

## **Amyloidose**

Anneke Leipoldt

Inst. Voor evolutionaire en Ecologische wetenschappen, Afdeling evolutiebiologie  
(December 2000)

### **Inleiding**

Dat amyloidose voor problemen kan zorgen, is al redelijk lange tijd bekend. Maar de belangstelling was nooit zo groot totdat eind 1996 een veelgebruikte (Abessijnse) dekkater aan Amyloidose overleed. In overleg met de deskundige op dit gebied Prof. Gruys distribueerde de stichting Felissana testsetjes waarmee eventueel aanwezig eiwit in de urine kon worden aangetoond, vooral met het idee de nakomelingen van die kater gedurende de rest van hun leven te volgen. Het idee was 3-maandelijks de urine op eiwit te onderzoeken.

Nu, 3 jaar later is het project gestopt omdat de deelnemers geleidelijk allen afhaakten. Vervolgens zijn er wel andere initiatieven ontplooid.

Een doctoraal student, Maud van der Stadt, inventariseerde begeleid door Prof. Gruys de pathologie-gevallen in de periode 1987-1997 waarbij ze alle katten probeerde op te sporen die een of andere vorm van Amyloidose hadden.

Dit resulteerde in een flinke scriptie en een korte publicatie (Gruys, E.M. van der Stadt, J.J. Blok, P.C.J. Tooten & J.S. van der Linde-Sipman. 1997. feline Amyloidosis feline Practice-suppl.

1999). Het OP (Overleg platform van de Nederlandse Cat-fancy) diende tevergeefs een subsidieaanvraag in bij het ministerie van LNV voor onderzoek naar Amyloidose. Ondergetekende inventariseerde het lot van nakomelingen van de genoemde kater en begon met een promotieonderzoek naar de populatiegenetica van erfelijke ziektes bij de kat in het algemeen.

Voor het inmiddels uitgegeven boek van het O.P. "mooi en gezond" leverde ik een bijdrage over de onderwerpen PRA en Amyloidose, met co-auteur Harry Blok aangezien de pedigree dataset waarvan ik uitging door hem was opgebouwd.

### **Amyloidose, een inventarisatie**

Wat is Amyloidose ?

Amyloidose is een verzamelnaam voor een groep van ziektes die zich allen kenmerken door de vorming en abnormale extracellulaire afzetting van een amorfe eosinofiele (=vettige, waterafstotende) stof. Organen die getroffen worden zijn vaak vergroot, bleek, met aan de oppervlakte een wasachtige structuur. Een beschrijving van Amyloid en de geschiedenis van de kennis over deze substantie komt uit het histologieboek van Bancroft & Stevens. Al in 1854 werd de kleuring met jodium ontdekt door Virchow. Stijfsel kleurt dan blauw, cellulose kleurt paars. Hoewel de kleuringreactie van Amyloid met jodium meer op die van cellulose dan op die van stijfsel leek maar in die tijd was het zo ondenkbaar dat dierlijk weefsel iets zou bevatten dat op het plantaardige cellulose leek dat de benaming Amyloid, stijfselachtig, werd gekozen. (Stijfsel =Amydon in het Frans, Grieks: Amylon, Latijn: Amylum)

Inmiddels is duidelijk, dat Amyloid grotendeels uit eiwit bestaat maar ongeveer 1% bestaat uit mucopolysaccharide dat verantwoordelijk is voor de kleuringreactie. De driedimensionale structuur, de zgn. betavouwblad structuur werd beschreven in 1968 door Eones & Jenner. Een hele specifieke kleuring van Amyloid is die met "Congo Rood". Deze kleuring werd in 1922 geïntroduceerd.

### **Classificatie**

In 1953 stelde ene Reimann de onderverdeling in primair en secundair voor. Primair zou spontaan ontstaan, zonder een ziekte of ontsteking die aanleiding zou kunnen geven om het eiwit te vormen dat als Amyloid neer kan slaan. Bij primaire amyloidose werd vaak weefsel aangetast van mesodermale oorsprong zoals spieren, hart, huid en tong. Betrokkenheid van milt, lever en nieren is minder algemeen bij dit type. Secundaire Amyloidose werd geassocieerd met een chronische ontstekingsziekte zoals TBC. De distributie is typisch naar de nieren, lever, milt en bijnieren.

De moderne indeling is echter naar het type eiwit dat de precursor (=voorloper) is voor het amyloid. Amyloid bestaat grotendeels uit lichaamseigen eiwit met speciale drie dimensionale structuur (betavouwblad structuur). Dit afgezette eiwit is niet voor elk type amyloid hetzelfde.

Er is altijd sprake geweest van een serum precursor eiwit, een eiwit dat gevormd wordt voor de verdediging van het lichaam tegen infecties. Door de Beta-vouwblad structuur is het eiwit onoplosbaar geworden, normaliter worden deze eiwitten door het lichaam ook weer afgebroken. De plaats waar het amyloid afgezet wordt is niet altijd het zelfde. In allerhande organen kan amyloid worden afgezet maar ook elders in het lichaam, b.v. in de gewrichten. Amyloidose komt bij meerdere diersoorten voor, niet alleen bij zoogdieren maar in elk geval ook bij vogels. De ziekte van Alzheimer wordt veroorzaakt door amyloid afzettingen in de hersenen. Ondanks uitvoerige studie zijn er nog veel open vragen betreffende de wijze van ontstaan van amyloid afzettingen (pathenogenese) terwijl ook medisch ingrijpen niet altijd even goed mogelijk is.

### **Amyloidose bij de abessijn/somali en bij de oosterlingen**

Opmerkelijk is, dat bij de "aby" raskatten (abessijn en somali), als er een geval van amyloidose blijkt te zijn dat het dikwijls een afzetting in de nieren betreft, hoewel andere organen soms ook zijn aangedaan. Tevens blijkt dat de amyloid afzetting in de nieren vaak ook nog heel plaatselijk is, in het niermerg. Het type eiwit dat is afgezet blijkt serum amyloid A te zijn (SAA). Bij oosterse katten is vaak de lever aangedaan. Ook dan is het het serum amyloid A dat is neergeslagen (of Amyloid van het AA type is kan bepaald worden door te testen met antiserum dat specifiek reageert met Amyloid A). SAA wordt geassocieerd met chronische ontstekingen.

De lever is de plek waar SAA normaliter wordt aangemaakt. Het is natuurlijk mogelijk, dat de cellen in de nieren ook over kunnen gaan tot de aanmaak van SAA aangezien genetische informatie altijd aanwezig is in elke lichaamscel. Bij mensen wordt SAA vaak aangetroffen in associatie met chronische ontstekingen. Afzettingen worden dan gevonden in lever, milt, nieren, bijnieren, schildklier en pancreas. Ook bij katten kunnen in alle organen afzettingen worden aangetroffen.

Bij Siamese katten wordt vaak vooral de lever getroffen en is de doodsoorzaak vaak een verbloeding vanuit de lever. Mogelijk zal in feite ook bij Oosterse katten het Amyloid ook vaak neerslaan in de nieren en kan het ogenschijnlijke verschil verklaard worden doordat bij nierproblemen bij Abessijnen er tegenwoordig vaak onmiddellijk aan wordt gedacht dat het wel eens Amyloidose zou kunnen zijn terwijl dit mogelijk bij Oosterse katten (nog) niet zo gauw gebeurt. Echter, uiteraard komt niet elk nierfalen door Amyloidose!!

Amyloidose kan pas worden vastgesteld na sectie of na onderzoek van een biopt, waarbij een negatieve uitslag van een biopt amyloidose niet uitsluit.

### **Erfelijke aanleg**

Over de erfelijkheid van amyloidose is het laatste woord nog niet gezegd.

Dat amyloidose bij de Abessijn een erfelijke component heeft, is al waarschijnlijk gemaakt door DiBartola (1986) die liet zien dat Amyloidose bij de Abessijn familiair voorkomt. DiBartola kon toen echter geen conclusies trekken over de wijze van vererving.

Het erfelijk zijn van Amyloidose wordt in het algemeen niet in twijfel getrokken maar omdat er geen zekerheid is over de wijze van vererving is het moeilijk om beslisregels op te stellen hoe te handelen met familieleden van amyloidose slachtoffers.

DiBartola heeft wel eens het vermoeden uitgesproken dat deze vorm van amyloidose dominant overerft maar de aanwijzingen daartoe zijn niet sterk

Als alleen naar verwante lijdens wordt gekeken lijkt de vererving soms dominant omdat meerdere generaties op rij aangedaan kunnen zijn, maar er zijn ook veel gevallen waarbij de aandoening generaties lijkt over te slaan. Tevens blijkt dat lijdens soms heel veel (half)broers en zussen hebben of heel veel nakomelingen die ogenschijnlijk gezond zijn terwijl de enkelvoudige dominante overerving 50% van de nakomelingen van een lijder de aanleg tot de aandoening erven. Er is ooit melding gemaakt van een half abessijn /halve pers die overleden zou zijn aan nieramyloidose.

Het voorkomen van "bastardjes" met deze aandoening zou een aanwijzing kunnen zijn dat er sprake van een dominant gen is maar uiteraard is een eventueel gen niet perse beperkt tot maar een ras. Ook de verdeling van slachtoffers onder de nazaten van de in de inleiding genoemde dekkater wijst niet bepaald eenduidig naar dominante overerving, wat overigens helemaal niet bewijst dat het in feite toch niet dominant zou zijn. De begrippen variabele expressie en incomplete penetrantie komen er dan bij als "argument".

Variabele expressie betekend, dat de manier waarop een erfelijke factor naar buiten toe zichtbaar wordt in het fenotype niet elke keer gelijk is maar zichtbaar kan variëren. Als voorbeeld kunt U denken aan PKD waar tegenwoordig vrij veel aandacht voor is.

Het aantal cystes en de grootte van de cystes hangen niet alleen af van de leeftijd van de kat, dat kan van dier tot dier verschillen.

Incomplete penetrantie is een ander begrip. Het betekent, dat hoewel de erfelijke factor aanwezig is het bijbehorende fenotype soms helemaal niet wordt vertoond.

Een mooi voorbeeld is de doofheid die gekoppeld is aan het W gen (leukistisch doof). Lang niet elke witte kat is doof. Voor witheid is de penetrantie van het W -gen compleet, voor doofheid incompleet. Veel meer over deze interessante materie wil ik nu niet zeggen, het verhaal wordt toch al lang genoeg!

Eigenlijk is het zeker dat er een of andere basis moet zijn en dat de vererving niet geslachtsgebonden is. Voor oosterse katten geldt, dat er naar de erfelijkheid van amyloidose nog veel minder onderzoek is gedaan met vooral veel minder getallenmateriaal. Echter ook bij deze groep lijken duidelijke familiebanden te bestaan tussen lijders (M. van der Stadt, 1999, van der Linde-Sipman, 1997). Veel rapportage over amyloidose bij Siamezen zijn echter meer case studies dan studies over meerdere dieren.

Bij de mens zijn meerdere vormen van amyloidose bekend waarvan Middellandse Zeekoorts de bekendste is. Middellandse Zeekoorts komt bij een paar bevolkingsgroepen voor en vererft in regel recessief hoewel er een familie is gerapporteerd waarbij de aandoening via dominante overerving werd overgedragen.

De ziekte die bij het hondenras Shar-Pei voorkomt lijkt op Middellandse Zeekoorts en vererft recessief. Er worden ook (menselijke) families in de literatuur genoemd waarbij nier- of leveramyloidose familiaar voorkomt en waarbij de vererving ook nog dominant lijkt te zijn. Gezien de associatie met chronische ontstekingen zullen omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij het tot uiting komen van een mogelijke erfelijke aanleg.

Deze randvoorwaarde maakt de zaak nog gecompliceerder, temeer daar lang niet bij alle dieren makkelijk een ontsteking of infectie is aan te wijzen als mogelijke "trigger" (Gruys 1999). Bij de Abessijn komt het "gingivitus", tandvleesontsteking nogal eens voor maar dit probleem is m.i. niet rasgebonden.

Duidelijk is eigenlijk slechts, dat het een ingewikkelde zaak is en dat er feitelijk meer informatie nodig is dan nu beschikbaar is om een juiste conclusie te trekken.

Momenteel loopt er een wereldwijde enquête (red. dit artikel stamt uit 1999) onder Abessijnen / Somali fokkers om in kaart te brengen onder wat voor omstandigheden de dieren gehouden worden, aan wat voor ziektes ze geleden hebben en wat voor doodsoorzaken er bekend zijn.

De reacties die gekomen zijn, zijn gunstig maar het zijn er nog veel te weinig om nu al conclusies te trekken.

### **Een opsporingstechniek?**

Een vervelend aspect van amyloidose is, dat het moeilijk op te sporen is bij dieren die in leven zijn. Er is hier ook een beetje hoop, zie het artikel van Piirsalu en anderen (1994).

De samenvatting geef ik eerst origineel in het engels.

"Oriental cats are subjected to familial amyloidosis which primarily involves the liver. Scintigraphic imaging using <sup>113m</sup>In serum amyloid P component (SAP) was performed in 23 cats at varying risks of amyloidosis. Scans showed marked tracer accumulation in the liver in 16 of the cats. Histological confirmation of amyloidosis was obtained in all 6 cats that underwent biopsy. Abnormal hepatic uptake correlated with rapid clearance of tracer from the blood. This non-invasive test has potential value as a screening procedure for the detection of amyloidosis".

Waar het op neerkomt, is dat met een radioactief gemerkte component de eventuele accumulatie van amyloid in de lever kan worden gezien. Hiervoor werden "verdachte" katten gebruikt.

Bij de katten waarop later sectie werd gedaan en waarbij op de gebruikelijke wijze amyloid werd vastgesteld correleerde dit met de geobserveerde opname van de tracer uit het bloed.

### **Moleculaire biologie**

Enkele keren is uitgezocht, wat de aminozuurvolgorde van het neergeslagen (AA) amyloid is bij Abessijnen, Siamezen en een enkele "huiskat". Opmerkelijk is, dat het aangetroffen amyloid bij de Siamees een andere aminozuurvolgorde heeft dan bij de Abessijn.

Bij beiden verschillen de aminozuurvolgorden bovendien van die, zoals aangetroffen bij kortharige niet-raskatten.

In de genetische aanleg van deze dieren zit dus in elk geval een verschil in de vorming van SAA. Of hiermee de erfelijke basis voor het ontstaan van amyloidose is gevonden is echter niet zeker. Met behulp van moderne biotechnologie zal uiteindelijk wel een DNA-test worden ontwikkeld. Het is wel zoeken naar een speld in een hooiberg.

De techniek die bekend staat als "PCR" maakt het echter mogelijk om, zoals dan ergens zo mooi gezegd werd, een hooiberg van naalden aan te maken.

Voor DNA onderzoek is uiteraard DNA nodig. U kunt dit o.a. doen door EDTA bloed op te sturen naar Universiteitskliniek Gen. voor Gez. Dieren, t.n.v. M.w. Kwant, postbus 80154, 3509 TD Utrecht. Vermeld dan wel de relevante gegevens van het dier en stuur een stamboomkopie mee.

### **Levensverwachting**

DiBartola (1986) meldde dat de gemiddeld bereikte leeftijd waarop dieren stierven of ge-euthanaseert werden als gevolg van nieramyloidose van de door hem onderzochte Abessijnen 3.25 was.

Maar hij meldde ook, dat er aangedane dieren waren die meer dan 10 jaar geleefd hadden.

Vander Linde-Sipman (1996) beschreven een groep van 2176 katten die voor sectie waren aangeboden. Hiervan behoorden 194 dieren tot de rassen Siamees of Oosters korthaar; er waren 40 Abessijnen. Van de Oosterse/Siamese dieren waren er 11 met gegeneraliseerde amyloidose, 1 dier had een geschiedenis van nierfalen veroorzaakt door amyloidose.

De leeftijd die deze dieren bereikt hadden varieerde van 3 maanden tot 7 jaar.

Van de 40 Abessijnen werd bij 2 dieren amyloid uitsluitend in de nieren gevonden; deze dieren waren 4 en 5 jaar oud (E. Gruys 1997). Volgens een publicatie van de ACCA (Abys. Cat Club of Amerika) uit 1994 wordt amyloidose vaak ontwikkeld door dieren tussen de 1 en 5 jaar oud en is alleen bij sommige dieren de vorm zo mild, dat de kat desondanks vrij lang kan doorleven.

Uit gegevens waar wij inzage in hebben blijkt, dat de verdeling van de bereikte leeftijden een heel ruime spreiding heeft.

### **Waarneembaarheid**

Amyloidose kan pas met zekerheid worden vastgesteld na sectie of eventueel door middel van een biopsie waarbij amyloidafzettingen door histologische kleuringstechnieken worden aangetoond.

Een nierbiopsie geeft echter vaak geen uitstel omdat nieramyloidose bij Aby's vaak in het niermerg, dus in de kern van de nier zit. Het klinische beeld is het verlies van orgaan- of celfuncties ten gevolge van deze afzettingen. Bovendien kan amyloid afgezet zijn zonder dat symptomen worden waargenomen; men heeft dan te maken met milde of sub-klinische gevallen. Nierproblemen kunnen blijken uit veel drinken, veel plassen, eiwit in de urine, slechte adem en uit te hoge waarden van afvalstoffen in het bloed (ureum en creatinine).

Voorts is er vaak sprake van gewichtsverlies en een slechte vachtconditie.

Bij amyloid afzetting in de lever, wordt de lever bros en sterven de dieren vaak aan een verbloeding in de buikholte vanuit de lever.

### **Frequentie**

Amyloidose komt niet zo heel vaak voor. Dit blijkt o.a. uit de publicatie van Gruys, 1999. Het probleem is uiteraard, dat amyloidose pas herkend kan worden door pathologisch onderzoek. Hoeveel dieren sterven met amyloidafzettingen in hun lichaam of hoeveel dieren sterven als gevolg van amyloidose is moeilijk vast te stellen.

Het aantal bekende gevallen van amyloidose bij de Abessijn /Somali /lijkt niet zo groot.

Probleem is wel, dat sommige dieren die aan amyloidose stierven een grote invloed op het ras hadden qua aantallen nu nog levende nazaten.

Van Oosterse katten kan ik nog moeilijker "iets" verstandig zeggen over de mate van voorkomen. Bij pathologie is maar een handjevol gevallen bekend, in de wandelgangen hoor ik regelmatig dat iemands Oosterse kat aan Amyloidose is bezweken.

Ook voor Aby's geldt dat de schatting van pathologie wel heel erg aan de lage kant lijkt. Uiteraard kan echter in een wetenschappelijke publicatie alleen van harde feiten worden uitgegaan en niet van speculaties.

### **Onderzoek**

Hoewel PKD op het moment meer in de mode lijkt te zijn dan amyloidose wordt er nog steeds onderzoek naar de oorzaak en de mogelijke erfelijkheid van amyloidose gedaan.

Als er een kat overlijdt en u vermoedt de mogelijkheid van amyloidose is het het beste om ALLE organen (of de hele kat) op te sturen naar het Veterinair Pathologisch Centrum

### **Februari 2014 naschrift van Mischa Verhoef**

In februari 2014 heb ik contact gezocht met het Veterinair Pathologisch Diagnostisch Centrum om te controleren of onze gegevens in dit artikel nog actueel zijn.

Prof. E Gruys, de nederlandse specialist op het gebied van Amyloidose is inmiddels met pensioen, evenals de schrijfster van dit artikel. Momenteel is er geen lopend onderzoek naar (de vererving van) Amyloidose. Natuurlijk betekend dit niet dat werk uit het verleden verloren is gegaan, alle gegevens worden zorgvuldig bewaard. En nieuwe gegevens kunnen nog steeds worden toegevoegd zodat wanneer er weer budget en menskracht is deze gegevens kunnen worden verwerkt. Het blijft dus nog steeds belangrijk de doodsoorzaak van een 'verdachte' kat te controleren, voeg de stamboom erbij en vermeld dat de uitkomsten toegevoegd dienen te worden aan het onderzoek naar Amyloidose. Vraag ook zelf altijd om een kopie van het sectierapport, zodat we zeker weten dat er geen gegevens verloren gaan.

### **Amyloidose bijlage van prof. E Gruys**

Informatie verkregen via H. Blok ( Stichting Felissana )  
Aan ABY 2000, 07-12-2000.

In verband met de verleende subsidie ten behoeve van het onderzoek naar amyloidose bij raskatten zoals de Abessijn en Siamees, wil ik gaarne enige vorderingen melden. Elke beetjes steun helpen en juist door het positieve gebaar van de kattenverenigingen SAN en ABY-2000, en daarna van Felissana, hebben we studenten kunnen krijgen om hun onderzoekstage van drie maanden aan het amyloidose-onderzoek te wijden.

De amyloidose bij de raskatten, die zich meestal op relatief jonge leeftijd openbaart betreft het chemische AA-type dat gerelateerd is aan het acute fase serumeiwit, SAA. Daarnaast komen we bij katten van middelbare leeftijd en oudere dieren dikwijls amyloid in de eilandjes van langerhans in de alveesklier tegen dat afgeleid is van het eiwit, 'islet amyloid polypeptide (IAPP)'. Vooral bij zwaardere katten die goed gevoerd worden, komt deze amyloid vorm veel voor, en door de amyloidafzetting kan de kans op suikerziekte (type-II, ook wel ouderdomsdiabetes genoemd) toenemen, omdat de cellen dit het hormoon insuline maken ten gevolge van deze afzetting in aantal achteruit gaan.

In het onderzoek hebben we eerst gekeken naar het voorkomen van amyloid in de kattendatabase van onze afdeling. De resultaten hiervan zijn verwerkt in de scriptie van Maud van de Stadt. Hierbij bleek inderdaad AA-amyloid vaak voor te komen bij genoemde raskatten en dikwijls op jonge leeftijd. Maud heeft tevens een groot aantal amyloidose-lijdende stamboomverband in kaart kunnen brengen, wat bij beide rassen op familiariteit en een mogelijk recessieve erfelijkheid wees. De tweede veel voorkomende vorm was die in de eilandjes van Langerhans. Daarnaast bleken nog enkele andere, minder frequente, vormen van amyloidose zich bij de kat te kunnen openbaren. De vorm in de eilandjes en de andere vormen kwamen significant meer bij de oudere katten voor.

### **AA-amyloidose**

In een vervolgonderzoek aan ter sectie aangeboden materiaal heeft Patricia Esch vervolgens aangetoond dat er een nauwe relatie is tussen de depositie van AA-amyloid en ontstekingsprocessen bij de betreffende katten.

Deze ontstekingen kwamen dikwijls voor in de aangetaste organen, bij de Abessijn is dat vooral de nier en de Siamees vooral de lever, hoewel deze orgaanvoorkeur voor de lesie niet 100% was. Met behulp van Felissana databasemateriaal is vervolgens door mevr. Drs. A.Leipoldt te Leiden een erfelijkheidsanalyse doorgevoerd met als uitkomst dat amyloidose bij Abessijnen een niet veel voorkomend euvel is, dat niet zonder meer als simpele recessief erfelijke aandoening kan worden betiteld.

Ten behoeve van de Siamees wordt hieraan nu gewerkt door Elsa Weller, waarbij van dezelfde rekenmethodiek gebruik gemaakt zal gaan worden als bij het Abessijnen werk het geval was. Bovendien is een cattery met ernstige amyloidose -problematiek als voorbeeld uitgekozen voor nadere

analyse. Luchtwegproblemen, geelzucht en abortus waren veel voorkomende klachten, terwijl ook enige volwassen dieren waren gestorven. Bij sectie op een van deze katten werd een neusbijholte ontsteking gevonden, die positief was op *Pasteurella multocida*. Bij cattery bezoek waren de vele gevallen met chronische neus (bijholte) ontstekingen en de slechte gebitten opvallende verschijnselen, terwijl ook enkele dieren met darmontsteking werden gezien. Een uitgebreide analyse van mogelijke besmettelijke oorzaken vindt thans plaats. Chlamydia kan reeds worden uitgesloten.

Opmerkelijk was de mate van onachtzaamheid van de cattery met betrekking tot de omgevingsfactoren van de kat: 19 dieren samen in een grote huiskamer die in relatie tot het aantal dieren slecht geventileerd was en met daarin tevens de rokende baasjes. Parallel aan het klinisch -pathologische / genetisch -analyserende werk is moleculair onderzoek gestart om te kunnen achterhalen wat de betekenis is van SAA -genen in dit verhaal.

Hiertoe zijn RNA en DNA geïsoleerd door Maartje van Rossum. Zij is in staat gebleken een stap verder te komen met het RNA door daarvan met een RT-PCR het overeenkomstige DNA te kloneren. Met dit product kan nu het genomische DNA van katten nader worden onderzocht en voor dat werk wordt met name de verleende subsidie thans aangewend.

### **Alvleesklier**

Nadat Floor Oomens en Maxine Peeters hadden aangevangen met kwantificeren van de eilandjes van Langerhans in respectievelijk histologische weefselpreparaten en chemisch geïsoleerde eilandjes van Langerhans, is dit werk voortgezet door Janneke Moedt, Anne van der Spek en Claudia Melman. Janneke en Anne hebben morfometrie toegepast op eilandjes zonder en met amyloid in weefselcoupes en Claudia heeft weer eilandjes geïsoleerd.

Hoewel het onderzoek zeker niet is afgerond en al betrouwbare statistische resultaten heeft geleverd is er een trend dat er een grote mate van variabiliteit van het kwantum eilandjescellen is tussen verschillende katten.

Deze voorlopige bevinding is van groot belang om nader te bevestigen, omdat hierdoor een aanzet gegeven kan worden in de richting van selecteren op minder kans op een eilandjesceltekort en dus minder kans op het ontwikkelen van suikerziekte (type-II).

### **Amyloidose Update 15-10-2005**

Prof. Dr. E. Gruys, Veterinary Extension Services, Driebergen

In verband met verricht onderzoek naar amyloïdose bij raskatten zoals de Abessijn en Siamees, is dd 15-10-2005 het volgende te melden;

Elk beetje steun helpt, en juist door het positieve gebaar van de kattenverenigingen SAN en ABY-2000, en daarna van Felissana, heeft de afdeling Veterinaire Pathologie van Universiteit Utrecht studenten een onderzoekstage aan het amyloïdose-probleem kunnen laten wijden. Daarnaast promoveerde op 13 oktober 2005 Dr N. Upragarin op een proefschrift over vorming van AA-amyloid in kweek van kippen gewrichtscellen en doet drs. J.E. Rofina onderzoek op het gebied van amyloidose bij hond en kat. Hij hoopt op 1 december 2005 te promoveren op een proefschrift over hersenamyloid bij oude honden. Mevr Dr M.J.M. Toussaint is betrokken bij moleculair onderzoek aan serum amyloïd A van de kat.

De amyloïdose bij de raskatten, die zich meestal op relatief jonge leeftijd openbaart, betreft het chemische AA-type dat gerelateerd is aan het acute fase serumewit, SAA. Daarnaast komen we bij katten van middelbare leeftijd en oudere dieren dikwijls amyloïdafzettingen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier tegen, dat afgeleid is van het voorlopereiwit, 'islet amyloid polypeptide' (IAPP precursor eiwit of amyline genaamd, dat een hormoonwerking heeft in de suikerstofwisseling met een werking die enigszins tegengesteld is aan insuline). Vooral bij zwaardere katten die goed gevoerd worden, komt deze amyloïdvorm veel voor, en door de amyloïdafzetting kan de kans op suikerziekte toenemen (type-II diabetes mellitus, ook wel ouderdomsdiabetes genoemd, hoewel het zich al op jonge leeftijd kan openbaren [ook bij katten]). De B-cellen die het hormoon insuline maken vormen tegelijk het amyline. Versterkte aanmaak vergroot de kans op amyloïdvorming uit het amyline, en ten gevolge van deze amyloïdafzetting gaan de cellen in de eilandjes van Langerhans sterk in aantal achteruit, waardoor een insuline-tekort optreedt en daardoor vervolgens deze vorm van suikerziekte.

In het onderzoek heeft men eerst gekeken naar het voorkomen van amyloid bij de kat in de database van de afdeling Pathologie. De resultaten hiervan zijn verwerkt in de scriptie van mevr. drs. M. C. Gould-van de Stadt. Hierbij bleek het AA-amyloid vaak voor te komen bij genoemde raskatten en dikwijls op jonge leeftijd. Zij heeft tevens een groot aantal amyloidose-lidmers in stamboomverband in kaart kunnen brengen, wat bij beide rassen op familiariteit en mogelijk een recessieve vorm van erfelijkheid wees. De tweede veel voorkomende amyloïdvorm in het bestand van Pathologie was die in de eilandjes van Langerhans. Daarnaast bleken nog enkele andere, minder frequent voorkomende vormen van amyloïdose zich bij de kat te kunnen openbaren. De vorm in de eilandjes en de andere vormen kwamen significant meer bij de oudere katten voor.

### **AA-amyloidose**

In een vervolgonderzoek aan ter sectie aangeboden materiaal heeft mevr. drs. P. Esch vervolgens aangetoond dat er een nauwe relatie is tussen de depositie van AA-amyloid en het voorkomen van ontstekingsprocessen bij de betreffende katten. Deze ontstekingen kwamen dikwijls voor in de organen met de amyloïdafzettingen. Bij de Abessijn is dat vooral de nier en bij de Siamees vooral de lever, hoewel deze orgaanvoorkeur voor de lesie niet 100% was. Met behulp van Felissana databasemateriaal beheerd door wijlen de heer H. Blok is vervolgens door mevr. Drs. A. Leipoldt te Leiden een erfelijkheidsanalyse doorgevoerd met als uitkomst dat amyloidose bij Abessijnen een niet veel voorkomend euvel is, dat niet zonder meer als een simpele recessief-erfelijke aandoening kan worden betiteld.

Ten behoeve van de Siamees is een vergelijkbaar onderzoek gedaan door mevr. drs. E. Weller, waarbij van dezelfde rekenmethodiek gebruik gemaakt is als bij het Abessijnen werk het geval was en met overeenkomstige negatieve resultaten. Bovendien is een cattery met ernstige amyloïdose-problematiek als voorbeeld uitgekozen voor nadere analyse. Luchtwegproblemen, geelzucht en abortus waren veel voorkomende klachten, terwijl een twintigtal volwassen dieren in een tijdsbestek van tien jaar was gestorven. Bij sectie op deze katten werden ontstekingsprocessen gevonden, die o.a. veroorzaakt waren door *Pasteurella multocida* en bij alle dieren werd histologisch amyloïdose vastgesteld. Dit kwam vooral voor in de lever, en de verschijnselen van geelzucht waren door de amyloïdotische leveraantasting te verklaren. Bij cattery-bezoek waren veel dieren met chronische neus (bijholte) ontstekingen en slechte gebitten opvallende verschijnselen, terwijl ook enkele dieren met diarree werden gezien. Een analyse van mogelijke besmettelijke oorzaken bracht een infectie met calicivirus aan het licht, en wel door een andere stam dan waartegen de gebruikte entstof gericht was. Mogelijk was deze virusstam binnengekomen met een uit Amerika afkomstige kater. Het zou mogelijk kunnen zijn dat dit binnen de cattery circulerende virus telkens weer ontsteking tot gevolg had en dat daardoor de amyloïdose zo vaak voorkwam. Parallel aan het klinisch -pathologische / genetisch -analyserende werk is moleculair onderzoek gestart om te kunnen achterhalen wat de betekenis is van SAA-genen in dit raskatten amyloïdoseverhaal. Hiertoe zijn RNA en DNA geïsoleerd uit levercellen door mevr. drs. M. van Rossum. Zij is in staat gebleken een stap verder te komen met het RNA door daarvan met de zogenaamde RT-PCR-methodiek het overeenkomstige complementaire DNA te produceren. Bij analyse van enige siamezen en abessijnen bleek dat deze een genetische SAA-samenstelling hadden die afweek van huiskatten en die gekenmerkt was door bekende amyloïdogene sequenties. Met de resultaten van het onderzoek kan, als de afdeling door wil gaan met dit type werk en als er voldoende vervolgsubsidie wordt gevonden, verder moleculair onderzoek worden verricht aan SAA, hetgeen op relatief korte termijn kan leiden tot een DNA test voor de abessijnensequentie in bloedmonsters.

### **Alvleesklier**

Nadat mevr. Drs. F. Oomen en mevr. Drs. M. Peeters hadden aangevangen met kwantificeren van de eilandjes van Langerhans in respectievelijk histologische weefselpreparaten en mechanisch geïsoleerde eilandjes van Langerhans, is dit werk voortgezet door mevr. drs. J. Moedt, mevr. drs. A. van der Spek, mevr. Drs. C. Melman en de Iraanse dierenarts, drs. S. Wahwah. Hierbij werd morfometrie toegepast op weefselcoupes met eilandjes zonder en met amyloïd en werd vastgesteld dat de eilandjes een niet voorspelbare verdeling hebben in de pancreas. Daardoor kan bij katten op een proefdieet niet zinvol onderzoek aan de hand van kleine weefselmonsters plaats vinden. Hoewel het voedingsonderzoek wordt voortgezet bij de Hoofdafdeling (Departement) Geneeskunde van Gezelschapsdier kan nu reeds gesteld worden dat door de bevindingen een aanzet gegeven kan worden in de richting van bewust werken naar minder kans op een eilandjesceltekort en dus minder kans op het ontwikkelen van suikerziekte (type-II) door te letten op de voeding.