

NIEUWSBRIEF

CLAM info



Met grote dank aan Dr. Valérie Bavegems, dierenarts cardiologie.

Quick Summary

Cardiac Laminopathy (CLAM) is a fatal heritable condition that results in dilated cardiomyopathy and sudden death in young adult Nova Scotia Duck Tolling Retrievers

Cardiale Laminopathie bij Tollers: wat weten we (niet)?

Recent is een nieuwe DNA test beschikbaar voor de Nova Scotia Duck Tolling Retriever, namelijk "Cardiale LAMinopathie" of "CLAM". Op de website van UC Davis staat te lezen dat CLAM een fatale erfelijke aandoening is die leidt tot gedilateerde cardiomyopathie en plotse sterfte bij jong volwassen Nova Scotia Duck Tolling Retrievers (meestal voor 1,5 jaar leeftijd).

Maar wat is CLAM? Gedilateerde cardiomyopathie? Waarom die plotse sterfte?

Op dit moment is het onderzoek naar CLAM bij de Toller nog niet gepubliceerd, maar de genetische variant die deze ziekte veroorzaakt is onlangs ontdekt door Dr. Bannasch (UC Davis, School of Veterinary Medicine) en zij heeft deze bevinding met de VGL gedeeld vóór publicatie, zodat de genetische test sneller aangeboden kon worden. Wel zijn in de humane geneeskunde tal van studies te vinden die dicht aanleunen bij wat er bij de Toller gevonden is en de gevolgen hiervan. Deze samenvatting is dan ook gebaseerd op de beperkte informatie op de website van UC Davis en studies uit de humane en diergeneeskunde.

Laminopathieën zijn zeldzame erfelijke aandoeningen die veroorzaakt worden door mutaties in genen die coderen voor eiwitten van het kernlamina, een structuur in de celkern. In de humane geneeskunde zijn ongeveer 500 LMNA-genmutaties bekend, die 4 groepen aandoeningen veroorzaken: 1/ hart- en skelet myopathieën, 2/ lipodystrofie, 3/ perifere neuropathie, en 4/ vroegtijdige verouderingssyndromen. Cardiale LAMinopathie of "CLAM" wordt veroorzaakt door een mutatie in het "lamin A/C" gen (LMNA). Het cardiale fenotype van laminopathieën wordt gekenmerkt door geleidingsstoornissen, ritmestoornissen en gedilateerde cardiomyopathie (DCM). In de hartspeer wordt meestal een belangrijke fibrose teruggevonden, vergelijkbaar met "littekenweefsel". Vermoedelijk is deze fibrose grotendeels verantwoordelijk voor het ontstaan zowel van mechanische als elektrische dysfunctie, wat aanleiding geeft tot symptomen. Mutaties in het LMNA-gen zijn verantwoordelijk voor ongeveer 6-8% van alle DCM gevallen en 33% van de DCM gevallen in combinatie met geleidingsstoornissen bij de mens.

Extra Nieuwsbrief december '22

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland

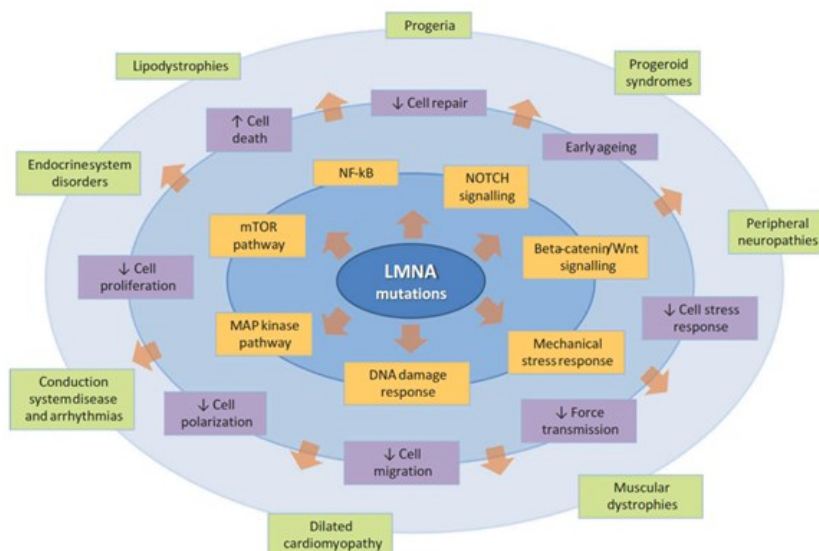


Figure 1. Pathophysiological overview of human laminopathies. The figure shows the complexity of pathophysiological mechanisms that, from mutations in the LMNA gene, finally lead to a broad spectrum of possible clinical phenotypes, including but not limited to heart disease. In particular, genotype-to-phenotype transition is divided into three levels represented by concentric lines: the internal one (molecular level) represents molecular pathways more commonly involved in LMNA gene mutations; the intermediate one (cellular level) summarizes the subsequent alterations of cell functions; the external one (phenotypic level) shows the main clinical syndromes associated to LMNA gene mutations, with a wide spectrum of possible overlapping phenotypes.

(Uit: G. Peretto et al. (2018) Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease, *Nucleus*, 9:1.)

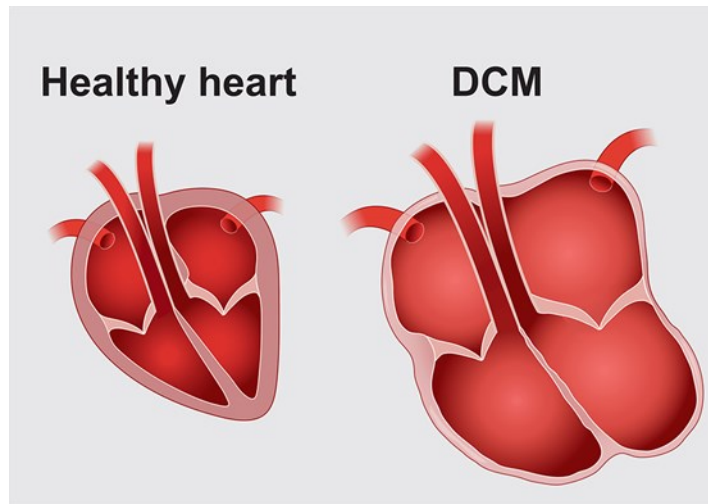
LMNA-mutaties omvatten een breed spectrum van klinische verschijnselen, waarbij elektrische en mechanische veranderingen van de hartspiercellen betrokken zijn, zowel bij de mens als bij de Toller.

Een eerste probleem is “gedilateerde cardiomyopathie” of DCM. DCM is een hartspierziekte waarbij de pompfunctie van het hart (en met name de linker en/of rechter kamer) afneemt, waardoor minder bloed rondgepompt wordt naar het lichaam (vanuit de linker kamer) en/of naar de longen (vanuit de rechter kamer). Doordat minder bloed weggepompt wordt, blijft meer bloed achter in de kamers, en gaan deze uitzetten = dilateren. De kamers worden dus steeds groter en de wand steeds dunner, terwijl ook de pompfunctie steeds verder afneemt. Uiteindelijk gaan ook de linker en/of rechter boezem uitzetten, wat resulteert in hartfalen met vocht in de longen (longoedeem) of vocht in de buik of vrij in de borstholte.

Dit leidt tot snellere vermoeidheid, soms flauwvallen bij inspanning, en moeilijke en/of snelle ademhaling. Dit kan uiteindelijk leiden tot sterfte. DCM kan ondersteund worden met medicatie, waarbij de progressie en symptomen vertraagd worden, maar kan niet genezen worden.

Extra Nieuwsbrief december '22

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland

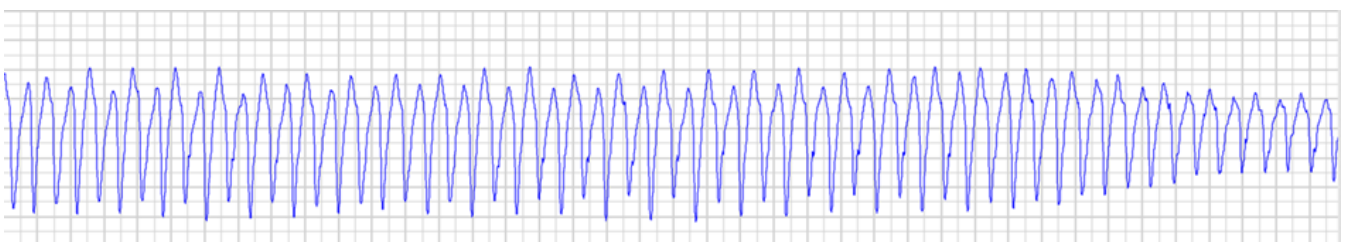


Een tweede probleem is het optreden van ritme- en/of geleidingsstoornissen. Deze kunnen -althans in de humane geneeskunde- heel divers zijn. Dat kan gaan van een veel te trage hartslag (de zogenaamde “hartblokken”), extra slagen (extrasystolen) vanuit de boezems of kamers, tot levensbedreigende ritmestoornissen waarbij het risico op plotse sterfte erg groot is. Het is voorlopig niet geweten om welk type ritmestoornissen het bij de Toller exact gaat gezien er nog geen officiële publicatie is. Gezien het echter om dezelfde mutatie gaat, wordt verwacht dat ook bij Tollers verschillende types ritmestoornissen kunnen voorkomen.

Ook bij een aantal andere rassen zoals jonge Duitse herders, Engelse springer spaniëls, Rhodesian ridgebacks en Leonbergers zijn ventriculaire ritmestoornissen zonder bekende onderliggende structurele oorzaak beschreven, die plotse dood tot gevolg kunnen hebben. Het gaat bij deze rassen echter om een ander type mutatie.



Intermitterende extrasystolen (extra slagen) vanuit de linker kamer.



Levensbedreigende ventriculaire tachycardie vanuit de kamer.

Extra Nieuwsbrief december '22

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland



In de humane geneeskunde kan het plaatsen van bepaalde types pacemakers een oplossing zijn om deze ritmestoornissen (te proberen) op te vangen. Dit type pacemaker is echter niet beschikbaar voor honden, waardoor er dus helaas geen behandeling mogelijk is voor Tollers met deze aandoening. Zij zullen dus meestal voor 1 tot 1,5 jaar leeftijd sterven aan deze aandoening.

In de humane geneeskunde kent cardiale laminopathie een autosomaal dominante overerving. Leeftijdsgelateerde penetrantie is beschreven bij de mens, waarbij symptomen pas optreden op de leeftijd van 30-40 jaar. Er is bij de mens dus slechts één kopie van het gen nodig om het ziektebeeld tot uiting te brengen. Dit is gelukkig niet zo bij de Toller, waar CLAM een autosomaal recessieve overerving kent en er dus twee kopieën nodig zijn om de ziekte tot uiting te brengen.

Er zijn twee allelen: N = Normaal, CLAM = Cardiale Laminopathie

De DNA test voor CLAM kent drie mogelijke resultaten:

- Honden met genotype N/N hebben naar verwachting geen cardiale laminopathie. Zij kunnen deze CLAM-variant niet doorgeven aan hun nakomelingen.
- Honden met genotype N/CLAM zijn drager van cardiale laminopathie. Zij zullen deze CLAM-variant aan 50% van hun nakomelingen doorgeven. Paringen tussen twee dragers van CLAM kunnen statistisch gezien 25% van de pups met cardiale laminopathie voortbrengen.
- Honden met het genotype CLAM/CLAM zijn homozygoot voor de CLAM-variant en krijgen cardiale laminopathie, wat een fatale aandoening is.

Het is dus erg belangrijk om homozygote dragers CLAM/CLAM te vermijden, aangezien deze dieren cardiale laminopathie zullen ontwikkelen en hieraan zullen overlijden.

Verklarende woordenlijst:

- *Autosomaal: het betrokken gen ligt op één van de autosomale (niet-geslachtsgebonden) chromosomen*
- *Cardiomyopathie: hartspierziekte*
- *Fenotype: waarneembare eigenschap, wat je "ziet"*
- *Genotype: erfelijke eigenschap*
- *Kernlamina: een dicht vezelachtig netwerk dat voorkomt in de celkern van dierlijke cellen*
- *Lipodystrofie: stoornis in het onderhuids vetweefsel*
- *Myopathie: spierziekte*
- *Neuropathie: zenuwziekte*
- *Penetrantie: de mate waarin een effect van een bepaald gen tot uiting komt*

Extra Nieuwsbrief december '22

Nova Scotia Duck Tolling Retriever Club Nederland



Referenties:

- Brugada-Terradellas C, Hellemans A, Brugada P, Smets P (2021). Sudden cardiac death: A comparative review of humans, dogs and cats. *The Veterinary Journal* 274, 105696. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105696>
- Crasto S, My I and Di Pasquale E (2020). The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Front. Physiol.* 11:761. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00761>
- Forleo C, Carmosino M, Resta N, Rampazzo A, Valecche R, Sorrentino S, et al. (2015). Clinical and Functional Characterization of a Novel Mutation in Lamin A/C Gene in a Multigenerational Family with Arrhythmogenic Cardiac Laminopathy. *PLoS ONE* 10(4): e0121723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121723>
- Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al (2014). Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace*. 16: 563–571 <https://doi.org/10.1093/europace/eut291>
- Holmström, M., Kivistö, S., Heliö, T. et al (2011). Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 30. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-30>
- Peretto G, Sala S, Benedetti S, Di Resta C, Gigli L, Ferrar M, Della Bella P (2018). Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease, *Nucleus*, 9:1, 380-391, <https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1489195>
- Website UC Davis – Veterinary medicine: <https://vgl.ucdavis.edu/test/clam-nsdtr>

Dr. Valérie Bavegems, dierenarts cardiologie

Wij danken Dr. Valérie Bavegems dat zij, op verzoek van de NSDTRCN, in deze materie heeft willen duiken om zo meer duidelijkheid omtrent CLAM te krijgen.

Note: zodra de officiële publicatie van Dr. Danika Bannasch (UC Davis, School of Veterinary Medicine) openbaar is zal bovenstaande tekst (indien nodig) worden aangepast c.q. worden aangevuld met de dan gepubliceerde informatie.