

Erfelijke defecten bij katten

Stofwisselingsstoornissen

Teksten over erfelijke defecten zijn nooit volledig, de laatste inzichten ontbreken altijd. Het onderzoek daarnaar is bij alle diersoorten, ook bij katten, voortdurend in beweging. Het PVH streeft ernaar om nieuwe inzichten en ontwikkelingen zo snel mogelijk voor u beschikbaar te maken.

Stofwisselingsstoornissen

1	Glycogeen Stapeling (GSD IV)	3
2	Gangliosidosis	4
3	Mucopolysaccharidosis (MPS)	6
4	Niemann-Pick Disease (NPD)	8
5	Chediak-Hygashi-Syndrome (CHS)	9
6	Amyloïdose	10

1. Glycogeen Stapeling (GSD IV)

Wat is GSD IV:

- opslag suikers afwijkend
- enzym GBE ontbreekt
- uitval organen

GSD IV is een afwijking waarbij suikers (glucose) niet op een juiste manier worden opgeslagen in het lichaam. Bij gezonde dieren worden suikers opgeslagen als glycogeen dat meteen vrij kan komen wanneer er energie nodig is bij inspanning. Glycogen Branching Enzyme (GBE) is het enzym dat hierbij betrokken is. Bij dieren met GSD IV is dit enzym niet aanwezig: Glycogeen stapelt zich op in myocyten, hepatocyten en neuronen. Het is variabel in progressie, van mild tot dodelijke uitval van organen (laboblin.de, Fyfe et al. 1992, Fyfe et al. 2007, vhlgenetics.com).

Fenotypische verschijningsvorm:

- levensduur: 5 maanden

De aangetaste dieren leven maximaal vijf maanden, er is al veel sterfte rondom de geboorte. Met name effect op grote organen, zoals maag, lever en nieren (laboblin.de, Fyfe et al. 1992, Fyfe et al. 2007, vhlgenetics.com).

Soort afwijking:

- Stapelingsziekte
- Enzymopathie

Ras:

- Noorse Boskat
(laboblin.de, Fyfe et al. 1992, Fyfe et al. 2002, Fyfe et al. 2007, vhlgenetics.com).

Overerving:

- Autosomaal, recessief

Bronnen:

- Fyfe J.C., 2002. Molecular diagnosis of inherited neuromuscular disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Volume 32, Issue 1, Pages 287-300.
- 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* Volume 32 Issue 6.
- Fyfe J.C., Kurzhals R.L., Hawkins M.G., Wang P., Yuhki N., Giger U., Van Winkle T.J., Haskins M.E., Patterson D.F., Henthorn P.S., 2007. A complex rearrangement in *GBE1* causes both perinatal hypoglycemic collapse and late-juvenile-onset neuromuscular degeneration in glycogen storage disease type IV of Norwegian forest cats. *Molecular Genetics and Metabolism* 90, 383–392.
- <http://www.vhlgenetics.com>
- <http://www.laboklin.de>

2. Gangliosidosis

Wat is gangliosidosis:

- Ontbreken/ niet goed functioneren van enzymen
- Stapeling van afvalstoffen
- Giftig
- Neuronaal

Bij gangliosidosis ontbreken er enzymen of functioneren ze niet of niet goed genoeg. Hierdoor worden afvalstoffen niet afgevoerd, maar opgeslagen in de lysosomen (organen van de cel). De opstapeling van deze stoffen is giftig en zorgt voor het niet goed functioneren van het lysosoom, en uiteindelijk van de hele cel. Hierdoor wordt schade veroorzaakt aan weefsel en organen. Er zijn twee typen: GM1 en GM2 (<http://nimblenymph.kooreneef.nl/?q=nl/node/163>). Gangliosidosis is een progressieve neurologische aandoening (laboklin.de).

Een defect in de α of β subunit van hexosamidase of in het GM2 activator eiwit veroorzaakt GM2. Er zijn daardoor de varianten: AB (GM2 activator proteïn deficiency), variant B (α -subunit deficiency, Tay-Sachs Disease) of variant O (β -subunit deficiency, Sandhoff disease) (Bradbury et al. 2009). GM1 gangliosidosis wordt ook wel Tay-Sachs disease genoemd en GM2 Gangliosidosis wel Sandhoff disease (humaan) (Muldoon et al. 1994).

Fenotypische verschijningsvorm:

- Trillen
- Verzwakte coördinatie
- Verlamming
- Schorre, piepende mauw
- Blindheid
- Extreem gevoelige reacties op hard geluid
- Epilepsie

De ziekte is in het hele lichaam aanwezig, maar veroorzaakt vooral een effect aan de grote organen: maag, lever en nieren. In enkele gevallen tast de ziekte maar één orgaan aan (vhlgenetics.com).

GM2 is een ernstige progressieve stoornis. Kittens vertonen op 6-8 weken leeftijd de eerste symptomen: trillen van hoofd en achterpoten. Dit verergert: de coördinatie verzwakt en het dier gaat wijdbeens lopen, struikelen en vallen. Enige weken later volgt verlamming van de achterpoten, een schorre, piepende mauw, blindheid, extreem gevoelige reacties op harde geluiden en aanvallen van epilepsie (<http://nimble-nymph.kooreneef.nl/?q=nl/node/163>).

GM2 is een neurologische aandoening, met abnormaal opgezwollen neuronen en aantasting van de hersenen (vhlgenetics.com).

GM1 en GM2 zijn twee erfelijke afwijkingen die zich kenmerken in een verkeerde opslag van energie in het lichaam. Lijders aan de afwijking vertonen schuddende en trillende bewegingen van het hoofd. In een later stadium van de ziekte volgt uiteindelijke verlamming van het lichaam. GM1 en GM2 resulteren in dezelfde klinische verschijnselen hoewel ze door verschillende mutaties in het gen met de naam beta-galactosidase en beta-hexosaminidase ontstaan (vhlgenetics.com).

Soort afwijking:

- Lysosomale stapelingsziekte
- Enzymopathie (Fyfe 2002)

Ras:

- Siamees (GM1)
- Korat (GM1 en GM2)
- Burmees (GM2)

Overerving:

- Autosomaal, recessief

Bronnen:

- Bradbury A.M., Morisson N.E., Hwang M., Cox N.R., Baker H.J., Martin D.R., 2009. Neurodegenerative lysosomal storage disease in European Burmese cats with hexosaminidase B-subunit deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 97, 53–59.
- Fyfe J.C., 2002. Molecular diagnosis of inherited neuromuscular disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Volume 32, Issue 1, Pages 287-300.
- Muldoon L.L., Neuwelt E.A., Pagel M.A., Weiss D.L., 1994. Characterization of the Molecular Defect in a Feline Model for Type II Gm2-Gangliosidosis (Sandhoff Disease). *American journal of Pathology*, IVol. 144. No. 5.
- <http://nimble-nymph.kooreenneef.nl/?q=nl/node/163>
- <http://www.vhlgenetics.com>
- <http://www.vgl.ucdavis.edu/>
- <http://www.laboklin.de/frame.php?lang=en>

3. Mucopolysaccharidosis (MPS)

Wat is mucopolysaccharidosis (MPS):

Mucopolysaccharidosis wordt veroorzaakt door defecten in glycosamineglycanen (GAG) metabolisme. Bij de mens zijn er twaalf vormen, bij de kat worden I, VI en VII beschreven.

MPS I (Hurler syndrome)

Deze vorm is in de Verenigde Staten bij kittens gezien (Schultheiss et al. 2000).

Katten met deze vorm scheiden erg veel dermatan en heparan sulfaat uit in de urine en de activiteit van alpha-L-iduronidase in leukocyten was gedaald.

MPS VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

Deze vorm is in de Verenigde Staten bij kittens gezien (Schultheiss et al. 2000). Dit type wordt veroorzaakt door een deficiëntie in *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Dit enzym is nodig voor de afbraak van glycosaminoglycan (GAG) dermatan sulfate (DS). Hierdoor ontstaat er een afwijking in dit product in de bindweefsels (Crawley et al. 1998, Togalingam et al. 1996).

MPS VII (Sly syndrome)

MPS VII wordt ook wel Sly syndrome genoemd en wordt veroorzaakt door een deficiëntie van β -glucuronidase. Dit is nodig de hydrolyse van glycosaminoglycanen (GAG's). Wanneer dit misgaat kan er geestelijke achterstand, een kort lichaam, lever-miltvergroting, botdysplasie, zenuwbeschadigingen, zichtafwijkingen, gewrichtstijfheid en hernia ontstaan. Het is de minst voorkomende vorm van MPS bij katten (Schultheiss et al. 2000, Tomatsu et al. 2009, www.catgenes.org).

De meeste katten met MPS leiden aan VI of VI mild (www.catgenes.org).

Fenotypische verschijningsvorm:

- Gezichtsmisvormingen
- Dikke nek
- Platte neusrug
- Smalle oren
- Heupluxaties
- Verwijding van cervicale wervels

Bij katten met type I werden misvormingen aan de kat gezien bij de geboorte. Deze waren minder ernstig dan die bij Siamezen met type VI gezien werden. Er werden een dikke nek, groot hoofd, ingedrukte neusbrug en kleine oren gezien. Ook werden skeletafwijkingen aan de achterpoot gezien (Haskins et al. 1983).

Type VI komt voor in ernstige en milde vormen. Symptomen zijn: groeiachterstand, skeletvervormingen, orgaan- en bindweefselbeschadigingen. Het centrale zenuwstelsel lijkt niet aangetast te worden (Togalingam et al. 1996). Deze vormen ontstaan door een mutatie in D520N.

Een kat met L476P/D520N heeft een hele milde vorm van MPS VI.

De kat met MPS VII was klein, had verschillende afwijkingen, zoals een klein lichaam in verhouding met zijn kop, vervormingen van de ribben, abnormaal korte voorpoten, luxaties van de patella's, afwijkingen in de wervels en lange botten, rond het bekken- en heupgebied. De kat stierf toen hij 21 maanden oud was (Schultheiss et al. 2000).

Soort afwijking:

- Lysosomale stapelingsziekte (Schultheiss et al. 2000)

Ras:

- Huiskat: I (wit), VII (Haskins et al. 1983, Schultheiss et al. 2000)
- Huiskat Langhaar: VI (Crawley et al. 1998)
- Siamees: type VI (Togalingam et al. 1996).

Overerving:

- MPS VII: autosomaal recessief

Omdat MPS VII autosomaal recessief overerft bij andere dieren, wordt er vanuit gegaan dat dit ook bij katten zo is (Schultheiss et al. 2000).

Type VI is ook autosomaal recessief (Togalingam et al. 1996).

MPS VII erft autosomaal recessief over.

Bronnen:

- Crawley A.C., Yogalingam G., Muller V.J., Hopwood J.J., 1998. Two Mutations within a Feline Mucopolysaccharidosis Type VI Colony Cause Three Different Clinical Phenotypes. *J. Clin. Invest.* 101:109–119.
- Haskins M.E., Aguirre G.D., Jezyk P.F., Desnick R.J., Patterson D.F., 1983. The Pathology of the Feline Model of Mucopolysaccharidosis I. *Am J Pathol* 112: 27-36.
- Schultheiss P.C., Gardner S.A., Owens J.M., Wenger D.A., Thrall M.A., 2000. Mucopolysaccharidosis VII in a Cat. *Vet Pathol* **37**:502–505.
- Tomatsu S., Montañó A.M., Dung V.C., Grubb J.H., Sly W.S., 2009. Mutations and Polymorphisms in GUSB Gene in Mucopolysaccharidosis VII (Sly Sundrome). *Human Mutation*, Vol. 30, No. 4, 511–519.
- Yogalingam G., Litjens T., Bielicki J., Crawley A.C., Muller V., Anson D.S., Hopwood J.J., 1996. Feline Mucopolysaccharidosis Type VI. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 271, No. 44, Issue of November 1, pp. 27259–27265.
- www.catgenes.org

4. Niemann-Pick Disease (NPD)

Wat is Niemann-Pick disease:

Niemann-Pick Disease wordt ook wel Sphingomyelinase-deficiency polyneuropathy genoemd. Het ontstaat door het niet werken van sphingomyelinase. Sphingomyelinase (en andere vetten) worden in verschillende organen opgeslagen (Wenger et al. 1980).

Fenotypische verschijningsvorm:

Er zijn twee typen van de ziekte, type A en type B, deze zijn gerelateerd aan sphingomyelinase deficiëntie. De vorm bij de Siamees lijkt op NPD-A bij de mens (Wenger et al. 1980). Type C, bij de mens ontstaat niet door sphingomyelinase deficiëntie. Deze vorm wordt ook bij katten gezien, in elk geval bij de Domestic Shorthair. Bij de mens is deze vorm heterozygoot met een acute, subacute en, zeldzaam, chronische expressie. Vroege expressie van symptomen leidt tot hogere sterfte (Brown et al. 1994, Lowenthal 1990).

Soort afwijking:

- Lysosomale stapelingsziekte

Ras:

- Siamees
- Huiskat (Lowenthal et al. 1990)

Overerving:

- Autosomaal recessief (Brown et al. 1994).

Bronnen:

- Brown D.E., Thrall M.A., Walkley S.U., Wenger D.A., Mitchell T.W., Smith M.O., Royals K.L., March P.A., Allison R.W., 1994. Feline Niemann-Pick Disease Type C. American Journal of Pathology, Vol. 144, No. 6.
- Lowenthal A.C., Cummings J.F., Wenger D.A., Thrall M.A., Wood P.A., Lahunta de, A., 1990. Feline sphingolipidosis resembling Niemann-Pick disease type C. Acta Neuropathol 81:189-197.
- Wenger D.A., Sattler M., Kudoh T., Snyder S.P., Kingston R.S., 1980. Niemann-Pick Disease: A Genetic Model in Siamese Cats. Science, New Series, Vol. 208, No. 4451 pp. 1471-1473.

5. Chediak-Hygashi-Syndrome (CHS)

Wat is Chediak-Hygashi-Syndrome:

- Verschillende immunodeficiënties
- Zeldzame aandoening
- Variabel albinisme

CHS is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door verschillende immunodeficiënties (tekort aan afweerstoffen), bloedingen, regelmatig bacteriële infecties, variabel albinisme en progressieve neurologische aandoeningen. Ook wordt de afwijking geassocieerd met lymfhe dat in de organen binnendringt (lymphoproliferatieve disorder).

Katten met CHS hebben ook fotofobie (lichtschuwheid) en langdurige nystagmus (oogtrillingen). Dit laatste is vergelijkbaar met de nystagmus bij de Siamees (Creel et al. 1982).

Fenotypische verschijningsvorm:

- Hyperpigmentatie
- Vertraagde stolling
- Verschillende neurologische problemen

Bij deze afwijking wordt er hyperpigmentatie gezien, milde bloedstolling, verhoogde gevoeligheid voor infecties en verschillende neurologische aandoeningen. Behandeling kan door een beenmergtransplantatie, maar de neurologische verschijnselen zullen blijven bestaan. De afwijking is lethaal (Creel et al. 1982).

Soort afwijking:

- Lysosomale stapelingsziekte

Ras:

- Pers (Kramer et al.1977)

Overerving:

- Autosomaal, recessief

Chediak-Hygashi Syndrome is een zeldzame autosomaal, recessieve afwijking (Creel et al. 1982, Kaplan et al. 2008).

Bronnen:

- Al-Sheyyab M., Daoud A.S., El-Shanti H., 2000. Chediak-Higashi Syndrome: A Report of Eight Cases From Three Families. *Indian Pediatrics* 37:69-75.
- Creel D., Collier L.L., Leventhal A.G., Conlee J.W., Prieur D.J., 1982. Abnormal Retinal Projections in cats with the Chediak-Higashi Syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Vol 23, no.6, pag. 798-801.
- Kaplan J., De Demenico I., McVey Ward D., 2008. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 15:22-29.
- Kramer J.W., Davis W.C., Prieur D.J., 1977. The Chediak-Higashi Syndrome of Cats. *Lab Invest.* 36(5):554-62
- Shiflett S.L., Kaplan J., McVey Ward D., 2002. Chediak-Higashi syndrome: A Rare Disorder of Lysosomes and Lysosome Related Organelles. *Pigment Cell Res* 15:251-257.

6. Amyloïdose

Wat is amyloïdose:

- Afwijking in eiwitstofwisseling
- Verlies van orgaan of celfuncties als gevolg van afzetting tussen organen
- AA-groep (99% van de gevallen)
- B-groep

Amyloïdose is de klinische naam voor een groep ziektebeelden die gekenmerkt worden door een afwijking in de eiwitstofwisseling. Hierdoor worden pathologisch gekristalliseerde varianten van cel- en bloedeiwit buiten de cellen (extracellulair) in weefsels afgezet. Amyloïdose is een karakteristieke, maar afwijkende, kristalvormige opbouw van een eiwit, welk eiwit daarna door het lichaam zelf niet meer afbreekbaar is (Beatty et al. 2002, Stichting OP Nederlandse Cat Fancy 2002).

Amyloïd bestaat uit een eiwitmassa en zure suikerverbindingen (glycosaminglycanen). De eiwitmassa 's zijn kriskras door elkaar gelegen fibrillen (vezels), de amyloïdfibrillen. Hiertussen in liggen andere eiwitten., die in afzettingen buiten de cellen worden aangetroffen. De ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door het verlies van orgaan- of celfuncties als gevolg van deze afzettingen (Gruys 1996).

De abnormale afzetting van lichaamseigen eiwit in de onoplosbare vorm amyloïd kan in lever, nier, milt, maag, hersenen, bijniere, schildklier voorkomen en kan uit wel vijftien verschillende eiwitten bestaan. Er treedt een verstoring op op de plaats waar het eiwit zich nestelt (Stichting OP Nederlandse Cat Fancy 2002).

Er zijn verschillende typen amyloïd(en): het AA- en het B- type (de laatste wordt bij de mens gezien). Bij de kat met nier- en leveramyloïdose gaat het in 99,9% van de gevallen om het AA-amyloïd. Bij de kat is daarnaast in de eilandjes van Langerhans amyloïd met een IAPP ("islet amyloïd polypeptide") bekend (Gruys 1996). Yano et al. (1981) vonden bij 20% van 31 katten met diabetes mellitus amyloïd in de pancreas eilandjes. Katten met diabetes hadden significant meer amyloïd in hun eilandjes dan de anderen katten. Dit suggereert dat diabetes en amyloïdose in de eilandjes van Langerhans met elkaar in verband staan.

Fenotypische verschijningsvorm:

- Scheuring leverkapsel
- Inwendige bloedingen
- Nierfalen
- Symptomen openbaren zich rond 4^e levensjaar
- Gewichtsverlies
- Uitdroging
- Lusteloosheid
- Dorre, droge vacht
- Veel drinken
- Veel plassen
- Braken
- Afwijking vooral bij katers gezien

De Siamees en Oriëntaalse katten hebben een vorm die de lever aantast. De dieren sterven dikwijls plotseling door scheuring van het leverkapsel en inwendige bloedingen. De ziekte kan zich op jonge leeftijd en zonder duidelijke aanleiding openbaren.

Bij de Abessijn is nieramyloidose bekend. Ook deze vorm heeft de dood tot gevolg, maar er doen zich vage verschijnselen van nierfalen voor, zodat de dood iets minder plotseling komt. Onderzoek heeft aangetoond dat het bij de Siamees om een andere variant van het AA-eitwit gaat dan bij de Abessijn.

Omgevingsfactoren lijken een rol te spelen in de ontwikkeling van amyloidose, zoals stress, infecties, ontstekingen. Het lichaam reageert hierop door veel eiwitten aan te maken, om bijvoorbeeld de infectie te bestrijden. Hierbij kunnen dan afwijkende eiwitten ontstaan. In de lever wordt als eerste reactie op een ontsteking de voorloper van amyloid A, serum-amyloid A (SAA) gevormd. De mogelijkheid bestaat dat dit eiwit ook als eerste in de nieren kan worden aangemaakt. Er zijn echter verschillende voorloper cellen dan amyloidose.

De symptomen voor amyloidose openbaren zich voor het eerst op latere leeftijd, gemiddeld op 4 jaar. Daarbij wordt het vooral bij katers gezien.

De eerste symptomen bij nieramyloidose is een kwakkelende gezondheid. De nier verliest zijn functie en kan afvalstoffen niet meer uitscheiden. Het ziektebeeld is als volgt: gewichtsverlies, uitdroging, lusteloosheid, dorre, droge vacht, veel drinken, veel plassen en braken. De nieren zijn verkleind en er wordt eiwit aangetroffen in de urine. In het bloed worden verhoogde ureum- en creatinine waarden gezien.

Bij leveramyloidose wordt de ziekte pas in het laatste stadium opgemerkt, de aantasting van lever verloopt zonder verschijnselen. De dieren sterven vaak door een bloeding in de buikholte vanuit de lever.

Er bestaan ook milde of subklinische gevallen. Er vindt dan wel amyloidafzetting plaats, maar er worden geen symptomen gezien. Dit is uitzonderlijk. Bij deze vorm kan diabetes mellitus ontstaan

(Stichting OP Nederlandse Cat Fancy 2002).

Soort afwijking:

- Eiwitstofwisselingsziekte

Ras:

- Abessijn (nier)
- Siamees (lever)
- Oosters Korthaar
- Ocicat
- Egyptisch Mau
- Somali

Verhoogd risico, maar nog niet gezien bij:

- Balinees
- Oosters langhaar (Javanees of Mandarin)

Overerving:

- Familiaire nieramyloidose (Abessijn)
- Nog niet veel bekend

Amyloidose komt niet vaak bij katten voor. De wijze van overerving is nog niet vastgesteld, maar het lijkt er wel op dat erfelijkheid een rol speelt. De nieramyloidose bij de Abessijn is zeker familiair. De leveramyloidose bij de Siamees lijkt recessief te zijn. Bij de tabby-point Siamezen is naast leveramyloidose ook nieramyloidose gezien. Dit door de kruising in het verleden: Siamees x Abessijn

Gesuggereerd wordt dat verschillende rassen verschillende genen voor de voorloper van amyloidose hebben. Het is onbekend of er sprake is van één of meer genen en ook niet of het om een dominante of recessieve overerving zou gaan (Beatty et al. 2002, Stichting OP Nederlandse Cat Fancy 2002).

Er lijken meer factoren mee te spelen, want niet alle katten met een mutatie op het betreffende gen, hebben de ziekte (Gröne, FelCan kattendag 2008).

Er lijken drie genen of genclusters betrokken te zijn bij de ziekte (van Rossum et al. 2004):

Bronnen:

- Beatty J.A., Barrs V.R. Martin P.A., Nicoll R.G., France M.P., Foster S.F., Lamb, W.A., Malik R., 2002. Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *Journal of Small Animal Practice* 43, 355–363
- Gröne A. 2008. FelCan Kattendag Faculteit Diergeneeskunde.
- Gruys E., 1996. Amyloidose. Infofolder Stichting Felissana
- Stichting OP Nederlandse Cat Fancy 2002. Plan van Aanpak schadelijke erfelijke kenmerken bij raskatten. www.overlegplatform.nl
- Uemichi T., Liepnieks J.J., Yamada T., Gertz M.A., Bang N., Benson M.D., 1996. A frame shift mutation in the fibrinogen A alpha chain gene in a kindred with renal amyloidosis. *Blood*, Vol 87, No 10 (May 15). pp 4197-4203
- Van Rossum M., van Asten F.J.A.M., Rofina J.A., Benson M.D., Gruys E., 2004. Analysis of cDNA sequences of feline SAAs. *Amyloid Volume 11, Issue 1 Pages 38-43.*
- Van der Linde-Sipman J.S., Niewold T.A., Tooten P.C.J., de Neijs-Backer M., Gruys E., 1997. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 56 1-10
- Yano B. L., Hayden D. W., Johnson K. H., 1981. Feline insular amyloid: association with diabetes mellitus. *Veterinary Pathology*, Vol 18, Issue 5 621-627.