eerste dergelijke bevinding in België beschreven.

CASUÏSTIEK

Voorgeschiedenis

In mei 2004 werd de Buitenpraktijk van de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke in consult geroepen bij een Holstein Friesian koe. Op het melkveebedrijf had de dag voordien een koe geaborteerd en de veehouder verdacht een andere koe van een dreigende abortus. De hoogdrachtige tweedekalfskoe (260 dagen dracht) was alert, lag neer en vertoonde tekenen van een nakende geboorte. Ze had een vaginale uitvloeiing en ze perste regelmatig. Bij vaginale exploratie werden er geen verwondingen, een matig ontsloten cervix en een dood kalf in stuitligging vastgesteld. Na oprekking van de cervix werd het kalf met matige trekkracht per vias naturales geëxtraheerd. Het dode stierkalf woog 33,5 kg en vertoonde diverse congenitale afwijkingen (Figuur 1). In overleg met de veehouder werd besloten een autopsie te laten uitvoeren.

Autopsie

Het kalf had een duidelijk verkorte nek en neus. Bij verder onderzoek van de kop werd een palatoschisis over de volledige lengte van het harde gehemelte opgemerkt. De meest in het oog springende afwijking was de symmetrische artrogrypose van carpi, tarsi en kogels. Hierbij vertoonden de falangen van de voorpoten een mediale en de falangen van de achterpoten een laterale rotatie. De ribben verliepen divergerend en twee opeenvolgende ribfracturen werden vast-

gesteld, echter zonder weefselreactie. Ook de overgang van thoracale naar lumbale wervels was onderbroken, waarschijnlijk te wijten aan de extractie van het kalf. Er werden geen pathologische veranderingen van het hart waargenomen. Het cerebellum was normaal ontwikkeld, maar de meningiale vaten waren gestuwd. In de buikholte werd veel serohe-morragisch vocht aangetroffen.

Bijkomend onderzoek

Bloedonderzoek wees uit dat de moederkoe geen antistoffen had ten opzichte van *Brucella abortus*. Ook virusisolatie voor Boviene Virale Diarree Virus (BVDV) en Infectieuze Boviene Rhinotracheïtis Virus (IBRV) uitgaande van de nier, long, lever en milt van het kalf bleek negatief te zijn.

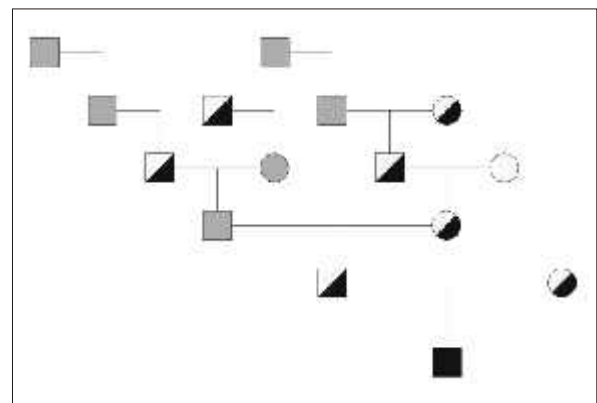
Op basis van de voorgeschiedenis en autopsiebevindingen werd de waarschijnlijkheidsdiagnose CVM gesteld. Uit afstammelingonderzoek van de vaderstier bleek dat deze drager was van het CVM-gen (Figuur 2). Ter bevestiging van de diagnose werd een ongestold bloedstaal van het kalf opgestuurd naar de Dr. Van Haeringen Laboratories in Nederland. Na het uitvoeren van een PCR-test bleek het kalf inderdaad homozygoot te zijn voor het CVM-gen.

DISCUSSIE

In deze gevalstudie wordt voor de eerste maal een geval van CVM in België beschreven. Deze aandoening is een aangeboren, fataal verlopende afwijking



Figuur 1. Doodgeboren kalf met complexe vertebrale malformatie, gekenmerkt door een verkorte nek, artrogrypose van voor- en achterpoten en een opgezet abdomen.



Figuur 2. Afstammelingonderzoek van het kalf met complexe vertebrale malformatie (CVM). Een vierkant staat voor een mannelijk en een cirkel voor een vrouwelijk dier. Een volledig zwart gevuld symbool betekent homozygoot voor het CVM-gen, een half gevuld symbool staat voor CVM-drager. Dieren met onbekende CVM-status worden als volledig grijs gevulde symbolen voorgesteld.

bij Holstein Friesian kalveren. Aangetaste kalveren worden meestal dood geboren tussen 260 en 285 dagen dracht en vertonen enkele typische kenmerken: (i) artrogrypose van voor- en achterpoten met rotatie van de falangen, (ii) verminderd geboortegewicht en (iii) verkorte cervico-thoracale wervelkolom (Agerholm *et al.*, 2001). Het tegelijkertijd optreden van deze defecten is belangrijk om CVM te onderscheiden van andere aangeboren afwijkingen van de wervelkolom, zoals vertebrale aplasie, occipitoatlantoaxiale malformatie, kyfose, lordose, scoliose en torticollis (Nagahata *et al.*, 2002). Differentiaal diagnostisch dienen ook een alleenstaande artrogrypose, congenitale articulaire rigiditeit en dyschondroplasia uitgesloten te worden. Niettegenstaande de macroscopische abnormaliteiten aan cervicale en thoracale wervels en de symmetrische artrogrypose van de ledematen zeer opvallend zijn, worden CVM-diagnosen nog vaak gemist (Duncan *et al.*, 2001).

Het kalf vertoonde, in overeenstemming met andere gevalstudies, de voor CVM kenmerkende afwijkingen. Andere gevonden defecten, zoals palatoschisis, de aanwezigheid van serohemorragisch vocht in de buikholte en ribafwijkingen, werden ook al incidenteel bij andere CVM-gevallen beschreven (Agerholm *et al.*, 2001; Duncan *et al.*, 2001; Nagahata *et al.*, 2002). Niettegenstaande in de helft van de CVM-gevallen hartafwijkingen (voornamelijk ventriculaire septumdefecten) worden geconstateerd (Agerholm *et al.*, 2001), werden er bij dit kalf geen pathologische veranderingen van het hart opgemerkt. De diagnose van CVM werd bevestigd door een PCR-test op ongestold bloed van het kalf, waaruit bleek dat het kalf homozygoot was voor het CVM-gen.

Tegenwoordig worden in de meeste kunstmatige inseminatie (KI) centra, fokstieren systematisch onderworpen aan een genetisch onderzoek. Draggers van genetische afwijkingen, zoals CVM, Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD) en syndactylie, kunnen daardoor duidelijk kenbaar gemaakt worden op de stierenkaart. Een diagnostische test om draggers van het CVM-gen op te sporen, werd eind 2001 ontwikkeld door het Deens Instituut voor Landbouw-

wetenschappen (Revell, 2001). Sindsdien worden de meeste KI-stieren getest en worden dragers aangeduid met de letters CV. Ook de veehouders kunnen zelf hun dieren genetisch laten onderzoeken om aldus dragers in hun kudde op te sporen. In de toekomst zal men geen dragers meer toelaten in de fokkerij, waardoor het aantal gevallen met deze afwijking, net zoals bij BLAD in de jaren '90, in de loop van de jaren sterk zal verminderen. Omdat vandaag nog een relatief groot aantal KI-stieren drager is van deze erfelijke afwijking, dient men echter waakzaam te blijven voor CVM.

DANKBETUIGING

De auteurs danken de veehouder en Dhr. P. Vercauteren van de Vlaamse Rundveeteelt Vereniging (VRV) voor de goede samenwerking.

REFERENTIES

- Agerholm J.S., Bendixen C., Andersen O., Arnbjerg J. (2001). Complex vertebral malformation in Holstein calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 13, 283-289.
- Duncan R.B., Carrig C.B., Agerholm J.S., Bendixen C. (2001). Complex vertebral malformation in a Holstein calf: report of a case in the USA. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 13, 333-336.
- Nagahata H., Oota H., Nitanai A., Oikawa S., Higuchi H., Nakade T., Kurosawa T., Morita M., Ogawa H. (2002). Complex Vertebral Malformation in a Stillborn Holstein Calf in Japan. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 64, 1107-1112.
- Revell S. (2001). Complex vertebral malformation in a Holstein calf in the UK. *The Veterinary Record* 149, 659-660.
- Thomsen B., Horn P., Panitz F., Bendixen E., Hoj A., Holm E.-L., Nielsen V.H., Bendixen C. (2004). Identification of the gene causing complex vertebral malformation (CVM) in cattle (*Bos taurus*). *Proceedings Plant & Animal Genomes XII Conference, San Diego, California*, 10.
- Wouda W., Visser I.J.R., Borst G.H.A. (2000). Developmental anomalies in aborted and stillborn calves in The Netherlands. *The Veterinary Record* 147, 612.