

PSSM type 2, is dat wel PSSM?

Desiree Taylor – 25 November 2018

Over PSSM is inmiddels aardig wat geschreven en gezegd. Het houdt -op zijn zachtst gezegd- de gemoederen behoorlijk bezig. De huidige discussie gaat met name over PSSM type 1, maar inmiddels zijn er ook al genetische tests voor PSSM type 2 beschikbaar. Hoe zit dit?

Wat is PSSM?

PSSM (ook wel aangeduid als EPSM) staat voor Polysaccharide Storage Myopathy wat vrij vertaald neerkomt op een suikeropslagprobleem in de spieren van een paard. De spieren slaan te veel suikers op uit de voeding en maken deze te langzaam vrij, wat een heel scala aan symptomen kan veroorzaken. Er zijn veel overeenkomsten in symptomen tussen paarden met PSSM type 1 en type 2.

Algehele symptomen van PSSM

Voorbeelden van symptomen van PSSM zijn:

- stijfheid/stramheid
- het paard lijkt lui of lijkt niet vooruit te komen
- wisselende kreupelheden
- gespannen buik
- het paard geeft aan aanrakingen, zadelen en/of aansingelen zeer onprettig te vinden
- het paard is moeilijk te trainen en laat mogelijk “probleemgedrag” zien zoals bokken of staken
- spierspasmen die op het hele lichaam te zien kunnen zijn maar vaak op de flanken, hals en schouders voorkomen
- het paard wil niet meer bewegen maar strekt zich uit alsof het moet plassen
- algehele tekenen van pijn
- veel zweten
- harde spieren, met name op de achterhand
- schrapen met de voorhoeven
- meteen na het trainen willen rollen
- het lichaam en met name de achterhand veelvuldig schuren aan wanden of andere objecten of hier met de achterhand op leunen
- moeite hebben voeten omhoog te houden voor de smid
- afwijkende manier van op rust staan (benen onder de massa of juist gestrekt)
- nerveus of schrikkerig gedrag
- donkere, koffiekleurige urine (bij zware aanvallen van PSSM)
- in hele ernstige gevallen zelfs gaan liggen en niet meer kunnen opstaan

Redelijk typerend aan paarden met PSSM is dat ze moeite kunnen hebben met buiging, verzameling, achterwaarts gaan, longeren en galopperen als ze symptomatisch zijn. Dat laatste (“als ze symptomatisch zijn”) is belangrijk om in het achterhoofd te houden, want veel paarden met PSSM gaan

door fases van meer en minder tot niet symptomatisch zijn, waardoor het in goede periodes lijkt alsof er niks aan de hand is.

De aard van de symptomen kan dus behoorlijk uiteen lopen, zelfs bij één en hetzelfde paard. Veel van deze symptomen zijn algehele pijnsymptomen waardoor het vaak moeilijk is een diagnose te stellen. Een veel voorkomend beeld is dat paarden die uiteindelijk de diagnose PSSM krijgen, al eens diagnoses als koliek, spierbevangenheid, hoefbevangenheid, knieblesures, gedragsproblemen of trainingsissues hebben gekregen. In ernstigere gevallen wordt vaak richting een neurologisch probleem gedacht, omdat het paard geen controle lijkt te hebben over het lichaam. Ook Lyme en bijvoorbeeld een vitamine- of mineralentekort kunnen qua klachten erg op PSSM lijken. Testen biedt uitsluitsel.

Zoals gezegd bestaan er twee types PSSM. PSSM type 1 waar al enige tijd op getest kan worden door middel van een DNA sample. Paarden die PSSM symptomen vertoonden maar negatief testten op PSSM type 1 werden onder de noemer PSSM type 2 geplaatst. Maar wat is nou het verschil?

PSSM type 1

Om te weten wat PSSM type 2 níét is, moeten we het toch nog even hebben over het type PSSM waarover het meest bekend is: PSSM type 1.

Er werd lang gedacht dat PSSM type 1 een Quarter Horse aandoening was. Dit komt omdat het oorspronkelijke onderzoek naar PSSM 1 is gefinancierd door het AQHA (het stamboek van de Quarter Horse) en is uitgevoerd met samples van American Quarter Horses. Naar aanleiding van spierbiopten van symptomatische paarden werd geconcludeerd dat deze paarden een probleem hadden met de suikeropslag in hun spieren: ze slaan te veel suikers op en maken te weinig suikers vrij voor energie. Na een lange zoektocht werd er uiteindelijk een mutatie op een gen gevonden (dat voluit GYS1-R309H heet) dat verantwoordelijk is voor de verstoorde suikeropslag. Al snel bleek dat deze mutatie al honderden jaren oud is en door het inbrengen van koudbloedlijnen in de hedendaagse Quarter Horse terug te vinden is. Uiteraard heeft dit ook consequenties voor andere rassen die van koudbloeden zijn afgeleid. Het is dus geen verrassing dat de mutatie die PSSM type 1 veroorzaakt ook al is aangetroffen bij trekpaarden, Haflingers, Friezen en ... Tinkers.

Met de vondst van de PSSM type 1 mutatie was een groot deel van de puzzel opgelost, maar er bleven nog wat stukjes op tafel liggen. Er was namelijk een groep paarden die wel PSSM symptomen hadden, maar niet positief testten op de mutatie die de onderzoekers hadden gevonden. Vaak (maar niet altijd) hadden deze paarden ook afwijkingen op hun biopt, maar deze afwijkingen zagen er anders uit dan bij paarden met PSSM type 1. Deze paarden kregen het label "PSSM type 2" mee. Ook paarden waar geen biopt van was of waarvan het biopt geen afwijkingen liet zien maar die wel PSSM achtige symptomen vertoonden werden onder dat label geplaatst.

PSSM type 2

Hoewel het onderliggende probleem (hierover zo meer) compleet anders is dan dat van PSSM type 1 lijken de symptomen van PSSM type 2 in grote lijnen erg op die van PSSM type 1. De eerder genoemde lijst van symptomen is dus op beide types van toepassing.

Wat veelal wezenlijk anders is, is dat bij PSSM type 1 de spierwaardes CK, LDH en AST vooral na inspanning ernstig verhoogd kunnen zijn en bij PSSM type 2 meestal slechts licht of zelfs niet tot nauwelijks. PSSM type 2 komt vaak pas op volwassen leeftijd tot uiting. In tegenstelling tot PSSM type 1, kan PSSM type 2 zich duidelijk uiten in spierschade en spierversval, afwijkend gangwerk en kreupelheden die steeds bij een ander been vandaan lijken te komen. Medisch gezien zijn in veel gevallen geen afwijkingen vast te stellen die de problemen verklaren. Paarden met PSSM type 2 hebben vaak een erg hoge spierspanning (spiertonus).

Bovengenoemde spierschade en spierversval nemen bij sommige paarden met PSSM type 2 een heel herkenbare vorm aan. Er vallen, vaak schijnbaar van het ene moment op het andere, “gaten” in de bespiering van het paard. Deze gaten komen vaak voor op de achterhand en/of de boeg en schouders van het paard. Een voorbeeldfoto hiervan is:



Deze gaten worden in het Engels “divot” genoemd; een term die uit de golfwereld komt. Als een golfer mislaat, geeft dat een gat in de grasmat met daarnaast een bobbel waar de grasmat is opgestroopt. De divot op de foto is een behoorlijk grote maar wel een hele duidelijke ter illustratie van hoe divots eruit

kunnen zien. Divots kunnen -vaak na enige genezing- de vorm aannemen van een soort rimpel- of golfvorming onder de huid. Soms is het gat niet duidelijk te zien, maar de bobbel wel.

Veel paarden met PSSM type 2 vertonen afwijkend gangwerk in de vorm van bijvoorbeeld *rope walking* (de voeten worden in beweging voor elkaar gezet in plaats van naast elkaar), veelvuldig struikelen, niet kunnen verruimen en ondertreden, steeds overkruisd gaan in de galop, of *bunny hopping*: het paard houdt beide achterbenen bij elkaar tijdens het galopperen. Ook wordt vaak een ongecoördineerde manier van bewegen gemeld zonder dat het paard technisch gezien echt kreupel is. Hierbij dient nogmaals benadrukt te worden dat vrijwel geen PSSMer dezelfde symptomen laat zien en dat er symptomen kunnen zijn die hier niet vermeld staan. Vaak zijn PSSMers paarden waar al veel mee is gedokterd, maar waarvoor nooit een sluitende diagnose is gevonden.

De meeste paarden met PSSM type 2 worden op volwassen leeftijd symptomatisch. Symptomen kunnen (ook op jongere leeftijd) geactiveerd worden als er sprake is van een zogenaamde negatieve stikstofbalans in het lichaam. Dit is een natuurlijke reactie van het lichaam op stress of op beschadigingen en verwondingen. Vaak zie je dus dat paarden met PSSM type 2 symptomatisch worden na een operatie of na ingrepen als castratie of het aanbrengen van hechtingen na een verwonding.

Testen op PSSM type 1

PSSM type 1 is al geruime tijd te testen door haren van het paard in te sturen naar laboratoria zoals bijvoorbeeld het van Haeringen Instituut, Laboklin of Animal Genetics. Dit haar moet worden getrokken, zodat de haarzakjes in tact blijven. In de haarzakjes zit namelijk het DNA materiaal dat gebruikt wordt om het gemuteerde GYS1-R309H gen op te sporen.

Testen op PSSM type 2

Over het testen op PSSM type 2 is wat onenigheid. We ontkomen hierbij niet aan een stukje geschiedenis over het ontstaan van de beschikbare tests.

Tot voor kort was PSSM type 2 alleen te testen met behulp van een spierbiopt; er wordt een stukje spierweefsel bij het paard weggesneden dat in het laboratorium onderzocht wordt op afwijkingen. Een biopt geeft een goede indicatie maar is niet 100% waterdicht. Het resultaat van een biopt is namelijk afhankelijk van of het paard op het moment van het biopt symptomatisch was, maar bijvoorbeeld ook van of het biopt is genomen op een plek die is aangetast door PSSM type 2. Ook hoe het biopt wordt genomen en hoe het wordt geanalyseerd kunnen van invloed zijn op het resultaat.

Het onderzoek naar PSSM type 2 gaat intussen verder. De onderzoekers die het gen voor PSSM type 1 hebben gevonden zijn het er inmiddels over eens dat PSSM type 2 geen suikeropslagprobleem is. Ze denken meer in de richting van Myofibrillar Myopathie (MFM) zoals dat ook bekend is bij mensen. Dit is een chronisch, erfelijk en aangeboren spierafbraakprobleem. Ze zijn nog op zoek naar het gen of de genen dat PSSM type 2 veroorzaakt.

In de tussentijd is ook een Amerikaans bedrijf aan de slag gegaan met het zoeken naar hoe PSSM type 2 genetisch in elkaar zit. Dit bedrijf heeft aanvullend DNA materiaal verzameld van symptomatische

paarden om dit verder te kunnen analyseren. Door middel van *sequencing* hebben zij een aantal genmutaties gevonden die PSSM symptomen kunnen veroorzaken. Zij hebben deze voorlopig P2, P3, P4 en Px genoemd. Om deze gegevens officieel erkend te maken, moeten de onderzoeksresultaten gepubliceerd worden. Dit proces loopt nog, maar kost erg veel tijd. Er is besloten de test (het zogenaamde myopathiepanel) voor publicatie al op de markt te brengen. Hoewel de relatie tussen deze genen en bijbehorende symptomen wel al is aangetoond, wordt deze test tot publicatie niet erkend door academische instellingen. In Europa is het myopathiepaneltest beschikbaar via het Center for Animal Genetics in Duitsland. Ook het myopathiepanel is niet waterdicht. Hoewel het panel de meest voorkomende genafwijkingen waarschijnlijk afdekt, worden er nog steeds nieuwe genen ontdekt die PSSM type 2 symptomen kunnen geven.

Hoewel de myopathiepaneltest academisch gezien dus nog ter discussie staat, biedt het panel ook wezenlijke voordelen. Eén voordeel is dat het minder ingrijpend is dan een biopt. Een biopt veroorzaakt per definitie een negatieve stikstofbalans in het lichaam, die PSSM type 2 symptomen kan triggeren. Een ander voordeel is dat er binnen het myopathiepanel onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende genen, die in de praktijk een ander management vereisen. Met andere woorden: als men weet welk gen of welke genen een paard heeft, kan men specifiek het voer en de beweging van het paard aanpassen op wat bij dat gen past.

De genen van het myopathiepanel zijn semi-dominant. Dat wil zeggen dat het hebben van 1 copie van een gen (bijvoorbeeld n/P3) betekent dat het paard een spieraandoening (myopathie) heeft. Het hebben van 2 copieën van een gen (bijvoorbeeld P3/P3) of het hebben van meerdere varianten (bijvoorbeeld n/P2 en n/P4) betekent dat het paard PSSM/een myopathie heeft en hier waarschijnlijk zwaardere symptomen van zal krijgen.

Het myopathiepanel: P2, P3, P4, Px ... ?

Technisch gezien zijn P2, P3 en P4 missense mutaties van respectievelijk MYOT, FLNC en MYOZ3. P2 wordt geassocieerd met Myofibrillar Myopathie 3 en Limb-Girdle Muscular Dystrophy in mensen. P3 wordt geassocieerd met Myofibrillar Myopathy 5 en Distal Myopathy 4 in mensen. Van P4 is geen menselijke variant bekend. Het gaat voor dit artikel te ver om hier in meer detail op in te gaan, maar het geeft wel aan dat elke variant een ander onderliggend probleem heeft.

Px onderscheidt zich van de andere "P's" in dat het wordt gelinkt aan RER (Recurrent Exertional Rhabdomyolysis). RER uit zich vaak in symptomen die wij kennen als klassieke spierbevangenheid of maandagmorgenziekte. Px kan de symptomen van andere afwijkende genen versterken. Paarden met Px zijn vaak extra gevoelig voor stress en kunnen dit uiten in hyperactief of explosief gedrag. Het is bekend dat er meerdere genen betrokken zijn bij het tot uitdrukking komen van RER. Hier wordt nog verder onderzoek naar gedaan.

De oorsprong van de genmutaties van het myopathiepanel ligt naar alle waarschijnlijkheid in de volbloedvoorouders. Dit kan verregaande consequenties hebben voor rassen die volbloedlijnen voeren.

Er zijn nog niet veel Tinkers getest op het myopathiepanel, maar de genen P2, P3 en Px zijn bij dit ras al

aangetroffen (evenals P1).

Inmiddels is men nog drie genen op het spoor, namelijk P5, P8 en K1. Met name P5 zal interessant zijn voor de Tinkerwereld, gezien deze genen gevonden zijn in Shires en Clydesdales. P5 is een recessief gen, wat betekent dat paarden alleen symptomatisch zijn als ze twee copieën van het gen hebben (uitslag P5/P5). Helaas is er nog geen test op de markt voor deze nieuw ontdekte genen.

Erfelijkheid

PSSM (beide types) is een erfelijke aandoening. Dit wil zeggen dat de aandoening van de ouders wordt overgedragen op de nakomelingen. PSSM (beide types) is een dominante aandoening. Dit wil zeggen dat een paard met één copie van het gen de aandoening heeft oftewel "ziek" is. Een paard met één copie van het gen (n/P) geeft dit in 50% van de gevallen door aan zijn/haar nakomelingen. Een paard met twee copieën van het gen (P/P) geeft de aandoening in 100% van de gevallen door aan zijn/haar nakomelingen. Hoe symptomatisch een paard met PSSM wordt is afhankelijk van vele factoren, zoals voeding, beweging en aanleg. Een paard dat de aandoening niet heeft (n/n) kan deze ook niet doorgeven aan zijn/haar nakomelingen.

Management

PSSM type 1 is een suikeropslagprobleem in de spieren dus deze vorm van PSSM wordt voornamelijk gemanaged door zo min mogelijk suikers te voeren en door vet te gaan voeren als alternatieve energiebron. Lichaamsbeweging helpt bij het vrijmaken van te veel opgeslagen suikers dus voor paarden met PSSM type 1 is het belangrijk zoveel mogelijk vrije beweging te hebben, waar mogelijk aangevuld met extra beweging in de vorm van grondwerk, werk onder het zadel of aangespannen arbeid.

PSSM type 2 is geen suikeropslagprobleem, maar een chronisch spierafbraakprobleem. Deze paarden hebben een chronisch tekort aan eiwitten. Dit tekort aan eiwitten ontstaat doordat het lichaam constant bezig is spierschade te herstellen en te regenereren. Uit voerexperimenten in de praktijk is duidelijk geworden dat paarden met PSSM type 2 veel baat hebben bij een hoge dosering eiwitten en/of aminozuren. Goede bronnen hiervoor zijn bijvoorbeeld luzerne als het paard hier tegen kan of eiwitpoeder gewonnen uit erwten, bruine rijst, hennep of wei (*whey*). Ook hebben veel paarden met PSSM type 2 baat bij het supplementeren van de essentiële aminozuren Lysine, Methionine en Threonine. In tegenstelling tot de meeste paarden met PSSM type 1 kunnen de meeste paarden met PSSM type 2 prima op de weide. Voor paarden met met Px moet weidegang wellicht beperkt worden, daar zij baat lijken te hebben bij een dieet dat zo laag mogelijk in suikers is. Welk soort beweging en met welke regelmaat goed is voor een paard met PSSM type 2 is nog niet helemaal duidelijk.

Spieraandoeningen bij paarden zijn niets nieuws onder de zon en zijn al sinds mensenheugnis een bron van pijn en frustratie bij paarden en hun eigenaren. De huidige wetenschappelijke ontwikkelingen bieden steeds meer mogelijkheden om paarden te testen op de aanwezigheid van afwijkende genen die spierproblemen kunnen veroorzaken. Hoewel genetische aandoeningen niet te genezen zijn, kan het management van een paard dusdanig worden aangepast dat het dier zo min mogelijk last ervaart van zijn/haar aandoening. Op deze manier kan een genetische test een wereld van verschil betekenen voor een paard en zijn/haar eigenaar.