

Degeneratieve Myelopathie en de Cardigan

Mijn hond heeft DM. Wat heeft hij? Nooit van gehoord.....!
Onderstaand een uit het Amerikaans vertaald artikel over Degeneratieve Myelopathie, waarin ook de mogelijke consequenties voor de Cardigan worden besproken.

Mochten er leden zijn die na het lezen van dit artikel menen een hond te kennen of zelf een hond te hebben of hebben gehad met deze symptomen, wilt u dit dan alstublieft melden bij de rasvereniging i.v.m. mogelijk onderzoek naar deze erfelijke ziekte.

DEGENERATIEVE MYELOPATHIE

Degeneratieve Myelopathie (**DM**) is een stoornis, die tot voor kort altijd in verband werd gebracht met de ouderdom van onze huisdieren. Voor velen een moeilijk te accepteren diagnose na vele jaren van liefde en kameraadschap.

Er bestaan vele artikelen en publicaties waarin in detail de oorzaken, diagnostische methodes en het typische verloop van de ziekte worden omschreven.

In dit artikel vindt u informatie over MD met aan het eind een link met meer gedetailleerde informatie (1).

WAT IS DEGENERATIEVE MYELOPATIE

DM is een progressieve degeneratie van de axonen en myeline van het ruggenmerg. De eerste verschijnselen openbaren zich meestal tussen de negen en dertien jaar, maar incidenteel ook op een jongere of oudere leeftijd en in sommige gevallen niet eerder dan de leeftijd van vijftien jaar of nog later.

Bij de Duitse Herder bleken de eerste verschijnselen zich op verschillende leeftijden te openbaren, soms zelfs op een leeftijd van 6 maanden (2). Tot nu toe is hiervan niets gebleken bij de Cardigans.

De eerste tekenen van DM zijn vaak licht en worden doorgaans in verband gebracht als gevolg van het ouderdomsproces. Deels is dit misschien ook het geval, maar ze moeten niet genegeerd worden. De meest voorkomende eerste symptomen zijn verminderde coördinatie en slaphed in de achterste ledematen (Ataxie). Symptomen als moeite met trap lopen en springen worden ook gezien.

Deze symptomen worden ook geassocieerd met Osteoarthritis, HD en andere structurele problemen zoals luxatie van de knieschijf of onvolkomen ontwrichting (subluxatie) van de haken en het stellen van de juiste diagnose is daarom erg belangrijk. Onderzoek door een dierenarts is noodzakelijk en hij kan een paar eenvoudige reflex- en coördinatie-testjes uitvoeren als onderdeel van een eerste diagnose. Daarna doorverwijzen naar een specialist en eventueel meer onderzoek voor bevestiging van de diagnose en een mogelijke prognose.

Bij het voortschrijden van de ziekte kan de hond met zijn poten gaan slepen en met de nagels over de grond schrapen bij het lopen. Dit gebeurt in de meeste gevallen met de achterpoten, maar het kan ook bij de voorpoten voorkomen. De hond struikelt of valt meer omdat zijn evenwicht verstoord is. Gewichtsverlies en verlies van spiermassa, vooral in de achterhand. Uiteindelijk treedt er door uitval van de zenuwfuncties verlamming van de achterhand op. Na verloop van tijd kan dit leiden tot algehele verlamming en de dood, als de vitale organen aangetast raken.

BEHANDELING

Tot op heden is de behandeling zeer beperkt en als er geen prioriteiten worden gesteld, zal deze ziekte geleidelijk als onvermijdelijk en ongeneeslijk zijn tol gaan eisen.

Om de voortgang van DM te vertragen, wordt soms gebruik gemaakt van alternatieve en holistische methodes, maar geen van deze methodes bleek voldoende betrouwbaar als behandeling, preventie of genezing.

Ook dacht men dat slechte voeding bij het begin en de progressie van DM een rol speelde en dat jaren van te weinig vitamines en voedingsstoffen schadelijk kunnen zijn voor de zenuwfuncties.

Een mogelijk bewijs is, dat vitaminegebrek, en dan vooral vitamine A en B een belangrijke rol zou kunnen spelen bij de beschadiging van de zenuwfuncties, maar voor deze beschadiging is een ernstige mate van ondervoeding of slecht functioneren van de Pancreas nodig, zoals genoemd in het geval van de leeuw met de zwarte manen (3) en een huiskat (4).

Dr. R.M. Clemmens heeft goed werk verricht door de ontwikkeling van een dieet- en een therapieplan, dat sommige honden met DM zou kunnen helpen (5), maar voor nu blijken de klinische en therapeutische studies inclusief het gebruik van aminocaproic acid (mensenmedicijn), N-Acetylcysteine (antioxidant) en orale vitaminesupplementen als middel om de voortgang van DM te vertragen, niet afdoende en effectief te zijn (6).

De meest effectieve behandeling tot nu toe is regelmatige beweging (7). Weinig belastende activiteiten zoals de dagelijkse wandeling zijn op zijn minst nuttig. Watertherapie en strek- en buigoefeningen van de ledematen zijn nuttig gebleken omdat ze de zenuwfuncties stimuleren en het gebruik van de spieren bevorderen om zo de spiermassa op peil te houden zonder al te veel spanning op de verzwakte ledematen (8).

GESCHIEDENIS EN DE DNA-TEST

DM werd in 1973 voor het eerst ontdekt en omschreven bij de Duitse Herdershond. Rond 1989 stelde de Duitse Herders Club van Amerika regelmatig geld ter beschikking voor onderzoek naar deze ziekte. Inmiddels kwam deze ziekte ook bij andere rassen voor en men dacht te maken te hebben met een auto-immuunziekte. DM werd vaak vergeleken met Multiple Sclerosis (MS), maar verschillen in het ziekteverloop en latere studies sloten dit uiteindelijk uit.

Naar aanleiding van een onderzoek naar positief bevonden verwante Siberische Huskies werd DM in 1984 omschreven als een mogelijk erfelijke ziekte.

In 2002 en 2003, toen het Dog Genome Project (10) grote vooruitgang boekte in het in kaart brengen van de vele genetische markers van honden, bleek uit onderzoek dat DM wel degelijk een genetisch gen had. Mogelijke markers voor dit gen werden onderzocht met Phene ID 1939, groep 001162, als een eerste mogelijke kandidaat.

Rond 2005 namen ongeruste eigenaren en fokkers van de Boxer, de Chesapeake Bay Retriever, de Duitse Herder, de Welsh Corgi Pembroke en de Rhodesian Ridgeback deel aan onderzoeken en gaven DNA en stamboom informatie ter identificatie van een Marker gen voor DM.

In 2007 verscheen een onderzoeksrapport van 110 Welsh Corgi Pembrokes, waarin de erfelijke info. voor DM duidelijk werd omschreven (11).

Uit een nadere studie tussen 38 zieke Pembrokes en 17 klinisch gezonde willekeurige honden met een stamboom als enige overeenkomst, bleek dat veranderingen in het SOD1 gen geassocieerd konden worden met DM (12). Dit komt ook voor bij de ziekte ALS bij mensen.

Uit verzameld en onderzocht menselijk en dierlijk weefsel blijkt, dat DM de dierlijke vorm van ALS is. Deze genetische marker werd toen ook ontdekt in de vier andere deelnemende hondenrassen (Boxer, Chesapeake Bay Retriever, Duitse Herder en de Rhodesian Ridgeback). Toen DNA-monsters van extra rassen werden toegevoegd en onderzocht, werd deze marker ook in andere hondenrassen ontdekt, inclusief de Welsh

Corgi Cardigan. Deze DNA-marker werd geïdentificeerd als autosoom recessief en wordt omschreven met A/A: loopt risico, A/N: drager en N/N: normaal.

Via de OFA kwam in mei 2008 voor alle rassen een DNA-test voor deze genetische marker beschikbaar met de mededeling, dat de Cardigan mogelijk meer risico loopt (13).

INVLOEDEN EN MOGELIJKE BIJKOMENDE OORZAKEN

Eerdere testresultaten hebben tot nu toe uitgewezen dat de Cardigan tot een hogere risicogroep voor drager van DM wordt beschouwd. Gelukkig werd maar een klein aantal honden A/A (loopt risico) getest en zijn er weinig meldingen van klinisch aangetaste dieren. Deze aantallen kunnen veranderen als meer Cardigans geregistreerd worden en er meer informatie beschikbaar komt van hondeneigenaren en fokkers. Gelukkig is de verhouding drager-vrij verbeterd en hopelijk zien we in de toekomst een completer beeld.

Omdat er slechts bij een klein aantal Pembrokes en Cardigans klinische verschijnselen van DM werden vastgesteld ondanks het feit dat zij genetisch risico liepen, spraken enkele fokkers hun bezorgdheid uit over de nauwkeurigheid van de test. Net zoals bij de twijfels over de PRA-test, kunnen deze twijfels worden weggenomen door meer informatie. Uitleg over de gebruikte terminologie kan een hulp zijn.

Als onderzoekers de termen "waarschijnlijk" of "zeer onwaarschijnlijk" gebruiken, komt dit op de gemiddelde lezer waarschijnlijk onzeker over. Deze termen worden gebruikt, omdat DM ook bijkomende factoren heeft, zoals leeftijd bij begin van de ziekte en blootstelling aan omgevingsfactoren, die van invloed zouden kunnen zijn op het ziekteverloop. Moeilijker voor de onderzoekers te benoemen dan in bijv. een laboratorium. Zelfs in een zeer gecontroleerde omgeving gebruiken onderzoekers niet graag duidelijke termen. Dit betekent echter niet dat de onderliggende feiten, in welk gepubliceerd artikel dan ook, niet nauwkeurig of onzeker zouden zijn. Het betekent alleen dat de onderzoekers te allen tijde klaar staan om gegevens te updaten of te herzien zodra meer en nieuwe informatie beschikbaar is.

Voordat enige informatie over een project als de DM markertest via krant of anderszins naar buiten treedt, gaan hieraan een grote hoeveelheid werk en kritische beschouwingen vooraf.

Het voorbeeld van de Fluff-test is ook gebruikt om uiting te geven aan de onzekerheid over genetisch testen. In het geval van de Cardigans is er wellicht geen rekening gehouden met andere genomische alleles, maar dit veranderde de onderliggende factoren en de specifieke genetische link naar de lange vacht, vooral in andere rassen, niet. Menselijke waarneming en mening van hoe een "fluff" in Pembroke en Cardigan wordt gevormd, hebben ook een rol gespeeld in de oorspronkelijke nauwkeurigheid van deze test. Het overleggen van DNA van verwante individuele honden samen met stamboomdata hebben de nauwkeurigheid verhoogd.

Bij DM is er een herkenbaar ziekteproces dat bestudeerd kan worden en in post-mortem monsters werd dit op de juiste manier in verband gebracht met de genetische marker. Andere gerelateerde of naast elkaar bestaande genetische markers die de leeftijd bij het begin van de ziekte kunnen beïnvloeden, heeft men nog niet kunnen vinden, maar mettertijd zou dit ook mogelijk kunnen zijn. Dit verandert echter niets aan de nauwkeurigheid van de bekende genetische marker en zijn link naar de menselijke marker voor ALS. Gelukkig zou er voor rassen als de Cardigan een hoge indicatie kunnen zijn van genen die het begin van de ziekte DM zo kunnen beïnvloeden, dat de ziekte veel vaker op latere leeftijd gaat optreden dan bij andere hondensrassen. Vandaar dat Cardigans waarschijnlijk eerder andere fatale ziektes zullen ontwikkelen, dan dat er symptomen van DM zullen zijn.

Door erkenning van het feit dat het verstrekken van DNA en informatie door Cardigan-eigenaars en -fokkers van invloed zijn op de factor leeftijd bij het begin van de ziekte of vertraging van de ziekte, zou het zelfs mogelijk kunnen zijn om mensen met ALS voor een veel langere tijd vrij van symptomen te houden.

Andere factoren die van invloed zouden kunnen zijn op het begin van de klinische symptomen van DM zijn omgevingsstress, narcose en de aanwezigheid of afwezigheid van andere ziekteprocessen. Voeding en dieetvoorschriften stonden boven aan de lijst, maar er is weinig echt bewijs dat dit effectief is bij bevestigde DM-gevallen.

Omgevingsstress kan de klinische symptomen verergeren. Verlatingsangst, aan boord gaan, reizen, verhuizen of herplaatsen, een nieuw familielid of een andere verandering in het levenspatroon of omgeving kunnen het begin van de klinische symptomen van DM bespoedigen. Corgi's hebben de naam zich goed te kunnen aanpassen, maar ondanks dat men zich niet zoveel zorgen hoeft te maken als bij andere rassen, is het toch verstandig om voorzorgsmaatregelen te nemen.

Narcose kan ook het begin van de klinische symptomen van DM bespoedigen of er kunnen door zwakke long- en hartcomplicaties optreden bij een operatie vanwege verzwakking door DM. Dit probleem werd gerapporteerd door enkele hondeneigenaren en is een welbekend punt van zorg bij ALS-patiënten. Op dit moment is het nog niet zeker of bij honden met een risicofactor voor DM narcose op de een of andere manier een verhoogde kans geeft op het aantasten van de zenuwfuncties door bloedcirculatieproblemen of een onbedoelde immunologische reactie op de narcose die het zenuwstelsel aantast.

Mogelijke ziekteprocessen die van invloed kunnen zijn op het begin van DM kunnen andere auto-immuun problemen zijn, waarvan bekend is dat ze invloed hebben op de vitamineopname en de zenuwfuncties, zoals aandoeningen van de Pancreas, ziekte van Addison, ziekte van Cushing en Hypothyreoïdie.

Er zijn geen recente onderzoeken gaande hierover en men werkt nog altijd aan de identificatie van genetische markers voor deze aandoeningen. Er moet dus nog meer gedaan worden om te onderzoeken of deze markers een rol spelen bij het begin van de klinische verschijnselen van DM.

ANDERE PUNTEN VAN BEZORGDHEID

Er bestaat bezorgdheid over het feit dat de nieuwe tests voor de fokkers aanleiding zal zijn om veel honden, die drager zijn of risicovol, uit hun fokprogramma te halen. Dit kan ook leiden tot het verlies van kwalitatief goede honden en een onnodige verkleining van de genenpool.

Als we deze lijn volgen, zou er overwogen kunnen worden dat fokkers zich aan een fokreglement houden om zo ongewenste eigenschappen als ongewenste markeringen, hangoren, niet merle-gebonden blauwe ogen, onder- of bovenbeet, niet correcte vacht of kleur uit te sluiten.

Vergelijkbare opmerkingen werden gemaakt toen de PRA-test voor het eerst beschikbaar kwam en nu, 10 jaar later, blijkt dat het ras niet is aangetast door een gebrek aan honden vanwege PRA-dragers. Voor fokkers is het nu mogelijk om te testen op PRA-dragersstatus en veilig te fokken zonder zich bezorgd te maken over met PRA besmette pups. Ditzelfde kan ook mogelijk zijn voor DM.

CONCLUSIE

Op dit moment zou het hogere aantal dragers bij de Cardigans kunnen betekenen dat fokkers wellicht in hun fokprogramma dragers of zelfs risicohonden moeten gaan gebruiken voor de komende generaties. Ze moeten een keuze maken in welke problemen het eerst opgelost moeten worden. Maar in plaats van "blind" te fokken, hebben ze nu de beschikking over een DNA-test die combinaties tussen de meest ernstige gevallen en

het produceren van besmette honden voorkomt. Dit zal een hele tijd duren maar wil niet zeggen dat het niet mogelijk is.

De DNA-test, zoals die er nu ligt voor DM, biedt een betere toekomst voor de fokkers omdat deze test het voor de fokkers op de lange termijn mogelijk maakt zich te concentreren op de productie van kwaliteit i.p.v. zich zorgen te maken over een rampenscenario.

Kathleen Carter
Wyntr Cardigans

REFERENTIES

1. Degenerative Myelopathy of Dogs (Merck Veterinary Manual)

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/100702.htm>

Degenerative Myelopathy (University of Sydney)

<http://www.vetsci.usyd.edu.au/lida/index.php?Pg=7&DName=Degenerative+Myelopathy&DID=483&Op=2>

Good description of DM and treatment options.

http://www.michvet.com/library/neurology_degenerative_myelopathy.asp

2. A degenerative myelopathy in young German shepherd dogs

S. L. Longhof 1 , I. D. Duncan 1 A. Messing

University of Wisconsin-Madison, School of Veterinary Medicine, Madison
WI 53706, USA

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119370244/abstract>

Copyright 1990 British Small Animal Veterinary Association

3. Degenerative myelopathy and vitamin A deficiency in a young black-maned lion (*Panthera leo*)

Kimberly A. Maratea¹, Stephen B. Hooser and José A. Ramos-Vara

Corresponding Author: Kimberly A Maratea, Animal Disease Diagnostic
Laboratory, Purdue University, 406 South University St, West Lafayette,
IN 47907

<http://jvdi.org/cgi/content/abstract/18/6/608>

4. Degenerative myelopathy associated with cobalamin deficiency in a cat.

Salvadori C, Cantile C, De Ambrogi G, Arispici M.

Dipartimento di Patologia Animale, Facoltà di Medicina Veterinaria,
Viale delle Piagge, 2 - I-56124 Pisa, Italy.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887621>

5. R.M. Clemmons, DVM, PhD

Associate Professor of Neurology & Neurosurgery, Small Animal Clinical
Sciences

http://neuro.vetmed.ufl.edu/neuro/DM_Web/DMofGS.htm

6. Evaluation of a proposed therapeutic protocol in 12 dogs with tentative degenerative myelopathy.

Polizopoulou ZS, Koutinas AF, Patsikas MN, Soubasis N.

Diagnostic Laboratory, Faculty of Veterinary Medicine, Aristotle

University of Thessaloniki, 546 27 Thessaloniki, Stavrou Voutyra st. 11,
Greece. poliz@vet.auth.gr

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828481>

7. Daily Controlled Physiotherapy Increases Survival Time in Dogs with Suspected Degenerative Myelopathy

I. Kathmann, S. Cizinauskas, M.G. Doherr, F. Steffen A. Jaggy
Department of Clinical Veterinary Medicine, Section of Neurology,
Vetsuisse Faculty, University of Bern, Switzerland
Referral Neurology Clinic Aist, Helsinki, Finland
Department of Clinical Veterinary Medicine, Division of Clinical
Research, Vetsuisse Faculty, University of Berne, Switzerland
Department for Small Animals, Vetsuisse Faculty, University of Zurich,
Switzerland

Correspondence: Dr. med. vet., DECVN, Department of Clinical Veterinary
Medicine, Section of Neurology, Länggassstrasse 128, 3012 Bern,
Switzerland; e-mail: iris.kathmann@bluewin.ch.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955818>

Copyright 2006 American College of Veterinary Internal Medicine

8. Webpage listing hydrotherapy centers for pets in the US:

<http://www.mzjf.com/pools.html>

Website with good information on exercises, stretches and links for dogs
with DM:

<http://home.woh.rr.com/exercisesfordm/>

9. Degenerative Myelopathy in a family of Siberian Husky dogs.

P Bichsel, M Vandeveld, J Lang, S Kull-Hächler
Comparative Neurology, University of Berne, Switzerland.
J Am Vet Med Assoc. 1983

Link: <http://lib.bioinfo.pl/pmid:12002594>

10. The Dog Genome Project

Link: http://research.nhgri.nih.gov/dog_genome/

11. Clinical Characterization of a Familial Degenerative Myelopathy in
Pembroke Welsh Corgi Dogs

Joan R. Coates, Philip A. March, Michael Oglesbee, Craig G. Ruaux,
Natasha J. Olby, Roy D. Berghaus, Dennis P. O'Brien, John H. Keating,
Gary S. Johnson, David A. Williams
Departments of Veterinary Medicine and Surgery, College of Veterinary
Medicine, University of Missouri, Columbia, MO
Departments of Veterinary Pathobiology, College of Veterinary Medicine,
University of Missouri, Columbia, MO

Departments of Veterinary Clinical Science, College of Veterinary
Medicine The Ohio State University, Columbus, OH

Departments of Veterinary Biosciences, College of Veterinary Medicine
The Ohio State University, Columbus, OH

Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North
Carolina State University, Raleigh, NC

Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary
Medicine and Biomedical Sciences, Texas A & M University, College
Station, TX

Department of Population Health, College of Veterinary Medicine,
University of Georgia, Athens, GA

Departments of Clinical Sciences, Cummings School of Veterinary
Medicine, Tufts University, North Grafton, MA

Departments of Biomedical Sciences, Cummings School of Veterinary
Medicine, Tufts University, North Grafton, MA

Correspondence to DVM, MS, Diplomate ACVIM (Neurology), Department of

Veterinary Medicine and Surgery, 379 E. Campus Drive, College of
Veterinary Medicine, University of Missouri, Columbia, MO 65211
e-mail: coatesj@missouri.edu.

Copyright 2007 American College of Veterinary Internal Medicine

Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196743>

12 A SOD1 missense mutation in dogs with degenerative myelopathy: a
spontaneous amyotrophic lateral sclerosis model.

G. S. Johnson¹, T. Awano, C. M. Wade, M. L. Katz¹, G. C. Johnson, J. F.
Taylor, M. Perloski, T. Biagi, S. Long, S. Khan, D. P. O'Brien, K.
Lindblad-Toh, J. R. Coates

Dept. of Veterinary Pathobiology, Univ. Missouri, Columbia, MO;

Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA

Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital,
Boston MA;

Mason Eye Institute, Univ. Missouri, Columbia, MO;

Division of Animal Sciences, Univ. Missouri, Columbia, MO;

Section of Neurology and Neurosurgery, Univ. Pennsylvania, Philadelphia PA;

Dept. of Veterinary Medicine and Surgery, Univ. Missouri, Columbia, MO;

Dept. of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala Univ., Sweden.

<http://www.ashg.org/2008meeting/abstracts/fulltext/f20625.htm>

13. Orthopedic Foundation for Animals

2300 E Nifong Boulevard Columbia, Missouri, 65201-3806

Email: ofa@offa.org

DNA Disease Testing page.

Link: <http://www.offa.org/dnatesting/>

14. Epidural Anesthesia and Pulmonary Function in a Patient with
Amyotrophic Lateral Sclerosis

Kaoru Hara, MD, Shinichi Sakura, MD, Yoji Saito, MD, Mayumi Maeda, MD,
and Yoshihiro Kosaka, MD

Department of Anesthesiology, Shimane Medical University, Izumo, Japan

Link: <http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/83/4/878.pdf>

Bronvermelding: Kathleen Carter, Wyntr Cardigans