

SPIERZIEKTEN BIJ HOND EN KAT

DEEL 2: SPIERDYSTROFIEËN

A. Vanhaesebrouck¹, T. Bilzer², L. Van Ham¹¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B- 9820 Merelbeke²Institut für Neuropathologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, D- 40225 Düsseldorf

anvhb@mail.be

SAMENVATTING

In dit tweede deel over myopathieën bij hond en kat wordt een literatuuroverzicht gegeven van de erfelijke spierdystrofieën. Het ontbrekende spiereiwit, de overervingswijze en de oorzakelijke mutatie zijn slechts in enkele gevallen gekend. De genmutatie is vaak rasspecifiek. De eerste symptomen treden meestal op vóór de leeftijd van 6 maanden. De chronisch progressieve en diffuse spierzwakte gaat dikwijls gepaard met dysfagie en regurgitatie. Mega-oesofagus en cardiomyopathie zijn vaak voorkomende complicaties. De gestegen creatinekinase-serumspiegel, de elektromyografische afwijkingen en de dystrofische veranderingen in het spierbiopt zijn variabel en niet-discriminatief. Immunohistochemisch onderzoek en/of DNA-onderzoek geven definitief uitsluitel. De prognose is doorgaans ongunstig. De behandeling bestaat uitsluitend uit ondersteunende maatregelen en het vermijden van uitlokkende stressfactoren. Misschien zal gen- en celtherapie later een oplossing bieden. Voorlopig is preventie door negatief fokadvies des te belangrijker.

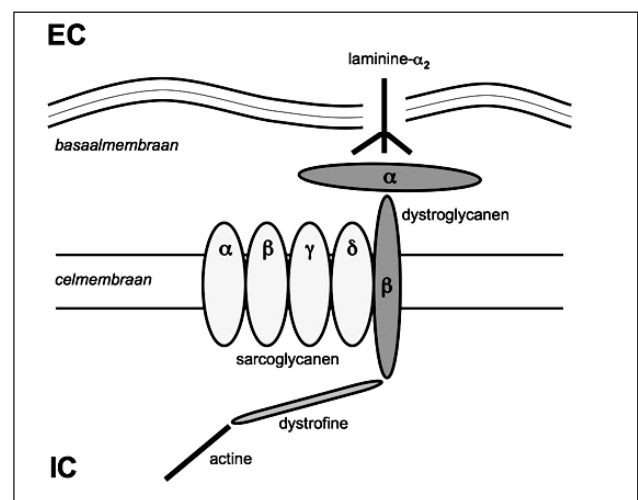
INLEIDING

Het doel van deze studie is een geactualiseerd literatuuroverzicht te brengen van de spierdystrofieën die voorkomen bij hond en kat (Tabel 1). Andere erfelijke spieraandoeningen waaronder de metabole en de niet-dystrofische myopathieën komen in deel 3 aan bod. De term spierdystrofieën omvat alle erfelijke stoornissen van het dystrofine-glycoproteïnecomplex (DGC). Soms spreekt men ook van een spierdystrofie bijvoorbeeld in het geval van nutritionele myopathie bij vitamine E- en/of seleniumtekort. Deze verworven spierdystrofieën zijn uiterst zeldzaam bij de gezelschapsdieren en worden hier niet besproken.

Dankzij de recente ontwikkelingen in het onderzoek naar de functie van het DGC krijgt men steeds meer inzicht in de pathogenese van de spierdystrofieën (Cohn en Campbell, 2000). Het DGC bestaat uit het spiereiwit dystrofine en zijn geassocieerde membraaneiwitten (Figuur 1). Het vormt een brug tussen het cytoskelet en de extracellulaire matrix en zorgt voor de integriteit van de celmembraan tijdens de spiercontractie (Petrof *et al.*, 1993). Naast hun mechanische invloed, spelen verschillende spiercelmem-

braaneiwitten een rol in de signaaloverdracht. Door hun nauwe samenhang kan de afwezigheid van één van de componenten ook een weerslag hebben op de andere eiwitten van het DGC (Shelton *et al.*, 2001; Bergman *et al.*, 2002; Neuman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004).

Vroeger deelde men de spierdystrofieën in volgens hun histologie. Nog steeds wordt door immunohistoche-



Figuur 1. Dystrofine-glycoproteïnecomplex (gewijzigd naar Schatzberg en Shelton, 2004 met toelating van Elsevier).

Tabel 1. Spierdystrofieën bij hond en kat.

| | Dystrofine deficiëntie | Laminine ₂ deficiëntie | Sarco glycaan- deficiëntie | Myopathie bij de Devon Rex kat | Myopathie bij de Sphinx kat | Myopathie bij de Eng. Springer Spaniel | Distale myopathie | Poly- myopathie ¹ /dysfagie ² bij de Bouvier |
|---------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|---|----------------------|---|
| Signalement: | | | | | | | | |
| Ras | rassen | rassen | rassen | Devon Rex | Sphinx | Springer Sp. | Rottweiler | Bouvier |
| Leeftijd | 6/52 ^{Ca} , | 6/12 | 7-11/12 | 1-6/12 | 0/52 | 2-3/12 | 3-8/52 | 24/12 ¹ , 6/12 ² |
| Geslacht | 5/12 ^{Fe} m > v | m = v ? | m = v ? | m = v | m ? | m = v ? | m = v ? | v ^{1?} , m = v ^{2?} |
| Kliniek: | | | | | | | | |
| Spierzwakte | continu | continu | continu | continu | continu | continu | continu | continu ¹ / - ² |
| Dysfagie, Regurgitatie | + | - | + | + | | + | - | + |
| CMP | + | | + | | | + | | ? |
| CK | | | | -? | / | | | |
| EMG | CRO ^{Ca} FP, MP ^{Fe} | FP, PSG | CRO | FP, PSG | - | FP | FP, PSG | CRO ¹ FP, MP ² |
| Spierbiopt: | | | | | | | | |
| Histologie | degeneratief | degeneratief | degeneratief | degeneratief | degeneratief | degeneratief | degeneratief | degeneratief |
| IHC / IB | dystrofine | laminine- ₂ | sarcoglycaan | ? | / | / | ? | / |

/ / = licht / matig / sterk gestegen, - = geen afwijkingen, += afwijking aanwezig, / = niet onderzocht, ? = onduidelijk, /12 = maanden, /52 = weken, m/v = mannelijk / vrouwelijk, Ca = canien, Fe = felien, CMP = cardiomyopathie, CK = creatinekinase, PCR = Polymerase Chain Reaction, EMG = elektromyografisch onderzoek, FP = fibrillatiepotentialen, PSG = positieve scherpe golven, CRO = complexe repetitieve ontladingen, MP = myotone potentialen, IHC = immunohistochemie, IB = immunoblot

misch onderzoek de diagnose gesteld maar voor de classificatie baseert men zich nu meer en meer op de genetica (Shelton en Engvall, 2002). Bij de kleine huisdieren werden tot nu toe nog maar 3 spierdystrofieën waarbij het ontbrekende spiereiwit werd geïdentificeerd in de literatuur beschreven. Deze zullen hier in volgorde van frequentie worden aangehaald: namelijk de dystrofino-, merosino- en sarcoglycanopathieën. Daarna zullen verschillende myopathieën met klinische, biochemische, elektromyografische en histologische gelijkenissen met de spierdystrofieën worden besproken. Omdat hiervoor tot nu toe geen moleculaire diagnose werd gesteld,

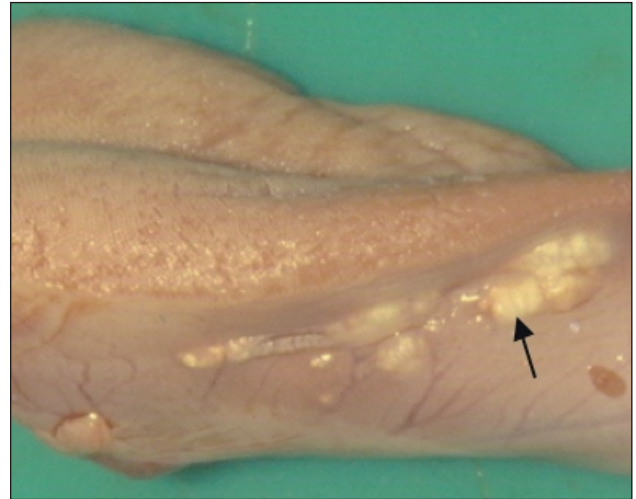
worden deze vermoedelijke spierdystrofieën voorlopig volgens het ras ingedeeld. Bij de mens zijn reeds 30 spierdystrofieën bekend, die alle waarschijnlijk ook bij de kleine huisdieren voorkomen.

DYSTROFINEDEFICIËNTIE

Dystrofine komt vooral voor in de hart- en skeletspier en is opgebouwd uit vier eiwitgebieden: een aminoterminus, een centraal staafvormig domein, een cysteïnerijk domein en een carboxyterminus (Koenig *et al.*, 1988). Aangezien de twee termini de bindingsplaatsen met respectie-



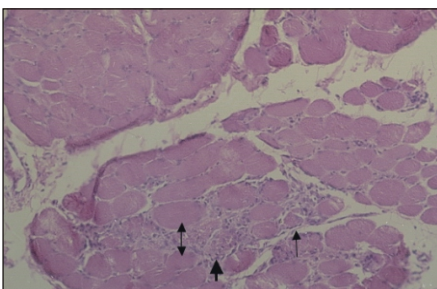
Figuur 2. X-gebonden spierdystrofie bij de Groenendaelse Herder: hyperextensie van de carpi, hyperflexie van de tarsi, kyfose van de rug.



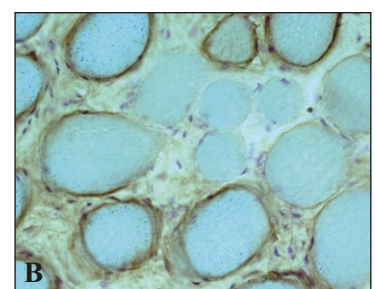
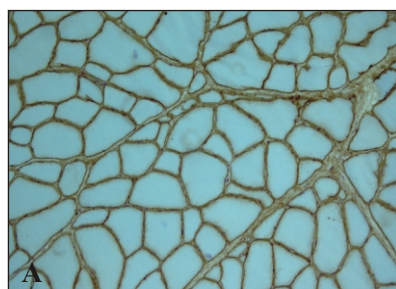
Figuur 3. X-gebonden spierdystrofie bij de Bretoense Spaniël: hypertrofie van de tong en verkalkte nodulen ter hoogte van de tongbasis.



Figuur 4. X-gebonden spierdystrofie bij de kat: A. Hypertrofie van de halsspieren B. Hypertrofie van de tong.



Figuur 5. Histologisch spieronderzoek (H.E.): X-gebonden spierdystrofie bij een Groenendaelse Herder. Spierdegeneratie met variatie in de spiervezeldiameter (wederzijdse pijl), histiocyttaire infiltratie (brede pijl) en endomysiale fibrose (smalle pijl).



Figuur 6. Immunohistochemische spierkleuring (dystrofinekleuring): A. Normale jonge wolf B. Jonge wolf met spierdystrofie en partiële dystrofinedeficiëntie.

velijk het actine-eiwit en de dystrofinegeassocieerde eiwitten zijn, worden zij beschouwd als de belangrijkste domeinen voor het behoud van de functie van het totale eiwit. In de humane dystrofinopathieën onderscheidt men twee vormen: de spierdystrofie van Duchenne met

een afwezig dystrofine-eiwit en de mildere klinische vorm, de spierdystrofie van Becker, met een verkort en partieel functioneel dystrofine-eiwit. Deze laatste wordt meestal veroorzaakt door een deletie in het minder belangrijk staafvormig eiwitgebied, mits geen verschui-

ving in het leesraam plaatsvindt (England *et al.*, 1990). Het dystrofinegen bevindt zich op het X-chromosoom. Het is het grootste gen tot nu toe gekend en beschikt aldus over een hoge mutatiegraad. Bijgevolg komen naast de X-gebonden overerving ook veel spontane mutaties voor en is het de meest voorkomende spierdystrofie. Zowel de hond als de kat wordt gebruikt als diermodel voor de mens.

Veel onderzoek werd reeds verricht naar dystrofinedeficiëntie bij de Golden Retriever (Kornegay, 1986). De dystrofinedeficiëntie werd echter ook vermoed bij de Ierse Terriër, de Alaska Malamute, de ruwharige Foxterriër, de Groenendaeler, de Samoyeed, de Epagneul Breton en de Welsh Corgi Pembroke en werd reeds bevestigd bij de Europese Korthaar, de Miniatuur Schnauzer, de Rottweiler, de Pointer, de Rat Terriër, de Bergamasco, de Labrador Retriever, de Dobermann Pincher, de Japanse Spits-hond en recentelijk ook bij de Cavalier King Charles Spaniël, de Duitse Herder en de Beagle (Wentink *et al.*, 1972; Cardinet en Holliday, 1979; Gorospe *et al.*, 1991; Gaschen *et al.*, 1992; Kohn *et al.*, 1993; Van Ham *et al.*, 1993; Presthus en Nordstoga, 1993; Paola *et al.*, 1993; Winand *et al.*, 1994a en b; Van Ham *et al.*, 1995; Woods *et al.*, 1998; Schatzberg *et al.*, 1999; Wetterman *et al.*, 2000; Shelton *et al.*, 2001; Bergman *et al.*, 2002; Neumann *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004; Schatzberg en Shelton, 2004; Shimatsu *et al.*, 2005).

De specifieke mutatie in het dystrofinegen verschilt van ras tot ras en werd geïdentificeerd bij de Golden Retriever, de Rottweiler, de Pointer, de Beagle en bij één kat (Sharp *et al.*, 1992; Winand *et al.*, 1994a en b; Schatzberg *et al.*, 1999; Shimatsu *et al.*, 2005). Moleculaire studies hebben bij de Labrador Retriever de genetische afwijking gelokaliseerd, maar de definitieve mutatie is nog niet opgehelderd (Blot *et al.*, 2002). Hoewel wegens de recessief X-gebonden overerving vooral mannelijke dieren worden aangetast, kunnen ook vrouwelijke dragers milde symptomen vertonen (Shelton *et al.*, 2001).

Bij de hond treedt soms neonatale sterfte op door de aantasting van de ademhalingsspieren (Nguyen *et al.*, 2002). Niettemin worden de eerste symptomen meestal tussen de leeftijd van 6 weken en 5 maanden opgemerkt. Stijfheid begint ter hoogte van de achterhand ("huppelen als een konijn") en breidt zich progressief uit over de voorpoten naar de nek- en kauwspieren. Door de spierzwakte vertonen ze een palmi- en plantigrade stand. Soms ziet men lumbale kyfose die later evolueert tot lordose (Figuur 2) (Kornegay *et al.*, 1992). De veralgemeende spieratrofie valt vooral op aan de romp- en kauwspieren. De tong-, keel-, slokdarm- en middenrifspieren daarentegen zijn eerder hypertrofisch. Dit leidt tot ernstige dysfagie en regurgitatie. Bovendien

kunnen door hypertrofie van de larynxspieren een gedempte blaf en een inspiratoire stridor optreden (Paola *et al.*, 1993; Bergman *et al.*, 2002; Schatzberg en Shelton, 2004). Bij de Rat Terriër werd bij wijze van uitzondering een veralgemeende spierhypertrofie beschreven (Wetterman *et al.*, 2000). Terwijl verkalkte nodulen ter hoogte van de tongbasis frequent voorkomen bij de kat worden deze slechts zelden waargenomen bij de hond (Figuur 3) (Van Ham *et al.*, 1995; Schatzberg en Shelton, 2004). Klinische tekenen van hartfalen worden zelden opgemerkt (Gaschen *et al.*, 1999). Bij de kat worden gelijkaardige symptomen opgemerkt vanaf een leeftijd van 5 maanden. In tegenstelling tot bij de hond zijn alle spieren hypertrofisch (Figuur 4 A en B) (Gaschen *et al.*, 1992; Kohn *et al.*, 1993; Winand *et al.*, 1994).

De creatinekinase-serumspiegel is meestal heel hoog bij aangetaste dieren en matig verhoogd bij dragers. Tijdens het radiografisch of fluoroscopisch thoraxonderzoek worden vaak een mega-oesofagus en hiatale hernia, al dan niet gepaard gaand met tekenen van aspiratiepneumonie, vastgesteld (Paola *et al.*, 1993; Bergman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004). Door het radiografisch, elektro- en echocardiografisch onderzoek kan men een begeleidende dilatorische of hypertrofische cardiomyopathie, respectievelijk bij de hond of de kat, aantonen (Gaschen *et al.*, 1999; Schatzberg *et al.*, 1999; Gaschen *et al.*, 2004). Alvorens over te gaan tot het elektromyografisch en spierbioptonderzoek moet men de eigenaar inlichten over het risico op maligne hyperthermie en op een hartaanval tijdens de anesthesie (Gaschen *et al.*, 1998; Shelton *et al.*, 2001; Winand *et al.*, 1994). Het elektromyogram registreert vooral complexe repetitieve ontladingen bij de hond. Bij de kat daarentegen ziet men meestal fibrillatie- en myotone potentialen (Howard *et al.*, 2004).

Het histologisch onderzoek van de skelet- en hartspieren toont dystrofische veranderingen: een variatie van de spiervezeldiameter met atrofie en hypertrofie, spierneecrose met fagocytose, basofiele regeneratie met centrale kernen en tot slot fibrose (Figuur 5). Verspreide calciumhaarden zijn vaak zichtbaar. De diagnose van een dystrofinopathie wordt definitief gesteld door middel van immunohistochemie of immunoblotting (Figuur 6 A en B). In de meeste gevallen is het dystrofine totaal afwezig. Eén geval met een verkort, maar niet-functioneel dystrofine is beschreven (Jones *et al.*, 2004). Indien bij vrouwelijke dieren slechts één allel is gemuteerd, dan gedragen, door de at random inactivatie van de X-chromosomen tijdens de celontwikkeling, sommige spiervezels zich normaal en andere zich dystrofisch (Shelton *et al.*, 2001). Soms is het utrofine-eiwit gestegen (Schatberg *et al.*, 1999; Jones *et al.*, 2004). Dit is een eiwit dat tijdens de regene-

ratie wordt aangemaakt en dystrofine vervangt door zich met de dystrofinegeassocieerde proteïnen te verbinden (Liu *et al.*, 1998).

Wanneer de genmutatie bekend is, kan men dankzij de polymerasekettingreactie een snelle diagnose stellen en dragers éénduidig opsporen (Winand *et al.*, 1994a en b; Bartlett *et al.*, 1996; Schatzberg *et al.*, 1999). De meeste honden halen de leeftijd van één jaar niet. Katten daarentegen kunnen over het algemeen een bijna normaal leven leiden mits het vermijden van stress, inspanning en anesthesie (Gaschen *et al.*, 2004). Er is geen specifieke behandeling beschikbaar. Glucocorticoïden kunnen tijdelijk een klinische verbetering teweegbrengen, maar versnellen histopathologisch de achteruitgang (Liu *et al.*, 2004).

MEROSINE (LAMININE- α_2) DEFICIËNTIE

Lamininen zijn glycoproteïnen die bestaan uit een α_1 - en α_2 -keten (Wewer en Engvall, 1996). Merosine is de verzamelnaam voor alle lamininen met een gemeenschappelijke laminine- α_2 -keten. Het bindt aan het DGC en maakt deel uit van de basaalmembraan van zowel spier- als schwanncellen. Hoewel het laminine- α_2 -gen niet zo groot is als het dystrofinegen ontstaan er toch af en toe spontane mutaties en is het, althans bij de mens, de meest voorkomende spierdystrofie na de dystrofinedeficiëntie. Hoewel de overervingswijze bij de hond en de kat niet werd onderzocht, kan men naar analogie van de overervingswijze bij de mens een autosomaal recessief patroon verwachten. Bij de mens behoort laminine- α_2 -deficiëntie tot de groep van de congenitale musculaire dystrofieën.

Merosinedeficiëntie wordt vooral beschreven bij de kat (Europese korthaar, Siamees en Main Coon), maar werd ook eenmalig vermeld bij een Epagneul-Bretonkruising (O'Brien *et al.*, 2001; Shelton *et al.*, 2001; Poncelet *et al.*, 2003). De eerste tekenen van spierzwakte en -atrofie ziet men meestal rond de leeftijd van 6 maanden. Gedeeltelijke trismus kan optreden. Bij het neurologisch onderzoek zijn zowel de houdingsreacties als buigreflexen verminderd tot afwezig (O'Brien *et al.*, 2001; Poncelet *et al.*, 2003).

De creatinekinase-serumspiegel is matig tot sterk gestegen. Een elektrisch stil elektromyogram, op enkele fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven na, wordt waargenomen. De geleidingssnelheid van de motorische eenheid is echter vertraagd (O'Brien *et al.*, 2001; Poncelet *et al.*, 2003). De ernstige degeneratieve veranderingen tijdens het histologisch spieronderzoek wijzen op een spierdystrofie: duidelijke atrofische en hypertrofische spiervezels, opvallende endomysiale fibrose en perimysiale vetcellaccumulatie. Op immunohistochemisch vlak is laminine- α_2

verminderd tot niet detecteerbaar. Bij het histologisch en elektronenmicroscopisch onderzoek van het zenuwbiopt zijn de perifere zenuwaxonen gedemyeliniseerd door de degeneratie van de schwanncellen (O'Brien *et al.*, 2001; Poncelet *et al.*, 2003). Tot nu toe bestaat geen enkele oorzaaklijke behandeling om de progressie te verhinderen. Het levensbereik strekt niet verder dan 2 jaar.

SARCOGLYCAANDEFICIËNTIE

Het sarcoglycaancomplex behoort tot het DGC en is in de skelet- en hartspier opgebouwd uit een α -, β -, γ - en δ -keten (Ozawa *et al.*, 2005). Een deficiëntie van één van de eenheden leidt tot partiële tot totale deficiëntie van het gehele sarcoglycaancomplex. Sarcoglycanopathieën worden in de humane geneeskunde geclassificeerd onder de schouder-bekkengordelspierdystrofieën.

Sarcoglycaandeficiëntie werd recentelijk beschreven bij een Boston Terriër, een Chihuahua en een Cocker Spaniël (Schatzberg en Shelton, 2004). Hoewel de overervingswijze niet bevestigd is, kan men zoals bij de mens een autosomaal recessief patroon verwachten. Rond 7-11 maanden wordt een verminderd uithoudingsvermogen met een gegeneraliseerde spieratrofie opgemerkt. Sommige dieren vertonen dysfagie door hypertrofie van de tongspieren.

De serumwaarde van het creatinekinase is sterk gestegen. Occasioneel worden tekenen van cardiomyopathie vastgesteld. Tijdens het elektromyografisch onderzoek worden fibrillatiepotentialen en complexe repetitieve potentialen gezien. Het histologisch onderzoek van het spierbiopt toont typisch dystrofische afwijkingen aan. Tijdens het immunohistochemisch spieronderzoek en de immunoblotanalyse wordt de reductie tot de afwezigheid van α -, β - en/of γ -sarcoglycanen bevestigd. Een verdere genetische analyse is echter noodzakelijk om te weten welke van de verschillende sarcoglycaansubunits primair deficiënt is.

NIET-GECLASSIFICEERDE SPIERDYSTROFIEËN

Myopathie bij de Devon Rex kat

Myopathie bij de Devon Rex kat wordt overgeërfd via een en-kelvoudig autosomaal recessief patroon (Robinson, 1992). De genmutatie is echter tot op heden onbekend. Aangetaste Devon Rex kittens vertonen vanaf enkele weken ouderdom een algemene spierzwakte. Dit kan leiden tot een karakteristieke "dog-begging" houding. Opvallend is de ventraal gebogen hals en de uitstekende schouderbladen. Op stap worden de voorpoten hoog opgeheven. Een orofaryngeale spierzwakte al dan niet gepaard gaand met

gedeeltelijke trismus veroorzaakt dysfagie. Het routinebloedonderzoek is normaal. Tijdens de medische beeldvorming ziet men vaak een slokdarmdilatactie en tijdens het elektromyografisch onderzoek worden zowel fibrillatiepotentialen als positieve scherpe golven opgemerkt.

Het spierbiopt toont veel kenmerken van een spierdystrofie: hypertrofie en atrofie van de spiervezels, spiervezelnecrose, regeneratie met splitsing van de spiervezels en een toename van het aantal centrale kernen en tot slot fibrose. De dystrofiekleuring is normaal. Eenmaal de leeftijd van 6 tot 9 maanden bereikt is, vertraagt het ziekteverloop. Veel katten sterven echter ten gevolge van een laryngeale voedselobstructie. De behandeling is uitsluitend symptomatisch (Malik *et al.*, 1993).

Myopathie bij de Sphinx kat

Recentelijk werden drie mannelijke Sphinx kat nestgenoten beschreven met vermoeidheid en progressieve algemene spierzwakte sinds hun geboorte (Dickinson en LeCouteur, 2004). Deze spierzwakte leidt tot passieve ventroflexie van de hals en dorsale protrusie van de schouderbladen. Slechts één van de kittens werd verder onderzocht. Het elektromyografisch onderzoek vertoonde geen afwijkingen. Bij repetitieve zenuwstimulatie werd een respons in decrementie waargenomen. Het spierbiopt vertoonde dystrofische veranderingen. De moleculaire basis wordt momenteel onderzocht.

Myopathie bij Engelse Springer Spaniëls

Een polysystemische aandoening gekenmerkt door polymyopathie, cardiomyopathie en dyserythropoïësis werd eenmalig beschreven bij drie verwante Engelse Springer Spaniëls van beide geslachten (Holland *et al.*, 1991). Het onderliggend pathomechanisme en de overerving zijn nog niet opgehelderd. De aandoening is klinisch waarneembaar rond 2 tot 5 maanden ouderdom. Het initiële symptoom is regurgitatie. Later volgt een traag progressieve gegeneraliseerde skeletspieratrofie met opvallende atrofie van de temporalisspiers.

Het hemato- en myelogram wijst op een productiestoomis in de rode bloedcellijn. Andere oorzaken van dyserythropoïësis moeten worden uitgesloten, in het bijzonder fosfofructokinasedeficiëntie. Het biochemisch serumonderzoek toont een normaal tot licht gestegen creatinekinasegehalte. Tijdens het radiografisch en fluoroscopisch thoraxonderzoek wordt een mega-oesophagus waargenomen. De elektro- en echocardiografische opvolging wijst eerst op een dilatactie van het rechterhart, die later uitmondt in een totale hartvergroting. Fibrillatiepotentialen worden geregistreerd tijdens het electromyografisch onderzoek.

Het spierbiopt vertoont dystrofische veranderingen: spiervezelatrofie en -hypertrofie, centrale nucleï en spiervezelsplitsing. De fibrose is gelimiteerd. Typisch voor deze aandoening zijn de centrale lineaire of granulaire basofiele inclusies zichtbaar tijdens hematoxyline-eosinekleuring en gomoritrichoomkleuring. De prognose is ongunstig. Er is voorlopig geen behandeling beschikbaar.

Distale spierdystrofie bij Rottweilers

Distale spierdystrofie wordt in de literatuur bij drie Rottweilemnesten beschreven (Hanson *et al.*, 1998). Voorlopig zijn onvoldoende stamboomgegevens beschikbaar om er de precieze overerving uit af te leiden. De aandoening lijkt sterk op de bij de mens beschreven distale spierdystrofieën, in het bijzonder op de miyoshimyopathie, waarbij dysferline ontbreekt (Shelton en Engvall, 2002). Dit membraangebonden spiereiwit speelt een rol in het herstel van de spiercelmembraan (Bansal *et al.*, 2003).

De symptomen ontwikkelen zich bij de geboorte of na enkele weken. In één nest kunnen meerdere puppies, zowel teefjes als reuen, zijn aangetast. Ze vertonen spierzwakte en -atrofie aan alle ledematen. Opvallend is de planti- en palmigrade stand met gespreide tenen. Alle houdingsreacties zijn vertraagd. De creatinekinase-serumspiegel is normaal tot licht gestegen. Tijdens het elektromyografisch onderzoek worden fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven opgemerkt.

In tegenstelling tot de meeste andere myopathieën bevinden de histopathologische letsels zich vooral ter hoogte van de distale spieren. Spieratrofie met milde spiervezelnecrose, fibrose en een opvallende vervanging van de spiervezels door vetweefsel wijzen in de richting van een dystrofische spieraandoening. De immunohistochemische kleuring van het dystrofie-eiwit is normaal. Onderzoek naar dysferline werd echter nog niet gepubliceerd. Voor de eradicatie van deze ziekte zal het identificeren van de mutatie noodzakelijk zijn. De prognose is ongunstig. Regelmatige beweging wordt aangeraden.

Bouviermyopathie

Bij de Bouvier maakt men een onderscheid tussen twee klinische vormen, namelijk polymyopathie en dysfagiegeassocieerde spierdystrofie. Beide komen pas tot uiting bij de volwassen hond.

Polymyopathie wordt beschreven bij vier vrouwelijke Bouviers, waarvan er drie verwant zijn (Braund *et al.*, 1990). Gezien er nog geen mannetjes werden getest, is het voorbarig te besluiten dat het hier niet zou gaan om een X-gebonden spierdystrofie. De symptomen bestaan uit algemene spierzwakte en -atrofie in samenhang met

regurgitatie. Tijdens het lopen zijn de ledematen opvallend gestrekt ("papegaaiengang"). De serumspiegel van het creatinekinase is matig tot sterk gestegen. Door middel van (contrast)radiografie kan een mega-oesofagus worden vastgesteld. Tijdens elektromyografisch onderzoek worden pseudomyotone ontladingen en soms positieve scherpe golven opgemerkt. Het spierbioptonderzoek vertoont een dystrofisch patroon ter hoogte van de ledematen en de slokdarm: spiervelatrofie, degeneratie en regeneratie van de spiervezels, spiervezelsplitsing en centrale kernrijen met als eindstadium fibrose. Ook histopathologische tekenen van cardiomyopathie kunnen worden waargenomen. De aandoening evolueert snel en de ultieme prognose is aldus ongunstig.

De dysfagiegeassocieerde musculaire dystrofie wordt familiaal overgeërfd via een autosomaal recessief patroon (Peeters en Ubbink, 1994). Deze aandoening toont een sterke overeenkomst met de oculofaryngeale spierdystrofie bij de mens (Peeters, 1991). Dysfagie leidt bijna onvermijdelijk tot aspiratiepneumonie. De creatinekinase-serumspiegel is normaal of licht gestegen. Bij contrastvideofluorografie ziet men een verminderde beweging van de tong-, keel- of slokdarmspiers, al dan niet gepaard gaand met het uitblijven van de relaxatie van de cricofaryngeale spieren. Tijdens elektromyografisch onderzoek worden ter hoogte van de faryngeale en/of oesofageale spieren fibrillatiepotentialen of myotone ontladingen gezien. Gelijkaardige afwijkingen als bij de polymyopathievorm worden tijdens het histologisch onderzoek van deze spieren vastgesteld. De behandeling is meestal louter symptomatisch (Peeters *et al.*, 1991). Het slagingspercentage na myotomie van de cricofaryngeaal spieren in het geval van cricofaryngeale achalasie bedraagt slechts 25 procent.

BESLUIT

De genmutatie met zijn overervingswijze is bij de hond en de kat slechts van enkele spierdystrofieën bekend. Deze is vaak rasspecifiek. Terwijl dystrofinedeficiëntie X-gebonden recessief wordt overgedragen, wordt een autosomaal recessief patroon vermoed bij alle andere tot nu toe beschreven dystrofieën (Tabel 1). De meeste spierdystrofieën treden vóór de leeftijd van 6 maanden op. De chronisch progressieve en gegeneraliseerde spierzwakte gaat vaak gepaard met dysfagie en regurgitatie. Bij verdenking van mega-oesophagus of bij een verminderde beweeglijkheid van de tong-, keel- en/of slokdarmspiers is radiografisch of fluoroscopisch onderzoek aangewezen (dit om het bariumcontrast te vermijden omwille van het gevaar voor verslikingspneumonie). Een echo-

cardiografisch onderzoek kan een eventuele begeleidende cardiomyopathie bevestigen.

De creatinekinase-serumspiegel varieert van normaal tot sterk gestegen en blijkt vaak niet gecorreleerd te zijn met de ernst van de symptomen. De elektromyografische afwijkingen bestaan vooral uit fibrillatiepotentialen, positieve scherpe golven, complexe repetitieve ontladingen en uitzonderlijk myotone potentialen. Het histologisch onderzoek van een vers ingevroren spierbiopt toont typisch dystrofische veranderingen aan, zoals spieratrofie en compensatoire spierhypertrofie, eosinofiele degeneratie met fagocytose en mineralisatie, basofiele regeneratie met centrale kernen en spiervezelsplitsing, met als eindstadium endo- en perimysiale fibrose. De afwezigheid van een DGC-eiwit wordt definitief gesteld door middel van immunoblot of -histochemie. DNA-testen worden momenteel ontwikkeld voor het aantonen van de rasgebonden mutatie.

Het vooruitzicht op middenlange termijn is veelal ongunstig. Tot nu toe is de behandeling louter symptomatisch. Voorlopig nog experimenteel maar in de toekomst zal genetherapie hopelijk algemeen beschikbaar worden. voorkomen blijft beter dan genezen: dankzij het meer en meer ter beschikking komen van DNA-testen kan gericht fokadvies worden gegeven (Shelton en Engvall, 2002).

LITERATUUR

- Bansal D., Miyake K., Vogel S.S., Groh S., Chen C.C., Williamson R., McNeil P.L., Campbell K.P. (2003). Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 423, 168-172.
- Bartlett R.J., Winand N.J., Secore S.L., Singer J.T., Fletcher S., Wilton S., Bogan D.J., Metcalf-Bogan J.R., Bartlett W.T., Howell J.M., Cooper B.J., Kornegay J.N. (1996). Mutation segregation and rapid carrier detection of X-linked muscular dystrophy in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57, 650-654
- Bergman R.L., Inzana K.D., Monroe W.E., Shell L.G., Liu L.A., Engvall E., Shelton G.D. (2002). Dystrophin-Deficient Muscular Dystrophy in a Labrador Retriever. *Journal of the American Animal Hospital Association* 38, 255-261.
- Blot S., Tirer T., Thibault J-L. (2002). A new canine model of dystrophinopathy in a Labrador Retriever. In: *Proceedings of the European Society of Veterinary Neurology 15th Animal Symposium*, Philadelphia, European Society of Veterinary Neurology and European College of Veterinary Neurology.
- Braund K.G., Steinberg H.S., Mehta J.R., Amling K.A. (1990). Investigating a degenerative polymyopathy in four related Bouvier des Flandres dogs. *Veterinary Medicine* 85, 558-570.
- Cardinet G.H., Holliday T.A. (1979). Neuromuscular diseases of domestic animals: summary of muscle biopsies from 159 cases. *Annals of the New York Academy of Science* 317, 290-313.

- Cohn R., Campbell K.P. (2000). Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 23, 1456-1471.
- Dickinson P.J., LeCouteur R.A. (2004). Feline neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1307-159.
- England S.B., Nicholson L.V., Johnson M.A., Forrest S.M., Love D.R., Zubrzycka-Gaarn E.E., Bulman D.E., Harris J.B., Davies K.E. (1990). Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin. *Nature* 343, 180-182.
- Gaschen F.P., Hoffman E.P., Gorospe J.R., Uhl E.W., Senior D.F., Cardinet G.H., Pearce L.K. (1992). Dystrophin deficiency causes lethal muscle hypertrophy in cats. *Journal of the Neurological Sciences* 110, 149-159.
- Gaschen F.P., Gaschen L., Seiler G., Welle M., Bornand Jaunin V., Gonin Jmma D., Neiger-Aeschbacher G., Adé-Damilano M. (1998). Lethal peracute rhabdomyolysis associated with stress and general anesthesia in three dystrophin-deficient cats. *Veterinary Pathology* 35, 117-123.
- Gaschen F., Jaggy A., Jones B. (2004). Congenital diseases of feline muscle and neuromuscular junction. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 355-366.
- Gaschen L., Lang J., Lin S., Adé-Damilano M., Busato A., Lombard C., Gaschen F.P. (1999). Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hypertrophic feline muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 346-356.
- Gorospe J., Hoffman F., Mcquarrie P., Cardinet G. (1991). Duchenne muscular dystrophy in a wire-haired fox (WHF) terrier: a new dog model with no somatic reversion. In: *Proceedings of the VIIIth International Congress on Human Genetics*, p. 97.
- Hanson S.M., Smith M.O., Walker T.L., Shelton G.D. (1998). Juvenile-onset distal myopathy in Rottweiler dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 103-108.
- Holland C.T., Canfield P.J., Watson A.D., Allan G.S. (1991). Dyserythropoiesis, polymyopathy, and cardiac disease in three related English springer spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5, 151-159.
- Howard J., Jaggy A., Busato A., Gaschen F. (2004). Elektrodiagnostische evaluation in feline hypertrophic muscular dystrophy. *The Veterinary Journal* 168, 87-92.
- Jones B.R., Brennan S., Mooney C.T., Callanan J.J., McAllister H., Guo L.T., Martin P.T., Engvall E., Shelton G.D. (2004). Muscular dystrophy with truncated dystrophin in a family of Japanese Spitz dogs. *Journal of Neurological Sciences* 217, 143-149.
- Klopp L.S., Smith B.F. (2000). Autosomal recessive muscular dystrophy in Labrador Retrievers. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 22, 121-129.
- Koenig M., Monaco A.P., Kunkel L.M. (1988). The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 53, 219-226.
- Kohn B., Guscetti F., Waxenberger M., Augsburger H. (1993). Muscular dystrophy in a cat. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 21, 451-457.
- Kornegay J.N. (1986). Golden retriever myopathie. In: Kirk R.W. (Ed.). *Kirk's Current Veterinary Therapy IX*, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 792-794.
- Kornegay J.N. (1992). The X-linked muscular dystrophies. In: R.W. Kirk (Ed.). *Kirk's Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 1042-1047.
- Lin S., Gaschen F., Burgunder J.M. (1998). Utrophin is a regeneration-associated protein transiently present at the sarcolemma of regenerating skeletal muscle fibers in dystrophin-deficient hypertrophic feline muscular dystrophy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 57, 780-790.
- Liu J.m., Okamura C.S., Bogan D.J., Bogan J.R., Childers M.K., Kornegay J.N. (2004). Effects of prednisone in canine muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 30, 767-773.
- Malik R., Mepstead K., Yang F., Harper C. (1993). Hereditary myopathy of Devon rex cats. *Journal of Small Animal Practice* 34, 539-546.
- Neumann S., Bilzer T., Haug B. (2002). Klinik, Diagnose und Verlauf einer Muskeldystrophie beim Hund. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 30, 339-346.
- Nguyen F., Cherel Y., Guigand L., Goubault-Leroux I., Wyers M. (2002). Muscle lesions associated with dystrophin deficiency in neonatal Golden Retriever puppies. *Journal of Comparative Pathology* 126, 100-108.
- O'Brien D.P., Johnson G.C., Liu L.A., Guo L.T., Engvall E., Powell H.C., Shelton G.D. (2001). Laminin α_2 (merosin)-deficient muscular dystrophy and demyelinating neuropathy in two cats. *Journal of the Neurological Sciences* 189, 37-43.
- Ozawa E., Mizuno Y., Hagiwara Y., Sasaoka T., Yoshida M. (2005). Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. *Muscle Nerve* 32, 563-576.
- Paola J.P., Podell M., Shelton G.D. (1993). Muscular dystrophy in a miniature Schnauzer. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 14-18.
- Peeters M.E., Venker-van Haagen A.J., Goedegebuure S.A., Wolvekamp W.T.C. (1991). Dysphagia in Bouviers associated with muscular dystrophy; evaluation of 24 cases. *Veterinary Quarterly* 13, 65-73.
- Peeters M.E., Ubbink G.J. (1994). Dysphagia-associated muscular dystrophy: a familial trait in the bouvier des Flandres. *The Veterinary Record* 134, 444-446.
- Petrof B.J., Schrager J.B., Stedman H.H. Kelly A.M., Sweeney H.L. (1993). Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90, 3710-3714.
- Poncelet L., Resibois A., Engvall E., Shelton G.D. (2003). Laminin alpha 2 deficiency-associated muscular dystrophy in a Maine coon cat. *Journal of Small Animal Practice* 44, 550-552.
- Presthus J., Nordstoga K. (1993). Congenital Myopathy in a Litter of Samoyed Dogs. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 37-40.
- Robinson R. (1992). 'Spasticity' in the Devon Rex cat. *The Veterinary Record* 130, 302.
- Schatzberg S.J., Olby N.J., Breen M., Anderson L.V.B., Langford C.F., Dickens H.F., Wilton S.D., Zeiss C.J., Binns M.M., Kornegay J.N., Morris G.E., Sharp N.J.H. (1999). Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knock-out' dog. *Neuromuscular Disorders* 9, 289-295.
- Schatzberg S.J., Shelton G.D. (2004). Newly identified neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice* 34, 1497-1524.

- Sharp N.J., Kornegay J.N., Van Camp S.D., Herbstreith M.H., Secore S.L., Kettle S., Hung W.Y., Constantinou C.D., Dykstra M.J., Roses A.D. (1992). An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics* 13, 115-21.
- Shelton G.D., Liu L.A., Guo L.T., Smith G.K., Christiansen J.S., Thomas W.B., Smith M.O., Kline K.L., March P.A., Flegel T., Engvall E. (2001). Muscular dystrophy in Female Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 240-244.
- Shelton G.D., Engvall E. (2002). Muscular dystrophies and other inherited myopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 103-124.
- Shelton G.D., Sammut V., Homma S., Takayama S., Mizisin A. (2004). Myofibrillar myopathy with desmin accumulation in a young Australian Shepherd dog. *Neuromuscular Disorders* 14, 399-404.
- Shimatsu Y., Yoshimura M., Yuasa K., Urasawa N., Tomohiro M., Nakura M., Tanigawa M., Nakamura A., Takeda S. (2005). Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMDJ. *Acta Myologica* 24, 145-154.
- Van Ham L.M.L., Desmidt M., Tshamala M., Hoorens J.K., Mattheeuws D.R.G. (1993). Canine X-linked muscular dystrophy in Belgian Groenendaeler Shepherds. *Journal of the American Animal Hospital Association* 29, 570-574.
- Van Ham L.M.L., Roels S.L.M.F., Hoorens J.K. (1995). Congenital dystrophy-like myopathy in a Brittany Spaniel puppy. *Progress in Veterinary Neurology* 6, 135-138.
- Wentink G.H., van der Linde-Sipman J.S., Meijer A.E.F.G. (1972). Myopathy with a possible recessive X-linked inheritance in a litter of Irish Terriers. *Veterinary Pathology* 9, 328-349.
- Wetterman C.A., Harkin K.R., Cash W., Nietfield J.C., Shelton G.D. (2000). Hypertrophic muscular dystrophy in a young dog. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 216, 878-881.
- Wewer U.M., Engvall E. (1996). Merosin/laminin-2 and muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders* 6, 409-418.
- Winand N.J., Edwards M., Pradhan D., Berian C.A., Cooper B.J. (1994a). Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 4, 433-445.
- Winand N.J., Pradhan D., Cooper B. (1994b). Molecular characterization of severe Duchenne-type dystrophy in a family of Rottweiler dogs. In: *Proceedings of Molecular Mechanisms of Neuromuscular Disease*, Muscular Dystrophy Association, Tuscon.
- Woods P., Sharp N., Schatzberg S. (1998). Muscular dystrophy in Pembroke Corgis and other dogs. In: *Proceedings of the 16th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, San Diego, p. 301-303.

Uit het verleden

VINKENSPORT VIERHONDERD JAAR GELEDEN

Hoe lang de vinkensport al beoefend wordt in Vlaanderen (vooral West-Vlaanderen) valt niet te achterhalen. De oudste bewaard gebleven tekst die daarover handelt, komt uit Ieper en dateert uit 1595. Daar werd toen op 1 mei *ghezonghen om Conynck van de voghels*. Dat gebeurde in een hof waar *ghemaect was een perk jeghens* (tegen) *een haghe ende afghestelt met een coorde*. De vinken waren 'gekorfd'. Men *beghonste met dat zesse sloech, totten zevenen*. Anthone Cottyn werd *keysere*. Hij was immers *mette zelve voghelen twee jaer conync gheweist*.

De vinkeniers waren vrome lui in die tijd: *Daer naer ghynghen zy ter kercke St. Pieters ende de voghelen hynghen byden outlaer*. Of de beestjes daar nog verder zongen vertelt het verhaal niet.

Bron: M. Broeckhove. *De vinkensport in Vlaanderen*. Gent, 1969, p. 25.

Luc Devriese