

SPIERZIEKTEN BIJ HOND EN KAT DEEL 3: METABOLE EN NIET-GECLASSIFICEERDE SPIERZIEKTEN

A. Vanhaesebrouck¹, T. Bilzer², L. Van Ham¹

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B- 9820 Merelbeke, België

²Institut für Neuropathologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstrasse 5, D- 40225 Düsseldorf, Duitsland

an.vanhaesebrouck@UGent.be

SAMENVATTING

In dit derde deel over spierziekten bij hond en kat wordt een literatuuroverzicht gegeven van de metabole myopathieën. Deze zijn erfelijk, vaak rassespecifiek en meestal congenitaal. Inspanningsintolerantie en/of chronisch progressieve gegeneraliseerde spierzwakte vormen de hoofdklacht. Ook de aantasting van andere orgaan-systemen kan klinisch tot uiting komen. De creatinekinasaserumspiegel en de elektromyografische bevindingen zijn aspecifiek. De lactaat/pyruvaatratio is een belangrijk hulpmiddel voor een ruwe classificatie van de verschillende mitochondriale en lipide myopathieën. Hoewel men door histochemisch en ultrastructureel spieronderzoek mitochondriën, lipiden, glycogeen en andere intracellulaire opstapelingen kan herkennen, wordt het uiteindelijke enzymdefect pas achterhaald na een biochemische analyse, al dan niet gecombineerd met een DNA-onderzoek. De prognose is doorgaans ongunstig. De behandeling bestaat voorlopig uit het vermijden van de uitlokkende stressfactoren, een aangepast dieet en het suppleren van L-carnitine en wateroplosbare vitamines als precursoren van bepaalde coënzymen.

INLEIDING

Het doel van dit derde deel is een geactualiseerd literatuuroverzicht te brengen van de primaire metabole spierziekten bij hond en kat. Achtereenvolgens worden de mitochondriale myopathieën, de vet- en glycogeenstapelingsziekten besproken. Vervolgens komen de voorlopig nog niet-geclassificeerde (maar vermoedelijk metabole) spierziekten aan bod, namelijk nemalineaafjes, myofibrillaire en centronucleaire myopathie. Tot slot worden een erfelijke myopathie bij de Deense Dog en het collapsyndroom bij de Labrador Retriever toegelicht. Het aantal metabole spierziekten zal zeker in de toekomst nog uitbreiden, aangezien steeds nieuwe biochemische defecten in het metabolisme worden ontdekt.

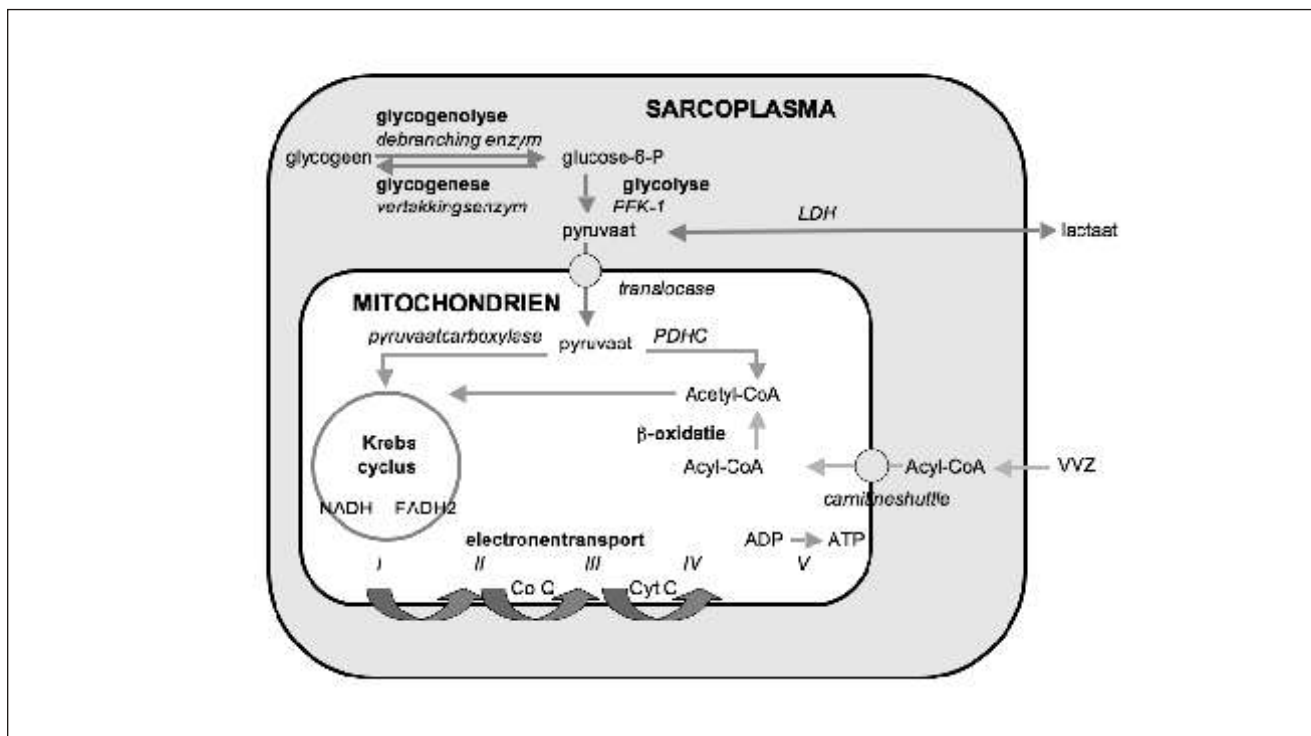
Metabole spierziekten worden veroorzaakt door een enzymdefect in het energievoorzieningssysteem van de cel, met name in de oxidatieve fosforylatie, de vetzuurstofwisseling of het glycogeenmetabolisme. Door hun grote energiebehoefte zijn vooral de skeletspieren, de hartspier en de hersenen gevoelig voor dergelijke enzymdefecten.

MITOCHONDRIALE MYOPATHIE

Hoewel de meeste mitochondriale enzymen gecodeerd worden door het kernDNA, treedt meestal een mutatie ter hoogte van het mitochondriaal DNA op. In tegenstelling tot het nucleair DNA wordt het mitochondriaal DNA maternaal overgeërfd (Dimauro en Davidzon, 2005).

In de mitochondriën vinden achtereenvolgens de β -oxidatie, de citroenzuurcyclus en de oxidatieve fosforylatie plaats (Figuur 1). De voorbereidende stap van de citroenzuurcyclus bestaat uit de metabolisering van het pyruvaat tot het acetylcoënzyme A door het pyruvaatdehydrogenasecomplex. Een alternatieve weg is de synthese van het oxaloacetaat uit het pyruvaat door het pyruvaatcarboxylase. Onder anaërobe omstandigheden wordt het pyruvaat echter omgezet in lactaat door het lactaatdehydrogenase.

In de elektronentransportketen worden elektronen, gegenereerd uit de β -oxidatie en de citroenzuurcyclus, doorgegeven aan de finale elektronacceptor, zuurstof. De elektronentransportketen bestaat uit vier enzymcomplexen,



Figuur 1. Overzicht van de metabole wegen in een spiercel (Naar Platt en Garosi, 2004 met toelating van Elsevier). ADP = adenosinedifosfaat, ATP = adenosinetrifosfaat, CoA = coënzym A, CoQ = coënzym Q, CytC = cytochroom c, FADH₂ = gereduceerd flavine adenine dinucleotide, LDH = lactaatdehydrogenase, NADH = gereduceerd nicotinamide-adeninedinucleotide, PDHC = pyruvaatdehydrogenase-complex, VVZ = vrije vetzuren, I = NADH-ubiquinone-oxidoreductase, II = succinaatubiquinone-oxidoreductase, III = ubiquinol-cytochroom c-oxidoreductase, IV = cytochroom c-oxidase, V = ATP-synthase.

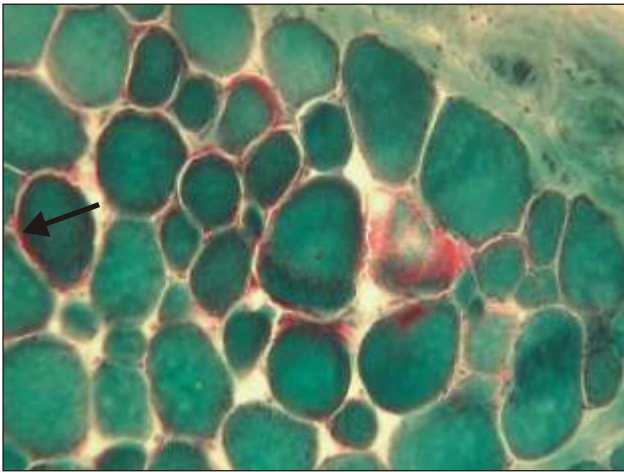
waaronder het NADH-ubiquinone-oxidoreductase (complex I), het succinaat-ubiquinone-oxidoreductase (complex II), het ubiquinol-cytochroom c-oxidoreductase (complex III) en het cytochroom c-oxidase (complex IV). De coënzymen van deze enzymcomplexen zijn het ubiquinone of coënzym Q (CoQ) en het cytochroom c (Cyt c). De protonengradiënt, opgebouwd tijdens het elektronentransport, wordt verbruikt voor de fosforylatie van ADP tot ATP door het ATP-synthase (complex V) (Horton *et al.*, 1996).

Een eerste stap in de eigenlijke diagnose van een mitochondriale myopathie is de bepaling van de plasmalactaat- en pyruvaatspiegels in rust en na inspanning (Platt, 2002). Een deficiëntie van het pyruvaatdehydrogenase leidt tot een daling van de lactaat/pyruvaatratio (Järvinen en Sankari, 1996; Shelton *et al.*, 2000). Een onderbreking in de elektronentransportketen of een deficiëntie van het pyruvaatcarboxylase daarentegen brengt een stijging van die verhouding teweeg (Breitschwerdt *et al.*, 1992; Olby *et al.*, 1997). Een tweede stap in de differentiaaldiagnose is de mitochondriale kleuring van een vers ingevroren spierbiopt (Taylor *et al.*, 2004). Door de perifere ligging van de mitochondriën neemt men een gekleurde spiercelrand waar. De typisch rode omranding die men vaststelt na de gomoritrichoomkleuring wordt beschreven als “ragged-red” spiervezels (Figuur 2) (Breitschwerdt *et al.*,

1992; Olby *et al.*, 1997; Paciello *et al.*, 2003). Bij nader elektronenmicroscopisch onderzoek kan men duidelijk de mitochondria waarnemen (Olby *et al.*, 1997; Paciello *et al.*, 2003). “Ragged-red” spiervezels en/of abnormale mitochondria zijn sterk suggestief voor een mitochondriale myopathie, maar zijn niet pathognomonisch. De uiteindelijke diagnose wordt gesteld door een biochemisch onderzoek van een vers skeletspierbiopt of eventueel van een celcultuur (bijvoorbeeld gecultiveerde fibroblasten), of door moleculaire analyse van een skeletspierbiopt of een bloedstaal (Wakshlag *et al.*, 2004).

Pyruvaatdehydrogenasedeficiëntie

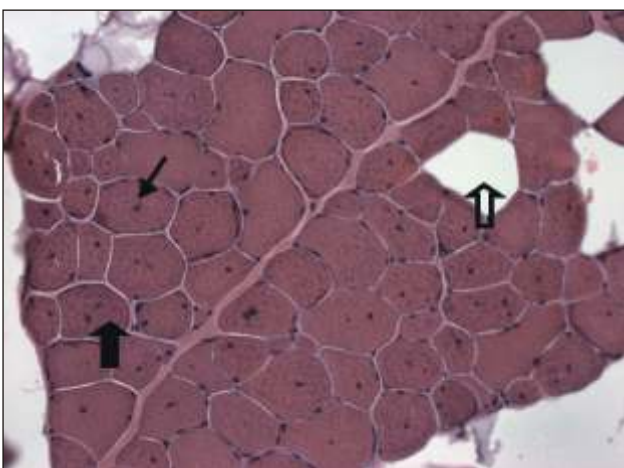
Een deficiëntie van het pyruvaatdehydrogenase werd beschreven bij verschillende onverwante Clumber en Sussex Spaniëls (Järvinen en Sankari, 1996; Shelton *et al.*, 2000; Abramson *et al.*, 2004). De overerving en de genmutatie zijn tot nu toe onbekend. Vanaf 3 maanden zijn deze honden snel vermoeid. Tijdens inspanning leidt lactaatacidose tot krampen, collaps, compensatoire tachypnoe en tachycardie, met het risico op een hartstilstand (Järvinen en Sankari, 1996). Er werd één geval met bijkomende centrale zenuwstoornissen beschreven (Abramson *et al.*, 2004). De plasmalactaat- en pyruvaatgehalten zijn hoog zowel in rust als na inspanning. Een verhouding van lactaat op pyruvaat lager dan 10 is sterk suggestief voor pyruvaatdehydrogena-



Figuur 2. Skeletspierbiopt (gomoritrichoomkleuring, Engel) van een hond met inspanningsmyopathie gekenmerkt



Figuur 3. Driejarige, vrouwelijke Labrador Retriever met centronucleaire myopathie: veralgemeende spierzwakte en amyotrofie van de kauwspieren (S. Blot, Laboratorium voor Neurobiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort).



Figuur 4. Skeletspierbiopt van een 7-jarige, vrouwelijke Labrador Retriever met centronucleaire myopathie (H.E.-kleuring): veel spiercellen met centrale kernen (dunne pijl), afwijkende interne structuur van de spiercellen (met soms radiaire distributie van de organellen) (dikke gesloten pijl) en een overmatige ontwikkeling van het interstitieel weefsel (in het bijzonder van de vetcellen) (dikke open pijl) (S. Blot, Laboratorium voor Neurobiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort).

sedeficiëntie (Shelton *et al.*, 2000). Een pyruvaatdehydrogenase-enzymactiviteit van minder dan 10% bevestigt de diagnose (Shelton *et al.*, 2000).

Een vetrijke (50%) en koolhydraatarme (20%) voeding wordt aangeraden, samen met de toediening van L-carnitine (50 mg/kg b.i.d. p.o.) en het thiamine of vitamine B₁ (100 mg s.i.d. p.o.) (Shelton *et al.*, 2000). Dit laatste is de precursor van het pyruvaatdehydrogenase-coënzyme, namelijk het thiaminepyrofosfaat. Of dit op lange termijn werkelijk resulteert in een verbetering van het uithoudingsvermogen wordt sinds kort in twijfel getrokken (Abramson *et al.*, 2004).

Cytochroom c-oxidasedeficiëntie

Een deficiëntie van het cytochroom c-oxidase (complex IV) werd beschreven bij twee verwante Bobtails en een Duitse Herder (Breitschwerdt *et al.*, 1992; Vijayasarathy *et al.*, 1994; Paciello *et al.*, 2003). De genmutatie en de overerving zijn tot nu toe onbekend. Vanaf de leeftijd van 6 tot 8 maanden daalt het uithoudingsvermogen. Lactatacidose veroorzaakt spierkrampen.

Mild gestegen serumspiegels voor het creatinekinase worden aangetroffen. De bloedgasanalyse wijst op een metabole acidose. De plasmalactaat- en pyruvaatconcentraties zijn basaal hoog en stijgen na inspanning, evenals de verhouding van lactaat op pyruvaat (Breitschwerdt *et al.*, 1992). Bij de twee Bobtails werden echografisch hartafwijkingen vastgesteld, echter zonder tekenen van hartfalen (Breitschwerdt *et al.*, 1992). Bij het elektromyografisch onderzoek worden complexe repetitieve ontladingen opgemerkt (Breitschwerdt *et al.*, 1992). De spiervezels met een abnormaal sterke succinaatdehydrogenaseaankleuring kleuren minder tot niet aan na cytochroom c-oxidasekleuring. Met behulp van de gomoritrichoomkleuring ziet men "ragged-red" spiervezels. Ultrastructureel liggen abnormale mitochondria opgesteld aan de spiervezelrand. De biochemische enzymanalyse toont een verminderde activiteit van het cytochroom c-oxidase. De aandoening verloopt traag progressief over meerdere jaren (Breitschwerdt *et al.*, 1992). Een beperking van inspanning wordt aangeraden (Breitschwerdt *et al.*, 1992).

Elektronentransportdefect of pyruvaatcarboxylasedeficiëntie

Een niet nader gespecificeerd defect in het elektronentransport of een deficiëntie van het pyruvaatcarboxylase werd beschreven bij een vrouwelijke Jack Russel Terriër van drie maanden oud. Een progressieve daling van het uithoudingsvermogen met stijfheid en collaps na inspanning werd opgemerkt (Olby *et al.*, 1997).

De serumcreatinekinase activiteit is mild gestegen. Lactaat en pyruvaat zijn hoog preprandiaal. Na het eten stijgt de lactaat/pyruvaatratio. Bij de gomoritrichoom- en andere mitochondriale kleuringen van het spierbiopt worden respectievelijk "ragged red" spiervezels en een omranding van de spiervezels gezien. Ultrastructureel merkt men een opstapeling van normale mitochondria op.

VETSTAPELINGSSPIERZIEKTEN

Vetstapelingsziekten worden veroorzaakt door afwijkingen in het vrije vetzurenmetabolisme (Vockley en Whiteman, 2002). Defecten kunnen gelegen zijn in het L-carnitinetransport of de β -oxidatie (Figuur 1) (Shelton, 1995; Shelton *et al.*, 1998; Platt *et al.*, 1999). Vóór de eigenlijke β -oxidatie plaatsvindt, worden de vrije vetzuren geactiveerd tot hun overeenkomstige acylcoënzym A (CoA)-thioester. Vrije vetzuren met een lange keten worden actief getransporteerd als acyl-L-carnitinecomplex vanuit het sarcoplasma doorheen de mitochondriale membraan door middel van de L-carnitineshuttlemolecule. Tijdens de β -oxidatie zelf wordt herhaaldelijk een acetylCoA-molecule verwijderd, die nadien verwerkt wordt via de krebscyclus. Hierbij worden reducerende equivalentia, namelijk het NADH en het FADH₂, gevormd, die gebruikt worden in het elektronentransport (Horton, 1996).

Indien de vrije vetzuren niet tijdig verwerkt kunnen worden, wordt het acylL-carnitinecomplex in de urine uitgescheiden (Shelton, 1995). Een L-carnitinedeficiëntie kan aldus zowel primair als secundair zijn. Een secundair L-carnitinetekort ten gevolge van een oververzadiging van vrije vetzuren komt veel vaker voor dan een primaire L-carnitinedeficiëntie.

De meeste honden zijn jongvolwassen wanneer een progressief algemene spierzwakte en -atrofie met eventueel spierpijn worden vastgesteld. De serumspiegel van het creatinekinase is mild gestegen (Platt *et al.*, 1999). De oil-red-o-kleuring en soedanzwartkleuring van het spierbiopt tonen een stapeling van vetdruppels. Dankzij de lactaat/pyruvaatratio kan een eerste richtinggevend onderscheid gemaakt worden tussen een defect in het L-carnitinetransport (normale lactaat/pyruvaatratio) of de β -oxidatie (gestegen lactaat/pyruvaatratio). Om het onderscheid tussen een primair en secundair L-carnitinedefect te maken, meet men het vrij en veresterd L-carnitine in het spierbiopt, het plasma en de urine. Een abnormaal organisch zuurpatroon in de urine en het plasma wordt waargenomen bij een defect in de β -oxidatie (Shelton, 1995).

Bij een primair L-carnitinetekort leidt de toediening van L-carnitine (50 mg/kg b.i.d. p.o.) tot een spectaculaire verbetering (Shelton, 1995). Een dieet met een laag vet-

gehalte, die hoofdzakelijk bestaat uit middellangeketen-triglyceriden en veel koolhydraten en eiwitten, wordt aangeraden (Shelton, 1995). Daarenboven wordt de toediening van het coënzyme Q₁₀ (100 mg s.i.d. p.o.) en het vitamine B₂ of riboflavine (100 mg s.i.d. p.o.), de precursor van het FAD voorgesteld (Platt *et al.*, 1999).

GLYCOGEENSTAPELINGSZIEKTEN

Aangeboren afwijkingen in de enzymen van het glycogeenmetabolisme kunnen leiden tot een glycogeenopstapeling in de spieren en/of de andere weefsels (Horton *et al.*, 1996).

Het glycogeenmetabolisme en de glycolyse vinden hoofdzakelijk plaats in het cytoplasma (Figuur 1). Het glycogeen is opgebouwd uit α -1,4-glucoseketens die op hun beurt aan elkaar gekoppeld zijn via α -1,6-glycosidische bindingen. Tijdens de glycogenolyse wordt het glycogeen afgebroken via het glycogeenfosforylase in het cytoplasma en het α -1,4-glucosidase (zure maltase) in de lysosomen (Platt en Garosi, 2004). Beide enzymen verbreken de onderlinge α -1,4-verbindingen tussen de glucosemoleculen. Verdere degradatie gebeurt door de twee activiteiten van het "debranching" enzym, namelijk het oligo-1,4 α -1,4-glucanotransferase en het amylo-1,6-glucosidase. Samen bewerkstelligen zij de verwijdering van de glucoseketens ter hoogte van de α -1,6-vertakkingspunten. Tijdens de glycogenese worden de α -1,4-glucosemoleculen aan elkaar gekoppeld door het 1,4-glycogeensynthase. De ontstane α -1,4-glucoseketens worden nadien aan elkaar gelinkt via α -1,6-vertakkingspunten door het amylo-(1,4 α -1,6)-transglycosylase of vertakkingsenzym. De glycolyse zelf bestaat uit tien stappen met als doel de omzetting van glucose in pyruvaat. Het fosfofructokinase vormt de derde stap.

In de diergeneeskunde werden tot op heden vier erfelijke enzymdefecten in het glycogeenmetabolisme ontdekt die de spier aantasten. In de humane geneeskunde werden reeds elf musculaire glycogenosen beschreven (Dimauro en Lamperti, 2001). Een eerste richtinggevende stap in de diagnose van een glycogeenstapelingsziekte is de periodic acid schiff (PAS)-kleuring van het spierbiopt. Om een onderscheid te maken tussen de verschillende polysacchariden wordt het spiermonster nadien geïncubeerd met diastase of α -amylase. Een biochemische analyse is nadien noodzakelijk om het precieze enzymdefect op te sporen (Platt, 2002).

Glycogeenstapelingsziekte type II

Een deficiëntie van het α -1,4-glucosidase (zure maltase) komt voor bij Finse Lappenhonden en wordt autosomaal recessief overgeërfd (Walvoort *et al.* 1982, 1984, 1985abc). De variant bij de mens heet de ziekte van Pompe. Vanaf de leeftijd van 6 maanden vertonen deze honden een progressieve spierzwakte, gepaard gaand met megaoesofagus en soms hartafwijkingen. De glycogeenstapelings bevindt zich histopathologisch in de lysosomen van bijna alle weefsels (Walvoort *et al.*, 1985b). De glycogeenstructuur is onaangetast. Er bestaat geen histochemische kleuring specifiek voor het zure maltase. De histochemische reactie met het zure fosfatase, een ander lysosomaal enzym, is een nuttig surrogaat. De zure fosfataseactiviteit stijgt echter ook bij andere lysosomale ziekten. Het zure maltase is aanwezig in de weefsels, maar is er inactief (Walvoort *et al.*, 1984). Bij biochemische analyse van een skeletspier-, leverbiopt of fibroblastencultuur stelt men aldus een heel sterke activiteitsdaling (0%) vast (Walvoort *et al.*, 1982). In de witte bloedcellen van dragers is de activiteitsdaling slechts partieel (50%) (Walvoort *et al.*, 1985c). Sterfte treedt meestal vóór de leeftijd van 2 jaar op (Walvoort *et al.*, 1985a).

Glycogeenstapelingsziekte type III

Een deficiëntie van het amylo-1,6-glucosidase ("debranching" enzym) werd beschreven bij de Duitse Herder en de Akita (Ceh *et al.*, 1976; Rafiquzzaman *et al.*, 1976; Otani en Mochizuki, 1977). Zoals bij de ziekte van Cori bij de mens kan een autosomaal recessief overerfingspatroon verwacht worden. Vanaf de leeftijd van 2 maanden worden een groeiachterstand en spierzwakte samen met een verminderd uithoudingsvermogen duidelijk. Een glycogeenstapelings in de lever veroorzaakt hepatomegalie en leverdisfunctie (Ceh *et al.*, 1976; Rafiquzzaman *et al.*, 1976). Het PAS-positieve en α -amylasegevoelige glycogeen stapelt zich op in het cytoplasma van alle spierweefsels en de lever (Rafiquzzaman *et al.*, 1976). Een spectraalanalyse bevestigt dat het glycogeen bestaat uit abnormaal korte takken (Ceh *et al.*, 1976). Het biochemisch onderzoek van een lever- of skeletspierbiopt toont een activiteitsdaling van respectievelijk 7 tot 0% van het amylo- α -1,6-glucosidase. Aan de hand van de partiële activiteitsdaling (50%) in de witte bloedcellen van heterozygoten kan men dragers opsporen. In één geval gaf een combinatie van een vitamine B-preparaat en glucocorticoiden een kortstondige verbetering, maar op lange termijn kan men hiervan maar weinig effect verwachten (Rafiquzzaman *et al.*, 1976). De meeste dieren worden geëuthanaseerd binnen de twee jaar na de diagnosestelling.

Glycogeenstapelingsziekte type IV

Een deficiëntie van het amylo-(1,4 \rightarrow 1,6)-transglycosylase (vertakkingsenzym) werd beschreven bij de Noorse Boskat en bij een Labradorkruising (Fyfe *et al.*, 1992; Coates *et al.*, 1996; Jolly *et al.*, 2002). Onlangs werd ook een gelijkaardige aandoening bij een Abessijnse kat beschreven, maar dit werd niet bevestigd door een biochemische analyse (Langohr en Tanabe, 2005). De variant bij de mens heet de ziekte van Andersen. Bij de Noorse Boskat werd een deletie in het vertakkingsenzymgen vastgesteld dat éénvoudig autosomaal recessief wordt overgedragen (Fyfe *et al.*, 1992; Fyfe *et al.*, 1997). De aandoening begint rond de leeftijd van 4-5 maanden en evolueert naar ernstige spierzwakte en -atrofie. Dysfagie, regurgitatie en/of diarree kunnen worden opgemerkt (Coates *et al.*, 1996; Jolly *et al.*, 2002). Daarna volgt een diffuse aantasting van het centrale en perifere zenuwstelsel (Coates *et al.*, 1996).

Het biochemisch onderzoek toont een stijging van de serumspiegel van het creatinekinase (Coates *et al.*, 1996). Tijdens het elektro- en echocardiografisch onderzoek bij de kat worden ritmestoornissen en hyperechogene zones vastgesteld. Fibrillatiepotentialen, positieve scherpe golven en complexe repetitieve ontladingen worden geregistreerd tijdens het elektromyografisch onderzoek. Het elektro-encefalogram en de zenuwgeleidingssnelheid zijn eveneens afwijkend (Coates *et al.*, 1996).

Glycogeen stapelt zich op in alle spierweefsels en in zenuw- en leverweefsel; dit laatste voornamelijk bij de hond. Het opgestapelde materiaal is PAS-positief, α -amylase-resistent en ligt vrij intracellulair. Een spectraalanalyse van het glycogeen toont lange en weinig vertakte ketens (Fyfe *et al.*, 1992). Het biochemisch onderzoek van een lever- of skeletspierbiopt toont een activiteitsdaling van het amylo-(1,4 \rightarrow 1,6)-transglycosylase tot minder dan 10%. In de witte bloedcellen van dragers daalt de activiteit tot 50% (Fyfe *et al.*, 1992). Met behulp van PCR kan men nu bij de Noorse Boskat éénduidig aangetaste dieren en dragers onderscheiden (ongepubliceerde gegevens van Section of Medical Genetics, University of Pennsylvania, 2003). De ziekte verloopt snel progressief en leidt tot sterfte rond de leeftijd van 6 maanden. De mogelijkheden van gentherapie worden momenteel volop onderzocht, maar voorlopig blijft etiologische behandeling onmogelijk (Coates *et al.*, 1996).

Glycogeenstapelingsziekte type VII

Een deficiëntie van het fosfofructokinase komt voor bij de Engelse Springer en de Amerikaanse Cocker Spaniël (Giger en Harvey, 1988; Giger *et al.*, 1988ab; Harvey *et al.*, 1990; Giger *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1996; Skibild

et al., 2001). Het fosfofructokinase-enzym is een tetra-meer die bestaat uit een combinatie van M-("muscle"), L- ("liver") en P- ("platelets") type subunits (Vora *et al.*, 1985). De samenstelling van het iso-enzym is afhankelijk van het weefsel. De skeletspier bevat hoofdzakelijk het M4-iso-enzym. De rode bloedcellen bevatten naast M- ook P-subunits. De afwezigheid van de M-subunit resulteert in een syndroom gekenmerkt door myopathie en hemolyse, dat bij de mens de ziekte van Tarui-Layzer wordt genoemd. De Engelse Springer en de Amerikaanse Cocker Spaniël vertonen eenzelfde mutatie in het fosfofructokinase M-gen, dat via een éénvoudig autosomaal recessief patroon wordt overgeërfd (Giger *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1996).

Bij de meeste Spaniëls komen de symptomen vroeg voor. Een zeldzame late vorm werd beschreven bij een 11-jarige Springer Spaniël (Harvey *et al.*, 1990). De vroege vorm staat volledig in het teken van een compensatoire anemie met episoden van hemolyse na hyperventilatie. Een vermindering van het uithoudingsvermogen met occasioneel spierkrampen komt enkel tot uiting bij hevige inspanningen ("Springer Race Syndroom") (Giger *et al.*, 1988a). Bij de late vorm daarentegen overheersen een continue spierzwakte en -atrofie.

Uit het hematologisch onderzoek blijkt een regeneratieve macrocytaire anemie. Bij het urineonderzoek vallen een persisterende bilirubinurie en een intermitterende hemoglobinurie op. De creatinekinaseserumspiegel kan licht stijgen. Bij de late vorm worden grote hoeveelheden PAS-positief en -amylaseresistent materiaal vastgesteld in de skeletspiervezels. Elektronenmicroscopisch ligt dit glycogeen niet-membraangebonden. De glycogeenstructuur blijft behouden. De rode bloedcellen en de skeletspierbiopten vertonen respectievelijk een lage (< 22%) en bijna afwezige (< 6%) enzymactiviteit (Giger en Harvey, 1987; Giger *et al.*, 1988b; Harvey *et al.*, 1990). Draggers beschikken over de helft van de normale enzymactiviteit. Screening is mogelijk via een beschreven PCR (Giger *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1996). De prognose is goed zolang de hemolyse-inducerende factoren, zoals inspanningen en stress, vermeden worden (Giger en Harvey, 1987). Beenmergtransplantatie is voorlopig niet haalbaar (Braund, 1997).

NIET-GECLASSIFICEERDE SPIERZIEKTEN

Nemalinestaafjesmyopathie

Nemalinestaafjesmyopathie is een spierziekte waarvan het lichtmicroscopisch onderzoek wordt gekenmerkt door staafvormige structuren in de spiervezels. De congenitale vorm wordt in de literatuur vermeld bij een Silky

Terriër en een Border Collie (Huxtable *et al.*, 1994; Delauche *et al.*, 1998). De adulte vorm werd beschreven bij verschillende verwante katten en een Schipperke (Cooper *et al.*, 1986; Delauche *et al.*, 1998; Kube *et al.*, 2006). De overerving en de mutatie zijn tot op heden voor geen enkele van deze gevallen bekend. De algemene spierzwakte en -atrofie kunnen leiden tot spiertremoren en een uitval van de spinale reflexen. Soms worden dysfagie en ademhalingsmoeilijkheden opgemerkt.

De creatinekinaseserumspiegel is meestal normaal tot licht gestegen. Occasioneel verschijnen fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven op het elektromyogram. De gomoritrichoomkleuring is de methode bij uitstek om de nemalinestaafjes in de skeletspiervezels op te sporen. Deze staafjes worden in grote aantallen in de spiervezels opgemerkt. Ultrastructureel liggen de staafjes parallel aan de spiervezel en in contact met de Z-band. Bovendien hebben zij dezelfde elektronendensiteit als de Z-band. Nemalinestaafjes komen ook secundair aan andere myopathieën voor (Newsholme en Gaskell, 1987; Delauche *et al.*, 1998). Terwijl de congenitale vorm een snel progressieve en fatale afloop heeft, leiden sommige dieren met de adulte vorm gedurende meerdere jaren een relatief kwaliteitsvol leven. Tot op heden bestaat geen enkele etiologische behandeling.

Myofibrillaire myopathie

Myofibrillaire of desminestapelingsmyopathie wordt gekenmerkt door een opstapeling van myofibrillaire afbraakproducten samen met de abnormale expressie van desmine en andere spiereiwitten in de spiervezels. Desmine is een intermediair filament van het cytoskelet van skelet-, hart- en gladde spiercellen (Paulin en Li, 2004). Het zorgt voor de verbinding van de Z-band met de andere spiercelstructuren. Recente onderzoeken geven aan dat myopathieën met een stapeling van het desmine-eiwit niet alleen te wijten kunnen zijn aan een mutatie in het desminegen maar ook kunnen veroorzaakt worden door mutaties van de genen die de met desmine gelinkte proteïnen coderen.

Desminemyopathie werd recentelijk beschreven bij één Australische Herder (Shelton *et al.*, 2004). Noch de mutatie, noch de overerving is bekend. Vanaf 8 maanden worden een progressieve algemene spierzwakte en -atrofie vooral ter hoogte van de ledematen en de hals gezien. De palpebrale reflexen zijn verzwakt. De creatinekinaseserumspiegel is matig gestegen. Thoraxradiografieën maken een slokdarmdilatatatie zichtbaar. De verminderde verkortingsfractie, waargenomen tijdens het echocardiografisch onderzoek, wijst op een begeleidende cardiomyopathie. Het elektromyogram registreert complexe repetitieve

ontladingen. Een focale spiervezelafbraak met aggregaten in deze aangetaste spiervezels is zichtbaar tijdens het lichtmicroscopisch spieronderzoek. Bij nader ultrastructureel onderzoek blijken deze ophopingen te bestaan uit filamenteus en Z-schijfachtig materiaal. Het immunohistochemisch spieronderzoek bevestigt de accumulatie van desmine en nog van enkele andere spiereiwitten, waaronder het α -actine en het dystrofine.

Centronucleaire myopathie

Centronucleaire myopathie, vroeger Labrador Retriever Hereditaire Myopathie (LRHM) genoemd, wordt overgeërfd volgens een multifactorieel autosomaal recessief patroon (Gortel *et al.*, 1996; Bley *et al.*, 2002; Tired *et al.*, 2003). Recentelijk werd de genmutatie geïdentificeerd (Pelé *et al.*, 2005).

De eerste klinische tekenen worden meestal pas opgemerkt rond de leeftijd van 3 tot 6 maanden. De veralgemeende progressieve spierzwakte en -atrofie leiden tot een afwijkende palmi- en plantigrade stand met ventroflexie van de hals en kyfose (Figuur 3). De dieren huppelen als een konijn. De spierzwakte ter hoogte van de kauwspieren leidt tot dysfagie. De peesreflexen zijn verminderd tot afwezig.

De creatinekinaseserumspiegel varieert tussen normaal en licht gestegen. Een radiografisch thoraxonderzoek is noodzakelijk om een eventueel aanwezige mega-oesofagus op te sporen. Tijdens het elektromyografisch onderzoek worden vooral fibrillatiepotentialen, positieve scherpe golven en pseudomyotone ontladingen gezien. Het histologisch spieronderzoek toont tekenen van spierdegeneratie, eventueel met type 2-spiervzeldeficiëntie. De opvallende centralisatie van de kernen, wijzen op een poging tot regeneratie (Figuur 4). Het immunohistochemisch spieronderzoek toont geen afwijkingen van het dystrofineglycoproteïnecomplex (zie deel 2) (Olby *et al.*, 2001; Green *et al.*, 2005). Een genetische test is momenteel beschikbaar (Tired *et al.* 2003).

Zonder mega-oesofagus is het vooruitzicht behoorlijk goed. Na 1 jaar treedt stabilisatie op, weliswaar met blijvende spieratrofie. Vooral het vermijden van koude en van overdreven inspanning is belangrijk. Spierrelaxantia, zoals diazepam (10 mg b.i.d. p.o.) (Klopp en Smith, 2000), anabolica en L-carnitine (50 mg/kg b.i.d. p.o.), kunnen worden toegediend (Shelton en Engvall, 2002).

Erfelijke myopathie bij de Deense Dog

Een erfelijke non-inflammatoire myopathie komt voor bij jonge Deense Doggen (Newsholme en Gaskell, 1987; Targett *et al.*, 1994; Lujan Feliu-Pascual *et al.*, 2006). Deze aandoening werd oorspronkelijk geclassificeerd

als “central core” myopathie, maar wegens de talrijke verschillen met de gelijknamige ziekte bij de mens is men hiervan teruggekomen (Lujan Feliu-Pascual *et al.*, 2006). Een autosomaal recessieve overerving wordt vermoed (Lujan Feliu-Pascual *et al.*, 2006). De mutatie is nog niet bekend.

De symptomen worden meestal voor het eerst opgemerkt rond de leeftijd van 6 maanden tot 1 jaar. Inspanningsintolerantie en algemene spieratrofie bepalen het klinisch beeld. De creatinekinaseserumspiegel is matig gestegen. Tijdens het elektromyografisch onderzoek worden fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven in de skeletspieren vastgesteld. Het kenteken van deze aandoening is de aanwezigheid van centrale zones in de skeletspiervezel. Deze worden zichtbaar tijdens histologische routinekleuringen. Ultrastructureel blijken deze zones te bestaan uit gedesorganiseerde myofibrillen en een opstapeling van glycogeen en mitochondria. De levensverwachting beperkt zich, op enkele uitzonderingen na, tot maximaal 1,5 jaar. Er is geen effectieve behandeling voorhanden.

Een histopathologisch gelijkaardige aandoening werd vastgesteld bij een mannelijke jonge Springer Spaniel met spieratrofie en mega-oesofagus (G.D. Shelton, ongepubliceerde data, vermeld in Lujan Feliu-Pascual *et al.*, 2006).

Collaps na inspanning bij de Labrador Retriever

Deze aandoening bij Labrador Retrievers begint tussen de leeftijd van 7 maanden en 2 jaar (Taylor en Shelton, 2002). Momenteel verricht men onderzoek naar de mutatie en de overervingswijze van deze aandoening. Collaps vindt enkel plaats tijdens hevige inspanning en wordt voorafgegaan door ataxie. Enkele honden zijn reeds aan deze aandoening gestorven. De hoge lichaamstemperatuur, de gestegen creatinekinaseserumspiegel en de hoge lactaat- en pyruvaatspiegel met een normale lactaat/pyruvaatverhouding worden ook vastgesteld bij normale Labrador Retrievers na inspanning (Matwichuk *et al.*, 1999). De lactaatspiegel in rust is echter significant hoger (Shelton en Taylor, 2002). Histologisch en histochemisch worden geen specifieke afwijkingen vastgesteld. Het L-carnitinegehalte in plasma, urine en spier is in sommige gevallen gedaald (Shelton en Taylor, 2002). Bij stopzetting van de training evolueert de ziekte niet (Taylor en Shelton, 2002). Orale supplementatie van L-carnitine (50 mg/kg b.i.d.), riboflavine (100 mg s.i.d.) en coënzym Q₁₀ (100 mg s.i.d.) helpt slechts in enkele gevallen. Sommige honden reageren gunstig op de toediening van het voedings supplement 7-keto met als actief bestanddeel een dehydro-epiandrosterone (DHEA)-metaboliet (100 mg b.i.d.), en/of fenobarbital (2 mg/kg b.i.d.) (Taylor en Shelton, 2002).

Tabel 1. Overzicht van de metabole spierziekten bij hond en kat.

| | Pyruvaat- dehydrogenase | Cytochroom c-oxidase | é-transpourt, pyruvaat- carboxylase? | Vetstapelingsziekte 1. L-carnitine 2. b-oxidatie | Glycogenose II | Glycogenose III | Glycogenose IV | Glycogenose V |
|---|----------------------------|--------------------------------------|--|--|---------------------------------|--|---|---|
| Signalement | | | | | | | | |
| ras | Clumber /Sussex Spaniël | Bobiail Duitse Herder 6-8 ? | Jack Russel Terriër 3 ? | rassen 6 ? | Finse lappenhond 6 m = v | Akita Duitse Herder 2 m = v | L.abrador Noorse Boskat 4-5 m = v | Cocker / Springer Spaniël < 12 (> 12) m = v |
| leeftijd (in maanden) geslacht | 3 ? | | | | | | | |
| Kliniek | | | | | | | | |
| splierzwakke | na inspanning | na inspanning | na inspanning | continu | continu | continu | continu | na inspanning (continu) |
| dysfagie, regurgitatie | | + | | | + | | + | |
| CMP overige | CZS | | | | + | leverfalen | CZS + PZS | hemolyse |
| CK | - | | | | / | / | | |
| L / P | / = | / = | / = | 1. - / - - - 2. / = | - | - | - | - |
| EMG | - | CRO | - | / | FP, PSG, CRO | / | FP, PSG, CRO | / |
| Spierbioppt histologie histochemie | - - | degeneratie RRF (GT) | degeneratie RRF (GT) | degeneratie lipiden (ORO) | degeneratie glycoeen (ZP) | degeneratie glycoeen (PAS+ - amylose) | degeneratie glycoeen (PAS+ + -amylose) | degeneratie glycoeen) ² (PAS+ + -amylose) |
| Biochemische analyse | pyruvaat- dehydrogenase | cytochroom c-oxidase | ? | 1. spiercarnitine 2. organische en aminozurenpatroon | -1,4- glucosidase | amyllo-1,6- glucosidase | amyllo- (1,4 1,6)-trans- glycosylase | fosfo- fructokinase |

+ = afwijking aanwezig, - = geen afwijkingen, / = niet onderzocht, ? = onduidelijk, / / = licht / matig / sterk gestegen, m = mannelijk, v = vrouwelijk, CMP = cardiomyopathie, CZS / PZS = centrale / perifere zenuwstoornissen, CK = creatinekinase, L/P = lactaat/pyruvaat, PCR = polymerase kettingreactie, EMG = elektromyografisch onderzoek, FP = fibrillatiepotentialen, PSG = positieve scherpe golven, CRO = complexe repetitieve ontladingen, GT = gomoritrichoom, ORO = olie-red-o, ZP = zure fosfatase, PAS = periodie acid schiff, RRF = "ragged red" spiervezels, = activiteitsdaling

Tabel 2. Overzicht van de niet-geclassificeerde spierziekten bij hond en kat.

| | Nemalinstaaftjes myopathie | Myofibrillaire myopathie | Centronucleaire myopathie | Myopathie bij de Deense Dog | Collaps bij de Labrador Retriever |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| Signalement | | | | | |
| ras | rassen | Australische Herder | Labrador Retriever | Deense Dog | Labrador Retriever |
| leeftijd in maanden | < 6 > 6 | 8 | 2-7 | 6 | 7-24 |
| geslacht | ? | ? | m = v? | m = v | ? |
| Kliniek | | | | | |
| spierzwakte | continu | continu | continu | na inspanning | na inspanning |
| dysfagie / regurgitatie | + | + | | | |
| CMP | | + | | | |
| CK | | | | | |
| | | | | | - |
| EMG | | | | | |
| | FP, PSG | CRO | FP, CRO | FP, PSG | / |
| Spierbiopt | | | | | |
| histologie | degeneratie | degeneratie | degeneratie | degeneratie | - |
| histochemie | nemalinstaaftjes (GT) | desorganisatie myofibrillen | centrale nucleï | centrale zones | - |
| immuno-histochemie | - | desmine | - | - | / |

- = geen afwijkingen, + = afwijking aanwezig, / = niet onderzocht, ? = onduidelijk, / / / = licht / matig / sterk gestegen, m = mannelijk, v = vrouwelijk, CMP = cardiomyopathie, CK = creatinekinase, L/P = lactaat/pyruvaat, PCR = polymerase kettingreactie, EMG = elektromyografie, FP = fibrillatiepotentialen, PSG = positieve scherpe golven, CRO = complexe repetitieve ontladingen, GT = gomoritrichoom.

BESLUIT

Metabole spierziekten zijn erfelijk en vaak rassespecifiek (Tabel 1-2). Bij de hond en kat zijn slechts enkele enzymdeficiënties geïdentificeerd, namelijk in de groep van de mitochondriale myopathieën, de lipidstapelingsziekten en de glycogeenstapelingsziekten. Voor de andere metabole spierziekten is het enzymdefect voorlopig nog onbekend. Metabole spierziekten worden bijna steeds gediagnosticeerd op jonge leeftijd, met uitzondering van de vetstapelingsziekten. De veralgemeende spierzwakte verloopt chronisch progressief en gaat vaak gepaard met dysfagie en regurgitatie. Mitochondriale spierziekten komen typisch na inspanning tot uiting. De aantasting van andere orgaansystemen, in het bijzonder bij glycogeenstapelingsziekten, kan ook klinisch waarneembaar zijn.

Een radiografisch of fluoroscopisch thoraxonderzoek is aangewezen bij verdenking van mega-oesofagus of verminderde motiliteit ter hoogte van de slikspieren. Contraststudie aan de hand van barium is te vermijden omwille van het gevaar voor verslikkingspneumonie. Een echocardiografisch onderzoek kan een eventueel begeleidend cardiomyopathie bevestigen.

De creatinekinaseserumspiegel is normaal tot matig gestegen. De lactaat/pyruvaatratio is een belangrijk hulpmiddel voor de ruwe classificatie binnen de mitochondriale myopathieën en vetstapelingsspierziekten. Fibrillatiepotentialen, positieve scherpe golven en complexe repetitieve ontladingen kunnen tijdens het elektromyografisch onderzoek worden geregistreerd. Mitochondriale enzymkleuringen, de oil-red-o- of soedanzwartkleuring en de PAS-kleuring maken respectievelijk mitochondriale, lipide en glycogeenopstapelings zichtbaar. Andere abnormale intracellulaire structuren kunnen door standaard histologische kleuringen, zoals de HE- en gomoritrichoomkleuring, worden gedetecteerd. Het opgestapeld materiaal kan nadien nader geïdentificeerd worden dankzij een ultrastructureel onderzoek. Het eigenlijke enzymdefect kan slechts achterhaald worden na een biochemische analyse, al dan niet gecombineerd met PCR van de genmutatie.

De prognose is doorgaans ongunstig, met uitzondering van fosfofructokinasedeficiëntie, centronucleaire myopathie en het collapsyndroom bij Labrador Retrievers. De behandeling is voorlopig palliatief en bestaat uit het vermijden van inspanning en het toedienen van een

aangepast dieet aangerijkt met L-carnitine en wateroplosbare vitaminen als precursoren van bepaalde coënzymen. In de toekomst zullen gentherapie en celtherapie wellicht beschikbaar worden.

DANKWOORD

De auteurs zouden graag Dr. S. Blot (Laboratorium voor Neurobiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort) bedanken voor het vriendelijk ter beschikking stellen van de figuren over centronucleaire myopathie (Figuur 3 en 4).

LITERATUUR

- Abramson C.J., Platt S.R., Shelton G.D. (2004). Pyruvate dehydrogenase deficiency in a Sussex spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 45, 162-165.
- Braund K.G. (1997). Degenerative causes of myopathies in dogs and cats. *Veterinary Medicine* 92, 608-617.
- Bley T., Gaillard C.L., Bilzer T.H., Braund K.G., Faissler D., Steffen F., Cizinauskas S., Neumann J., Vögli T., Equey R., Jaggy A. (2002). Genetic aspects of labrador retriever myopathy. *Research in Veterinary Science* 73, 231-236.
- Breitschwerdt E.B., Kornegay J.N., Wheeler S.J., Stevens J.B., Baty C.J. (1992). Episodic weakness associated with exertional lactic acidosis and myopathy in Old English Sheepdog littermates. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 201, 731-736.
- Ceh L., Hauge J.G., Svenkerud R., Strande A. (1976). Glycogenesis type III in the dog. *Acta Veterinaria Scandinavica* 17, 210-222.
- Coates J.R., Paxton R., Cox N.R., Braund K.G., Steiss J.E., Baker H.J., Simpson S.T. (1996). A Case Presentation and Discussion of Type IV Glycogen Storage Disease in a Norwegian Forest Cat. *Progress in Veterinary Neurology* 7, 5-11.
- Cooper B.J., De Lahunta A., Gallagher E.A., Valentine B.A. (1986). Nemaline myopathy of cats. *Muscle Nerve* 9, 618-625.
- Delauche A.J., Cuddon P.A., Podell M., Devoe K., Powell H.C., Shelton G.D. (1998). Nemaline Rods in Canine Myopathies: 4 Case Reports and Literature Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 424-430.
- DiMauro S., Lamperti C. (2001). Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 24, 984-999.
- DiMauro S., Davidzon G. (2005). Mitochondrial DNA and disease. *Annals of medicine* 37, 222-232.
- Fyfe J.C., Giger U., Van Winkle T.J., Haskins M.E., Steinberg S.A., Wang P., Patterson D.F. (1992). Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatric Research* 32, 719-725.
- Fyfe J.C., Kurzhals R.L., Henthorn P.S., Patterson D.S. (1997). Feline glycogenesis type IV is caused by a complex rearrangement deleting 6 kb of the branching enzyme gene and eliminating an exon. *American Journal of Human Genetics* 61, 1457 Suppl. S.
- Giger U., Harvey J.W. (1987). Hemolysis caused by phosphofructokinase deficiency in English springer spaniels: seven cases (1983-1986). *Journal of American Veterinary Medical Association* 191, 453-459.
- Giger U., Argov Z., Schnall M., Bank W.J., Chance B. (1988a). Metabolic myopathy in canine muscle-type phosphofructokinase deficiency. *Muscle and Nerve* 11, 1260-1265.
- Giger U., Kelly A.M., Teno P.S. (1988b). Biochemical studies of canine muscle phosphofructokinase deficiency. *Enzym* 40, 25-29.
- Giger U., Smith B.F., Woods C.B., Patterson D.F., Stedman H. (1992). Inherited phosphofructokinase deficiency in an American Cocker Spaniel. *Journal of American Veterinary Medical Association* 201, 1569-1571.
- Gortel K., Houston D.M., Kuiken T., Fries C.L., Boisvert B. (1996). Inherited myopathy in a litter of Labrador retrievers. *Canine Veterinary Journal* 37, 108-110.
- Green S.L., Tolwani R.J., Varma S., Shelton G.D. (2005). Absence of mutations in the survival motor neuron cDNA from labrador retrievers with an inherited myopathy. *The Veterinary Record* 27, 250-254.
- Horton H.R., Moran L.A., Ochs R.S., Rawn J.D., Scrimgeour K.G. (1996). Additional Pathways in Carbohydrate Metabolism. In: Horton (Ed.), *Principles of biochemistry*, 2nd edition, Prentice Hall, London, p. 411-434.
- Horton H.R., Moran L.A., Ochs R.S., Rawn J.D., Scrimgeour K.G. (1996). Elektron transport and oxidative phosphorylation. In: Horton (Ed.), *Principles of Biochemistry*, 2nd edition, Prentice Hall, London, p. 411-434.
- Horton H.R., Moran L.A., Ochs R.S., Rawn J.D., Scrimgeour K.G. (1996). Lipid metabolism. In: Horton (Ed.), *Principles of Biochemistry*, 2nd edition, Prentice Hall, London, p. 411-434.
- Harvey J.W., Calderwood Mays M.B., Gropp K.E., Denaro F.J. (1990). Polysaccharide storage myopathy in canine phosphofructokinase deficiency (Type VII Glycogen Storage Disease). *Veterinary Pathology* 27, 1-8.
- Huxtable C.R., Chadwick B., Eger C., Shaw S. (1994). Severe subacute progressive myopathy in a young silky terrier. *Progress in Veterinary Neurology* 5, 21-27.
- Järvinen A., Sankari S. (1996). Lactic acidosis in a Clumber Spaniel. *Acta Veterinaria Scandinavica* 37, 119-121.
- Jolly R.D., Hill F.I., Hill J.A., Mehrtens G.N., Davey P.M., Hopcroft D.H. (2002). Polyglucosan body disease in a mixed-breed dog. *New Zealand Veterinary Journal* 50, 32-35.
- 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.
- Kube S.A., Vernau K.M., LeCouteur R.A., Mizisin A.P., Shelton G.D. (2006). Congenital myopathy with abundant nemaline rods in a cat. *Neuromuscular Disorders* 16, 188-191.
- Langohr I.M., Tanabe M. (2005). Idiopathic complex polysaccharide storage disease in an abyssinian cat. *Veterinary Pathology* 42, 502-506.
- Lujan Feliu-Pascual A., Shelton G. D., Targett M. P., Long S. N., Omerford E. J., McMillan C. Davies D., Rusbridge C., Mellor D., Chang K.C., Anderson T. J. (2006). Inherited myopathy of great Danes. *Journal of Small Animal Practice* 47, 249-254.
- Matwichuk C.L., Taylor S.M., Shmon C.L., Kass P.H., Shelton G.D. (1999). Changes in rectal temperature and hematologic, biochemical, blood gas, and acid-base values in healthy Labrador Retrievers before and after strenuous exercise. *American Journal of Veterinary Research* 60, 88-92.

- Newsholme S.J., Gaskell C.J. (1987). Myopathy with core-like structures in a dog. *Journal of Comparative Pathology* 97, 597-600.
- Olby N.J., Chan K.K., Targett M.P., Houlton J.E.F. (1997). Suspected mitochondrial myopathy in a Jack Russell terrier. *Journal of Small Animal Practice* 38, 213-216.
- Olby N.J., Sharp N.J.H., Anderson L.V.B., Kunkel L.M., Bönnemann C.G. (2001). Evaluation of the dystrophin-glycoprotein complex, α -actinin, dysferlin and calpain 3 in an autosomal recessive muscular dystrophy in Labrador Retrievers. *Neuromuscular Disorders* 11, 41-49.
- Otani T., Mochizuki H. (1977). Glycogen storage disease (III?) of dogs. *Jikken Dobutsu* 26, 172-173.
- Paciello O., Maiolino P., Fatone G., Papparella S. (2003). Mitochondrial myopathy in a German Shepherd Dog. *Veterinary Pathology* 40, 507-511.
- Paulin D., Li Z. (2004). Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Experimental Cell Research* 301, 1-7.
- Pele M., Tired L., Kessler J.L., Blot S., Panthier J.J. (2005). SINE exonic insertion in the PTPLA gene leads to multiple splicing defects and segregates with the autosomal recessive centronuclear myopathy in dogs. *Human Molecular Genetics* 14, 1417-1427.
- Platt S.R., Chrisman C.L., Shelton G.D. (1999). Lipid storage myopathy in a Cocker Spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 40, 31-34.
- Platt S.R. (2002). Neuromuscular complications in endocrine and metabolic disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 125-146.
- Platt S.R., Garosi L.S. (2004) Neuromuscular weakness and collapse. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1281-1305.
- Rafiqzaman M., Svenkerud R., Strande A., Hauge J.G. (1976). Glycogenesis in dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 196-209.
- Shelton G.D. (1995). Canine lipid storage myopathies. In: Bonagura J. (Ed.). *Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 1161-1163.
- Shelton G.D., Nyhan W.L., Kass P.H., Barshop B.A., Haas R.H. (1998). Analysis of organic acids, amino acids, and carnitine in dogs with lipid storage myopathy. *Muscle and Nerve* 21, 1202-1205.
- Shelton G.D., Van Ham L., Bhatti S., Cook-Olson S., Johnson K., Barshop B., Toone J., Applegarth D. (2000). Pyruvate dehydrogenase deficiency in Clumber and Sussex Spaniels in the United States and Belgium. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 342.
- Shelton G.D., Taylor S.M. (2002). The syndrome of exercise induced collapse in Labrador Retrievers. In: *Proceedings of the 20th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Dallas, p. 317-318.
- Shelton G.D., Sammut V., Homma S., Takayama S., Mizisin A.P. (2004). Myofibrillar myopathy with desmin accumulation in a young Australian Shepherd dog. *Neuromuscular Disorders* 14, 399-404.
- Skibild E., Dahlgaard K., Rajpurohit Y., Smith B.F., Giger U. (2001). Haemolytic anaemia and exercise intolerance due to phosphofructokinase deficiency in related Springer Spaniels. *Journal of Small Animal Practice* 42, 298-300.
- Smith B.F., Stedman H., Rajpurohit Y., Henthorn P.S., Wolfe J.H., Patterson D.F., Giger U. (1996). Molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *The Journal of Biological Chemistry* 271, 20070-20074.
- Targett M.P., Franklin R.J.M., Olby N.J., Dyce J., Anderson J.R., Houlton J.E.F. (1994). Central core myopathy in a great dane. *Journal of Small Animal Practice* 35, 100-103.
- Taylor S.M., Shelton G.D. (2002). The syndrome of exercise induced collapse in Labrador Retrievers. In: *Proceedings of the 20th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Dallas, p. 315-316.
- Taylor R.W., Schaefer A.M., Barron M.J., McFarland R., Turnbull D.M. (2004). The diagnosis of mitochondrial disease. *Neuromuscular Disorders* 14, 237-245.
- Tired L., Blot S., Kessler J.L., Gaillot H., Breen M., Panthier J.J. (2003). The *cnm* locus, a canine homologue of human autosomal forms of centronuclear myopathy, maps to chromosome 2. *Human Genetics* 113, 297-306.
- Vijayarathy C., Giger U., Prociuk U., Patterson D.F., Breitschwerdt E.B., Avadhani N.G. (1994). Canine mitochondrial myopathy associated with reduced mitochondrial mRNA and altered cytochrome c oxidase activities in fibroblasts and skeletal muscle. *Comparative Biochemistry and Physiology A-Physiology* 109, 887-894.
- Vora S., Giger U., Turchen S., Harvey J.W. (1985). Characterization of the enzymatic lesion in inherited phosphofructokinase deficiency in the dog: an animal analogue of human glycogen storage disease type VII. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82, 8109-8113.
- Wakshlag J.J., Cooper B.J., Wakshlag R.R., Kallfelz F.A., Barr S.C., Nydam D.V., Dimauro S. (2004). Biochemical evaluation of mitochondrial respiratory chain enzymes in canine skeletal muscle. *American Journal of Veterinary Research* 65, 480-484.
- Walvoort H.C., Slee R.G., Koster J.F. (1982). Canine glycogen storage disease type II. A biochemical study of an acid alpha-glucosidase-deficient Lapland dog. *Biochimica Biophysica Acta* 715, 63-69.
- Walvoort H.C., Slee R.G., Sluis K.J., Koster J.F., Reuser A.J. (1984). Biochemical genetics of the Lapland dog model of glycogen storage disease type II (acid alpha-glucosidase deficiency). *American Journal of Medical Genetics* 19, 589-598.
- Walvoort H.C. (1985a). Glycogen storage disease type II in the Lapland dog. *Veterinary Quarterly* 7, 187-190.
- Walvoort H.C., Dormans J.A., Van den Ingh T.S. (1985b). Comparative pathology of the canine model of glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 8, 38-46.
- Walvoort H.C., Koster J.F., Reuser A.J. (1985c). Heterozygote detection in a family of Lapland dogs with a recessively inherited metabolic disease: canine glycogen storage disease type II. *Research in Veterinary Science* 38, 174-178.