

Polycystic Kidney Disease (PKD) bij katten

*ir. Ed.J.Gubbels, geneticus
drs. Peter Prins, dierenarts
instituut Genetic Counselling Services, januari 2005*

Een van de meest algemeen voorkomende erfelijke afwijkingen bij katten is Polycystic Kidney Disease (PKD). De afwijking wordt sinds het eind van de jaren zestig regelmatig in de literatuur beschreven. Ze wordt het vaakst gemeld bij Perzen en bij Exotics. Vermoedelijk ligt de oorsprong van de afwijking bij (de voorouders van) de Perzische kat. Ze werd verder verspreid naar rassen waarin Perzen zijn gebruikt, onder andere om de kwaliteit van de vacht te verbeteren of om het kleurenschaal uit te breiden.

Katten met PKD krijgen in de loop van hun leven in toenemende mate met vocht gevulde blaasjes (cysten) in hun nieren. De cysten nemen in aantal en in omvang toe. Ze drukken langzaam maar zeker het nierweefsel weg totdat het punt wordt bereikt waarop de nieren hun normale functies helemaal niet meer kunnen vervullen. De dieren met PKD vertonen de symptomen van een nierfalen dat in de loop van de tijd steeds erger wordt. De algemene verschijnselen die daarbij horen zijn verminderde eetlust, overmatig drinken en gewichtsverlies. Ze sterven uiteindelijk op een leeftijd die meestal tussen vier en acht jaar ligt aan vergiftigingsverschijnselen (ten gevolge van nierfalen). Een deel van hen hoeft die laatste fase niet door te maken omdat ze voordien een fatale inwendige bloeding krijgen of omdat een ander vitaal systeem uitvalt. Er zijn ook meldingen van katten die pas heel laat in hun leven de eindfase bereiken waardoor PKD niet direct wordt opgemerkt, ze lijken aan de gebruikelijke ouderdomskwalen te overlijden.

Behalve in de nieren ontstaan bij PKD-katten ook cysten in de lever, de alvleesklier en soms in de baarmoeder. Die cysten kunnen evenzeer aanleiding geven tot storingen gevolgd door ziekte- verschijnselen. Naar het zich echter laat aanzien, veroorzaken de cysten in de nieren bij vrijwel alle PKD-katten de stoornissen en functieverliezen die uiteindelijk de dood tot gevolg hebben.

Door middel van echografisch onderzoek kan PKD worden aangetoond. Dit moet worden uitgevoerd door een gespecialiseerde dierenarts. Dit onderzoek geeft niet altijd de absolute zekerheid dat een onderzocht dier ook daadwerkelijk vrij is van PKD. Met name bij jonge dieren (zeker beneden de leeftijd van circa een jaar) zijn er meestal nog weinig cysten die bovendien klein zijn. Daardoor blijft er altijd een risico dat de afwijking niet op de echo wordt waargenomen. Omdat het om een progressief verlopende ziekte gaat neemt dit risico af met het toenemen van de leeftijd.

Er zijn geen medicijnen tegen PKD. We kunnen alleen maar het leven van katten die aan PKD lijden verlengen en dat zo lang mogelijk zo aangenaam mogelijk proberen te houden. Dat kan op heel beperkte schaal met een aangepast dieet dat de nieren minimaal belast. Verder kunnen de symptomen van bijkomende complicaties tot op zekere hoogte worden bestreden. Het verloop en de afloop van de ziekte zijn echter onvermijdelijk, echte oplossingen zijn er niet.

Het PKD1-gen

Het probleem wordt veroorzaakt door een defect in het DNA op het zogenaamde PKD1-locus (in het "Polycystic Kidney Disease gen 1"). Het PKD1-gen is de "bouwtekening" voor een eiwit (Polycystine-1) dat onder andere van belang is voor de normale nierfunctie. Het is niet duidelijk hoe het komt dat de cysten ontstaan zodra het product van het defecte gen aanwezig is.

Biller e.a. (1996) hebben onderzoek gedaan naar de erfelijke basis van PKD. Zij komen tot de conclusie dat PKD autosomaal dominant vererft. Dat betekent dat gezonde dieren (dieren die géén PKD krijgen) het genotype *pkd1/pkd1* hebben, terwijl dieren met tenminste één defect allel (*PKD1/....*) de afwijking zullen krijgen en uiteindelijk komen te overlijden aan Polycystic Kidney Disease.

Uit onderzoek van Lyons e.a. (2004) is gebleken dat het defecte allel (het *PKD1*-allel) is ontstaan door een puntmutatie (een transversie). Katten die aan PKD lijden kunnen met hun defecte *PKD1*-allel slechts een deel van de aminozurenketen van het eiwit Polycystine-1 maken. Het defecte allel, en daarmee de ziekte Polycystic Kidney Disease, wordt van generatie op generatie, van ouders naar kinderen, doorgegeven.

Ondanks het feit dat het om een dominante afwijking gaat, is Polycystic Kidney Disease bij een aantal kattenrassen een van de meest voorkomende erfelijke afwijkingen. De reden daarvoor is, dat de afwijking pas zichtbaar wordt nadat er met de dieren al is gefokt. Vaak hebben ze zelfs al klein- en achterkleinkinderen tegen de tijd dat ze duidelijke symptomen vertonen en de eigenaar merkt dat ze aan PKD lijden. De fokkers weten bij de keuze van hun fokdieren niet welke dieren later de afwijking gaan vertonen. Het echografisch onderzoek, waarmee de toekomstige lijders op jongere leeftijd kunnen worden opgespoord, wordt pas sinds een aantal jaren op wat grotere schaal toegepast en heeft nog slechts een bescheiden verbetering in die situatie gebracht. Bovendien laten nog steeds niet alle fokkers hun toekomstige fokdieren onderzoeken en blijft er altijd een risico dat de cysten bij onderzoek op jongere leeftijd niet worden gezien.

Een DNA-marker voor PKD1

Er is sinds kort een DNA-test beschikbaar waarmee we bij katten het genotype voor het *PKD1*-locus kunnen vaststellen (Lyons e.a., 2004). Dat betekent dat we op voorhand, vóórdat de dieren worden ingezet voor de fokkerij, kunnen vaststellen welke katten op latere leeftijd in de problemen komen tengevolge van PKD. Het onderzoek met behulp van de genmarker kan de volgende uitkomsten opleveren:

- de kat is vrij (en beschikt over twee volwaardige allelen, *pkd1/pkd1*),
- de kat is lijder (en beschikt dus over tenminste één defect allel, *PKD1/....*).

In de onderzochte groep katten van Lyons e.a. (2004) werden geen dieren gevonden die over twee defecte allelen beschikken (*PKD1/PKD1*). Zij vonden, behalve de vrije dieren (*pkd1/pkd1*), uitsluitend "dragers" (heterozygote dieren, *PKD1/pkd1*). Dat duidt erop dat het om een homozygoot letale afwijking gaat. Het is niet duidelijk in welke fase van hun ontwikkeling de homozygote *PKD1*-kittens aan hun einde komen. In principe kan dat al in de vroeg-embryonale fase zijn waardoor de fokker daar nauwelijks iets van merkt. Barrs e.a. (2001) opperen de mogelijkheid dat de homozygote *PKD1*-kittens in de periode vlak voor of na de geboorte overlijden tengevolge van een zich versneld ontwikkelende PKD. Bij het ontbreken van een adequate geboorte- en sterfteregistratie moeten we het antwoord schuldig blijven. De fokker zal bij een evaluatie achteraf constateren dat de gespeende nesten uit ouderparen, die uit twee lijders aan PKD blijken te bestaan, gemiddeld wat kleiner zijn.

De groep vrije dieren zal geen PKD krijgen en, wat nog belangrijker is, ze zal de afwijking ook niet aan de volgende generatie doorgeven. De groep lijders krijgt later gedurende het leven PKD en zal de afwijking ook aan een deel van de nakomelingen doorgeven. Met de beschikbaarheid van de DNA-marker hebben we de mogelijkheid binnen handbereik om voorgoed van het probleem Polycystic Kidney Disease af te komen.

Het is belangrijk voor de fokkers om te weten wat de *PKD1*-status van de katten is

omdat zij daarmee kunnen voorkomen dat het schadelijke allel ongemerkt naar de volgende generatie wordt gebracht. Daarmee blijft de katten die het zou treffen en hun eigenaren veel ellende en verdriet bespaard.

Rassen die risico's lopen

Uit de gegevens die het Engelse "Feline Advisory Bureau" (FAB) daarover geeft blijkt dat PKD bij een groot aantal rassen voorkomt. Het gaat natuurlijk op de eerste plaats om Perzen en Exotics, de rassen waarin het probleem op grotere schaal werd onderkend. Het FAB vond voor deze rassen in haar echografisch screeningsonderzoek frequenties van dieren met Polycystic Kidney Disease van respectievelijk 35 en 32 procent. Lyons e.a. (2004) noemen voor de Pers in de Verenigde Staten een vergelijkbaar percentage (38 procent).

Verder is er een groot aantal rassen waarin in het verleden door middel van kruisingen kenmerken van Perzen of Exotics werden ingebracht. Het FAB meldt PKD bij de rassen Brits Korthaar, Burmilla, Tiffany, Heilige Birmaan, Bombay, Cornish Rex, Devon Rex, Ragdoll en Snowshoe. Tot slot zijn er nog wat rassen die volgens het FAB een wat lager risico voor PKD hebben: met name Oosters Halflanghaar (bij de FIFe Javanees), Oosters Korthaar, Balinees, Siamees, Tonkanees, Burmees, Maine Coon, Noorse Boskat en Turkse Van.

De rassen die hier niet worden genoemd zijn niet bij voorbaat vrij van PKD. Met name wanneer een erfelijke afwijking niet vaak voorkomt binnen een ras, hebben de fokkers er minder aandacht voor en wordt er minder of geen gericht onderzoek gedaan naar de doodsoorzaak van de uitvallers.

In Australië vonden Beck en Lavelle (2001) bij de 250 Perzen en 14 Exotics die voor echografisch onderzoek bij de Universiteit van Melbourne werden aangeboden respectievelijk 45 en 50 procent dieren met Polycystic Kidney Disease. Het gaat hier echter niet om een aselekte steekproef uit de populatie. Het betreft een voorgeselecteerde groep van dieren waarvan de eigenaar het om een of andere reden zinvol vond om ze te laten onderzoeken. Barrs e.a. (2001) komen in Sydney en Brisbane bij kliniekpopulaties tot vergelijkbare percentages voor de Pers en noemen verder nog de Burmilla (met 14 procent PKD).

Op de Amerikaanse website van "Per-Lore and Himi-Lore" (2005) worden resultaten verzameld van echografisch PKD-onderzoek bij katten. Voor de Pers blijkt op een totaal van 7083 dieren 38 procent aan PKD te lijden. Van de 313 katten behorend tot de "overige rassen" blijkt 16 procent PKD-lijder te zijn. Behalve een aantal van de hiervoor genoemde rassen en enkele rassen die nauwelijks in Nederland en West-Europa voorkomen, komt ook de Scottish Fold met bijna 27 procent PKD in deze lijst voor.

Hoe de PKD-situatie is in de sub-populaties in Nederland en de omliggende landen is niet geheel duidelijk. We moeten aannemen dat die vergelijkbaar is met hetgeen in de literatuur wordt gemeld. Het is in ieder geval van belang dat de fokkers samen goede selectie-afspraken maken zodra er aanwijzingen zijn voor PKD binnen het ras.

Fokkerijbeleid

Het eerste doel bij het streven naar het behoud van rassen, is het behoud van de genetische variatie van die rassen. Het bij voorbaat uitsluiten van alle dieren die het ongewenste gen bij zich dragen is meestal geen optie. Nemen we als voorbeeld de Perzen waarbij 35 procent of meer van de dieren het PKD1-allel heeft. Het zal duidelijk zijn dat het schadelijk is voor het ras, wanneer we alle dieren die het defecte allel bij zich dragen onmiddellijk willen uitsluiten. Dat zou tot overselectie leiden waardoor te veel van de beschikbare erfelijke variatie (van de genenpool) van het ras verloren zou gaan.

Indien we tegen PKD (of een willekeurig ander ongewenst kenmerk) willen selecteren zullen we een plan moeten maken dat recht doet aan onze behoudsdoelstelling voor

het ras. Dat kan betekenen dat we één of meer generaties doorgaan met het inzetten van dieren die het defecte gen bij zich dragen om daarmee de toekomstkansen voor het ras veilig te stellen. In het geval van PKD beschikken we over een DNA-marker die ons in de gelegenheid stelt om te voorkomen dat er lijders voor de fok worden gebruikt. Indien dat in het belang is van het behoud van de genenpool kunnen we deze dieren wèl gebruiken en vervolgens de daaruit geboren kittens screenen op aanwezigheid van het PKD1-allel.

Wanneer we tegen erfelijke afwijkingen selecteren moeten we niet uit het oog verliezen dat de dieren die het ongewenste gen bij zich dragen, ook hun aandeel van het genenbezit van het ras naar de volgende generatie brengen. Met name wanneer het gaat om veelvuldig voorkomende afwijkingen is daarom voorzichtigheid bij de selectie geboden. Dankzij de beschikbaarheid van de DNA-marker kunnen we in de opeenvolgende generaties het aantal dragers verminderen en stap voor stap het ongewenste allel kwijt raken. Zonder dat we daarbij hele lijnen (genetische herkomsten) verliezen.

Referenties

- Barrs, V.R.; Gunew, M.; Foster, S.F.; Beatty, J.A., Malik, R. (2001) Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related breeds in Sidney and Brisbane. *Austr. Vet. J.* 79: 257-259.
- Beck, C.; Lavelle, R.B. (2001) Feline polycystic kidney disease in Persian and other cats: a prospective study using ultrasonography. *Austr. Vet. J.* 79: 181-184.
- Biller, D.S.; DiBartola, S.P.; Eaton, K.A.; Pflueger, S.; Wellman, M.L.; Radin, M.J. (1996) Inheritance of Polycystic Kidney Disease In Persian Cats. *Journal of Heredity* 87:1-5.
- Feline Advisory Bureau (2005) Polycystic kidney disease (PKD) in cats. Versie



januari 2005. www.fabcats.org

- Lyons, Leslie A.; Biller, David S.; Erdman, Carolyn A.; Lipinski, Monika J.; Young, Amy E.; Roe, Bruce A.; Qin, Baifang; Grahn, Robert A. (2004) Feline Polycystic Kidney Disease Mutation Identified in PKD1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 2548-2555.
- Per-Lore and Himi-Lore (2004) "PKD Stats Summary" en "PKD Summary Page". Versie januari 2005. www.indyweb.net/~lucky/Stats.html en www.indyweb.net/~lucky/other_breeds.html