

Canine Leukocyte Adhesion Deficiency

Insuffisance d'adhérence du leucocyte chez le chien

DESCRIPTION

L'insuffisance d'adhérence du leucocyte chez le chien (CLAD) est une anomalie héritée du système immunitaire où les globules blancs ne peuvent pas combattre l'infection. Cette maladie a été identifiée la première fois en 1975 chez les Setter Irlandais. Plusieurs animaux montrant diverses formes de complications infectieuses et immunologiques récurrentes se sont avérés avoir une expression anormale de la molécule CD18. L'identification de la mutation de gène responsable de la maladie chez les Setter Irlandais a été assurée dans l'analyse de mutation de CD18 dans des pedigrees CLAD de Setter Irlandais. De ceci, on a identifié une mutation simple de missense qui a montré l'association complète avec le CLAD chez les Setter Irlandais. On pense que cette mutation est responsable de la liaison inachevée du bisulfure dans la protéine de β -intégrin, entraînant des défauts dans sa fonction et par conséquent une altération de la fonction d'immunité.

La maladie se produit dans les Setter irlandais. Les chiots affectés sont souvent, mais pas toujours, comparativement petits et lents dans leur développement. Ils montrent des infections dès leur jeune âge - infection ombilicale à la naissance, l'amygdalite, des blessures sur le corps et des blessures ou des éraflures accidentelles qui ne guériront pas. Entre 8 et 14 semaines il peut y avoir l'inflammation des gencives, qui deviennent rouges et gonflées. La plupart des chiots ont les articulations gonflées avec l'os près de l'articulation qui s'épaissit et cela affecte le mouvement, rendant le chien instable jusqu'à ce que finalement l'animal ne puisse plus se lever. Les chiots affectés semblent être endoloris dans leur corps tout entier. La mâchoire inférieure s'élargit, en raison de dépôts osseux (excroissances) et ils ont du mal à ouvrir la bouche. Leur température augmente et ils semblent dormir plus que d'habitude. Les chiots n'auront pas nécessairement tous ces symptômes en même temps.

TRANSMISSION

Le CLAD chez les Setter irlandais montre un mode récessif autosomal de la transmission ; donc deux copies du gène défectueux, hérités de chaque parent, doivent être présentes pour qu'un chien soit affecté par la maladie. Les chiens avec une copie du gène défectueux et une copie du gène normal - appelés porteurs - ne montrent aucun symptôme mais peuvent passer le gène défectueux à leur progéniture.

TEST-D'ADN

Traditionnellement, aucun test n'a été employé pour diagnostiquer d'une manière concluante le CLAD chez les setters irlandais. Une technique connue sous le nom d'écoulement cytométrie a été employée dans le passé avec un certain succès mais peut produire des résultats négatifs et faux et exige un équipement spécialisé. Heureusement, les avancées récentes dans le diagnostic moléculaire ont produit de nouvelles méthodes qui sont plus rapides, précises, et économiques que des techniques conventionnelles. En utilisant un test d'ADN, le gène lié au CLAD chez les setters irlandais peut être visé pour déterminer si l'animal est affecté, exempt de la maladie, ou est un porteur du gène ayant subi une mutation. Ce test fournit des informations sûres sur le statut génétique de cette maladie dans l'animal, fournissant aux éleveurs l'information requise pour supprimer le CLAD de leurs lignées.

Résultat - Interprétation

Normal : Homozygotes pour le gène normal, ne développera jamais la maladie

Porteur : Porte un gène de mutant, mais ne développera jamais la maladie

Affecté : Homozygotes pour le gène de la maladie et développera la maladie

CLAD (Canine Leukocyte Adhesion Deficiency) - *Espèce canine*

Définition

Le CLAD est une maladie génétique qui se traduit par un défaut d'adhérence des leucocytes à la surface de l'endothélium vasculaire en cas d'inflammation des tissus infectés. Dans ces conditions, les leucocytes ne peuvent pas jouer leur rôle de défenseurs de l'organisme. Cette maladie n'atteint que les chiots **Setter Irlandais** qui présentent alors des infections variées et meurent dans l'année de leur naissance.

Déterminisme génétique

La **mutation** responsable de cette maladie affecte le gène ITGB2, codant pour la glycoprotéine de membrane appelée **intégrine B2**. La mutation est récessive et **autosomale**.

Résultats

Non porteur : Animal sain ne présentant pas la mutation
Porteur : Animal sain présentant la mutation à l'état **hétérozygote**
Malade : Animal malade présentant la mutation à l'état **homozygote**

Pour en savoir plus

Le Setter Irlandais. Revue officielle du Red Club, 1er semestre 2002
J.M.H. Kijas, T.R. Bauer, S. Gäfvert, S. Marklund, G. Trowald-Wigh, A. Johannisson, A. Hedhammar, M. Binns, R.K. Juneja, D.D. Hickstein and L. Andersson ; Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing ; Animal Genetics, 31 : 326-328, 2000

Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing.

Short Communication

Animal Genetics. 31(5):326-328, October 2000.
Kijas, J M H; Juneja, R K; Gafvert, S; Andersson, L

Abstract:

Summary: A missense mutation in the ITGB2 gene causes canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) in Irish setters. We constructed a diagnostic test to identify heterozygous CLAD carriers based on a newly developed technology termed pyrosequencing. Although primarily designed for high-speed generation of DNA sequence in a gel-free system, the technology can be applied to rapid single-nucleotide polymorphism analysis in a clinical setting. The testing of 339 dogs originating from a total of 10 countries was conducted and CLAD carriers were identified within every country where more than one sample was analysed. This indicates that the CLAD mutation is widespread and that there is a strong need for a robust diagnostic test.

Vet Immunol Immunopathol. 1992 May;32(3-4):261-80.

Leucocyte adhesion protein deficiency in Irish setter dogs.
Trowald-Wigh G, Håkansson L, Johannisson A, Norrgren L, Hård af Segerstad C.
Department of Medicine and Surgery, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.
Investigation of 12 Irish setter puppies from six litters with severe recurrent infections, neutrophilia and low body weight revealed a leucocyte adhesion protein deficiency with a total

lack of CD11b and CD18. Their neutrophil function was severely impaired with a totally absent capacity to ingest C3b-opsonized particles, a significantly impaired capacity to ingest IgG-opsonized particles and significantly diminished adherence to nylon wool when compared with neutrophils from healthy control dogs. The chemiluminescence of patient neutrophils activated by C3b-opsonized particles was, consequently, significantly decreased compared with that of control neutrophils, while the respiratory burst assayed by phorbolmyristate acid (PMA) stimulated nitroblue tetrazolium (NBT)-reduction was normal in the patient group. Random migration and chemotactic responses of patient and control neutrophils, were similar. The etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the Irish setter leucocyte adhesion deficiency were similar to that of the leucocyte adhesion deficiency in humans.

1: Vet Immunol Immunopathol. 1993 Oct;38(3-4):297-310.

Canine neutrophil adhesion proteins and Fc-receptors in healthy dogs and dogs with adhesion protein deficiency, as studied by flow cytometry.

Trowald-Wigh G, Johannisson A, Håkansson L.

Department of Medicine and Surgery, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.

Murine monoclonal anti-human antibodies directed against neutrophil adhesion protein receptors CD35, CD18, CD11b, CD11c and the Fc-receptors CD64 (Fc gamma RI), CD32 (Fc gamma RII) and CD16 (Fc gamma RIII) were evaluated regarding their ability to bind to the canine homologues. The antibodies against CD35, CD18, CD11b, CD11c and CD16 could be used to evaluate the expression of canine homologues. The routine of using frozen cells and thereby avoiding methodological errors, when samples are stained at different times, was evaluated by comparison of receptor expression in frozen and fresh samples from the same dogs. All receptors were expressed consistently on the cell surface on frozen and fresh neutrophils with the exception of CD16, which showed decreased expression in frozen cells. The expression of CD11c on neutrophils from dogs with canine leucocyte adhesion deficiency (CLAD) was analyzed and there was no difference in receptor expression between CLAD-puppies and healthy controls. CD11b/CD18 expression on neutrophil samples from three parents of CLAD-puppies, i.e. heterozygotes, did not differ from receptor expression in normal controls. Analysis of the Fc-receptor expression on neutrophils from CLAD-puppies showed that the expression of CD16 tended to be decreased in patients compared with controls.

1: Genomics. 1999 Oct 1;61(1):101-7.

A missense mutation in the beta-2 integrin gene (ITGB2) causes canine leukocyte adhesion deficiency.

Kijas JM, Bauer TR Jr, Gäfvert S, Marklund S, Trowald-Wigh G, Johannisson A, Hedhammar A, Binns M, Juneja RK, Hickstein DD, Andersson L.

Department of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, S-751 24, Sweden.

Canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) is a fatal immunodeficiency disease found in Irish setters. The clinical manifestations of CLAD are very similar to LAD in humans and BLAD in cattle, which are both caused by mutations in ITGB2 encoding the leukocyte integrin beta-2 subunit (CD18). Sequence analysis of the ITGB2 coding sequence from a CLAD dog and a healthy control revealed a single missense mutation, Cys36Ser. This cysteine residue is conserved among all beta integrins, and the mutation most likely disrupts a disulfide bond. The mutation showed a complete association with CLAD in Irish setters and was not found in a sample of dogs from other breeds. The causative nature of this mutation was confirmed by

transduction experiments using retroviral vectors and human LAD EBV B-cells. The normal canine CD18 formed heterodimers with the human CD11 subunit, whereas gene transfer of the mutant CD18 resulted in very low levels of CD11/CD18 expression. The identification of the causative mutation for CLAD now makes it possible to identify carrier animals with a simple diagnostic DNA test, and it forms the basis for using CLAD as a large animal model for the development and evaluation of clinical treatments for human LAD.

1: Anim Genet. 2000 Oct;31(5):326-8.

Detection of the causal mutation for canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) using pyrosequencing.

Kijas JM, Juneja RK, Gäfvert S, Andersson L.

Department of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.

A missense mutation in the ITGB2 gene causes canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) in Irish setters. We constructed a diagnostic test to identify heterozygous CLAD carriers based on a newly developed technology termed pyrosequencing. Although primarily designed for high-speed generation of DNA sequence in a gel-free system, the technology can be applied to rapid single-nucleotide polymorphism analysis in a clinical setting. The testing of 339 dogs originating from a total of 10 countries was conducted and CLAD carriers were identified within every country where more than one sample was analysed. This indicates that the CLAD mutation is widespread and that there is a strong need for a robust diagnostic test.

1: J Small Anim Pract. 2000 May;41(5):211-7.

Clinical, radiological and pathological features of 12 Irish setters with canine leukocyte adhesion deficiency.

Trowald-Wigh G, Ekman S, Hansson K, Hedhammar A, Hård af Segerstad C.

Department of Small Animal Clinical Sciences, University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.

The clinical, radiological and pathological findings in 12 dogs with canine leukocyte adhesion deficiency (CLAD) from six litters are described. All the dogs were younger than 15 weeks at admission, all had been febrile and 11 had been treated with antibiotics. Seven had been treated for omphalophlebitis. At admission, all had gingivitis, lymph node enlargement and profound neutrophilia. Ten dogs were radiographed and showed various skeletal lesions compatible with metaphyseal osteopathy, craniomandibular osteopathy and osteomyelitis. Four dogs had clinical signs of respiratory distress and seven exhibited a mild interstitial pneumonia at necropsy. Six dogs had skin wounds, with strikingly few neutrophils seen on stained sections. All dogs were euthanased before six months of age due to severe and incurable infections. The clinical signs, radiological features and haematology were strongly suggestive of CLAD. The diagnosis was confirmed by granulocyte function tests and flow cytometry, which revealed impaired adhesion, impaired C3b-mediated phagocytosis and absence of adhesion proteins CD11b/CD18.