

LA DISTROFIA MUSCOLARE AUTOSOMICA RECESSIVA NEL LABRADOR RETRIEVER*

LISA S. KLOPP, DVM, MS
University of Illinois

BRUCE F. SMITH, VMD, PhD
Auburn University

Riassunto

La distrofia muscolare autosomica recessiva del Labrador retriever è stata segnalata per la prima volta a metà degli anni settanta. La trasmissione ereditaria avviene attraverso un semplice schema autosomico recessivo, ma l'età di insorgenza e la gravità delle manifestazioni cliniche possono variare notevolmente all'interno delle cucciolate colpite. La diagnosi clinica può essere formulata sulla base di anamnesi, segnalamento e segni clinici, ma quella definitiva richiede la valutazione istopatologica di una biopsia muscolare; le anomalie riscontrate sono tipicamente rappresentate da atrofia delle fibre muscolari di tipo II. Anche se non esiste alcuna cura o trattamento definitivo per questa condizione, la prognosi per gli animali colpiti in forma lieve è favorevole, perché i segni clinici spesso si stabilizzano entro 1 anno di vita. Attualmente, non esiste alcun test clinico che permetta di identificare i cani portatori. I soggetti per i quali sia noto lo stato di portatore del difetto genetico non devono essere impiegati nell'ambito dei programmi riproduttivi.

Summary

Autosomal recessive muscular dystrophy in Labrador retrievers was first reported in the mid-1970s. The method of inheritance follows a simple autosomal recessive pattern, but age at onset and severity of clinical signs may vary dramatically among affected littermates. A clinical diagnosis can be made from the history, signalment, and clinical signs, but a definitive diagnosis requires histopathologic evaluation of a muscle biopsy; histopathologic abnormalities typically occur as atrophy of type II muscle fibers. Although there is no cure or definitive treatment for this condition, the prognosis for animals with mild disease is favorable because clinical signs often stabilized by 1 year. To date, there is no clinical test to identify carrier dogs. Known genetic carriers should not be used in breeding programs.

Una miopatia trasmessa per via ereditaria da un gene autosomico recessivo venne riferita per la prima volta da Kramer *et al.* nel 1976.¹ Successivamente, fu segnalata e descritta da altri sia negli Stati Uniti che nel Regno Unito.²⁻⁸ In letteratura, la condizione viene riportata come *miopatia ereditaria del Labrador retriever*, *distrofia muscolare del Labrador retriever*, *insufficienza delle fibre muscolari di tipo II*, *debolezza muscolare generalizzata* e *miotonia*. Fino ad oggi, la miodistrofia autosomica recessiva (ARMD, *autosomal recessive muscular dystrophy*) è stata segnalata unicamente in Labrador retriever di entrambi i

sessi, sia a mantello fulvo che nero.^{2,3} Il disordine è stato osservato tanto nelle linee familiari destinate all'impiego sul campo quanto in quelle dei soggetti da esposizione.

SEGNII CLINICI

I segni clinici solitamente compaiono fra il terzo e il quarto mese di vita del soggetto (intervallo da 6 settimane a 7 mesi).^{1-3,9-11} L'età di esordio delle manifestazioni cliniche e la loro gravità possono variare notevolmente all'interno delle cucciolate colpite.³ I proprietari talvolta segnalano che, in retrospettiva, un cucciolo colpito appariva meno attivo e disposto al gioco rispetto ai coetanei normali.³ La debolezza e l'intolleranza all'esercizio fisico si sviluppano in modo insidioso ed evolvono nel corso di pochi

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 22, N. 2, febbraio 2000, 121. Con l'autorizzazione dell'Editore.

mesi.^{1,2,6,8,9,12} L'atrofia muscolare generalizzata, più evidente a carico della muscolatura prossimale degli arti (cingolo),¹⁻³ è un aspetto predominante dell'affezione^{1,2,6,8,9,12} (Fig. 1). Lo stato di atrofia può rendersi evidente anche a livello dei muscoli paraspinali (cervicale e toracolombare) e temporali.³

Spesso si osservano posture anomale dello scheletro assiale, fra cui cifosi della colonna toracolombare, testa portata in posizione abbassata e lordosi o cifosi del collo^{1,3,11} (Fig. 1). Nei cani colpiti in forma grave, spesso si osservano a carico degli arti toracici stati di iperestensione del carpo, carpo valgo e adduzione dei gomiti,^{3,11} benché le articolazioni non sembrino dolenti.^{1,3} Le anomalie posturali sono indice di lassità articolare conseguente a mancato supporto muscolare. I reperti clinici e radiografici di anomalie ortopediche non sono stati messi direttamente in relazione alla miodistrofia autosomica recessiva.² I cani colpiti presentano andatura innaturale con passo accorciato, che peggiora notevolmente con l'esercizio fisico e il clima freddo^{1-3,11} e possono andare incontro a collassi in caso di superlavoro.^{1-3,11} Negli animali con affezione da moderata a grave, si osserva un'andatura "da coniglio" degli arti posteriori.^{2,3,11} Nei cani adulti affetti dalla condizione, talvolta si verifica lo sviluppo di megaesofago.^{3,11}

DIAGNOSI

La diagnosi di miodistrofia autosomica recessiva viene formulata in base a segnalamento, anamnesi e segni clinici. Spesso vengono colpiti anche altri soggetti appartenenti alla stessa cucciolata o aventi legami di parentela con quest'ultima, a conferma della natura ereditaria del disordine (Fig. 1). L'esame clinico evidenzia un cucciolo vivace, vigile e reattivo, che però talvolta si dimostra inattivo.^{3,11} L'esame neurologico rivela uno stato di grave atrofia muscolare e debolezza generalizzata. L'affezione non provoca dolorabilità muscolare¹ e il tono dei muscoli è normale o diminuito.^{3,11} L'esame delle reazioni posturali dimostra capacità propriocettive coscienti nella norma.³ Le reazioni al test della "carriola" e al saltellamento possono risultare attenuate negli animali deboli;^{3,11} inoltre, nel test della carriola è possibile che il cane non sia in grado di tenere sollevata la testa.

Alla prova del riflesso miotassico si riscontra tipicamente la presenza di iporefflessia o arefflessia.^{3,7,10,11} L'iporefflessia è un aspetto clinico comune delle neuropatie, mentre nelle miopatie in genere la si rileva soltanto associata a gravi stati di atrofia muscolare ed imponenti deficit di deambulazione. In effetti, a causa di questo reperto



Figura 1A



Figura 1B



Figura 1C



Figura 1D

FIGURA 1 - Un Labrador retriever femmina portatore del gene autosomico recessivo della distrofia muscolare e i suoi tre cuccioli di 5 mesi di età affetti dalla condizione. **(A)** La cagna, non colpita dalla condizione, presenta una buona muscolatura e non mostra alcun segno fisico, elettromiografico o istopatologico riferibile alla miodistrofia. **(B)** Il cucciolo colpito in misura più lieve; appaiono evidenti segni di alterazioni muscolari ed iporefflessia. **(C e D)** I due fratelli affetti in modo grave presentano atrofia dei cingoli, cifosi, iperestensione del carpo e intolleranza all'esercizio fisico.

fuorviante in passato era stato suggerito di classificare la distrofia muscolare del Labrador come neuropatia.^{1-3,9,12,15,16} Il deficit all'origine dell'iporeflessia non è noto. È stato proposto che stati di grave atrofia muscolare possano comportare la perdita dell'attività riflessa; tuttavia, il disturbo si rileva anche in cani con segni clinici e stato atrofico di lieve entità.^{7,10}

I mediatori o i recettori del riflesso miotassico sono fibre muscolari specializzate (fusi muscolari), innervate da fibre nervose sensoriali di tipo IA e dai motoneuroni-Y.¹³ È possibile che queste fibre specializzate siano colpite dall'affezione; tuttavia non sono stati condotti studi per valutare i fusi muscolari in corso di miodistrofia di origine autosomica recessiva. L'esame dei nervi cranici rientra nei limiti normali, ad eccezione dello stato di atrofia del muscolo temporale.^{2,3} Non sono presenti disfunzioni sensoriali e autonome.²

I livelli sierici di creatina-chinasi possono variare da normali ad estremamente elevati^{2,3,7,11} e si innalzano in caso di attività eccessiva.^{1,3,11} Gli incrementi dell'enzima non risultano tanto persistenti o gravi come nei Golden retriever affetti da miodistrofia di Duchenne.^{11,14} In corso di miodistrofia autosomica recessiva, non si riscontrano alterazioni ematologiche o altre anomalie biochimiche.^{2,3} In due cani (4 e 6 mesi di età) studiati da uno degli Autori (L.K.), i livelli di acido lattico e aspartato aminotransferasi non subirono innalzamenti in seguito ad attività fisica.

Studi elettrodiagnostici condotti in cani affetti da miodistrofia autosomica recessiva rivelarono la presenza di attività spontanea anomala in Labrador retriever adulti e giovani colpiti dall'affezione.^{2,4} I tipi di scariche spontanee comunemente segnalate comprendono potenziali di fibrillazione, onde positive nette e scariche bizzarre ad alta frequenza (ripetitive complesse).^{3,4} Il riscontro di scariche miotoniche vere è raro.⁴ Le aree sottoposte ad esame comprendevano arti toracici in sede prossimale e distale, arti pelvici in sede prossimale, muscoli paraspinali cervicali e toracolombari e muscoli della masticazione.⁴ Uno degli Autori (L.K.) ha registrato scariche spontanee a livello della muscolatura intrinseca linguale in due fratelli affetti dalla condizione esaminati alla Auburn University. Gli esami di misurazione della velocità di conduzione nervosa e di stimolazione ripetitiva del nervo non hanno evidenziato alcuna anomalia.^{2,4}

Una diagnosi definitiva può essere formulata mediante biopsia muscolare e valutazione istopatologica. Le modificazioni caratteristiche a carico dei muscoli comprendono variazioni di dimensioni delle fibre e raggruppamento del tipo di fibre, sia del tipo I che del tipo II, notevole atrofia delle fibre muscolari, introiezione dei nuclei, rottura delle fibre, loro degenerazione e rigenerazione e aumento del tessuto connettivo e adiposo di endomisio e perimisio (fibrosi⁹; Fig. 2). Analogamente alle anomalie cliniche, queste modificazioni variano fra gli animali colpiti e peggiorano con il trascorrere del tempo.⁹ Le alterazioni a carico della muscolatura prossimale degli arti sono tipicamente più gravi di quelle a carico della muscolatura distale.^{3,9} Le modificazioni morfologiche di maggiore gravità si possono osservare a livello dei muscoli temporali.⁵ I processi di variazione delle dimensioni e raggruppamento delle fibre muscolari sono tipicamente indice di patologia neurogena; tuttavia, gli stessi reperti si osservano anche nelle distrofie

muscolari umane, quali il tipo Becker e quella dei cingoli.¹⁷⁻²⁰ I reperti istopatologici di introiezione dei nuclei, alterazioni strutturali, degenerazione, rigenerazione e fibrosi solitamente sono associati a disordini miopatici.^{11,17,21} La normalità delle valutazioni dei nervi periferici fascicolari e del midollo spinale non depongono per una patogenesi neurogena.^{3,5,9}

La reattività della miosin-adenosin-trifosfatasi (ATPasi) in varie condizioni acido-basiche inattiva diversi sistemi ATPasici e consente di differenziare fra fibre muscolari di tipo I, IIA e IIC.²² L'analisi istochimica della ATPasi alcalina consente di differenziare con maggiore chiarezza fra fibre tipo I e fibre tipo II²²; questa analisi ha dimostrato che l'atrofia muscolare interessa principalmente le fibre di tipo II in ogni muscolo, ad eccezione di quello tibiale craniale.^{2,3,5,12} In cani colpiti da distrofia muscolare autosomica recessiva è stata studiata l'emodinamica del muscolo gracile.⁶ I fattori emodinamici di base (ad es. pressione precapillare, postcapillare e venosa; resistenza vascolare totale) non presentavano differenze statistiche significative rispetto ai controlli normali.⁶ Inoltre, le modificazioni nella funzione microvascolare, con fasi ischemiche e di riperfusione, erano simili nei muscoli colpiti e in quelli normali.⁶

Sono state eseguite analisi biochimiche su tessuto muscolare prelevato in Labrador retriever colpiti dalla condi-



Figura 2A

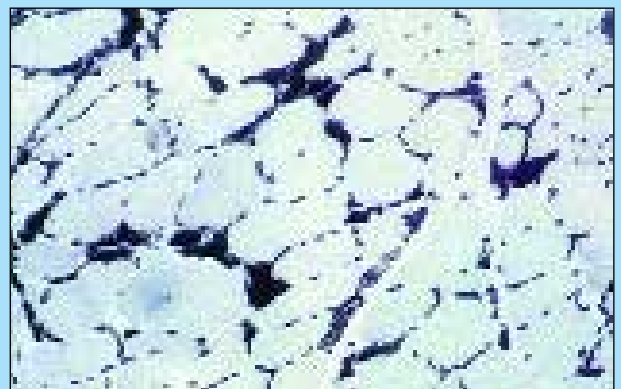


Figura 2B

FIGURA 2 - Campioni biotici di muscolo colorati con adenosin trifosfatasi (pH 10,2). (A) Campione biotico prelevato in un Labrador retriever normale evidenziante la distribuzione normale delle fibre di tipo I (colorazione chiara) e di quelle di tipo II (colorazione scura). (B) Prelievo biotico eseguito nel cucciolo della Figura 1 D. Le fibre di tipo II sono praticamente inesistenti.

zione e in cani normali.⁵ Il contenuto in acqua, sodio, cloro, zinco, rame, calcio e lipidi neutri era più elevato nella maggior parte dei campioni provenienti dai soggetti malati che da quelli sani.⁵ I livelli di magnesio e potassio erano inferiori alla norma.⁵ Queste alterazioni vengono osservate in altre forme miopatiche trasmesse per via ereditaria (distrofia muscolare).⁵ Non è noto se tali squilibri rappresentino difetti primari associati al processo patologico o se siano secondari ad alterata integrità di membrana. In ogni caso, questi lipidi, elettroliti e metalli sono importanti per metabolismo, funzione elettrica delle cellule muscolari e integrità delle membrane. Gli squilibri inducono ulteriori danni a carico delle cellule muscolari.⁵ È stata eseguita l'elettroforesi in gel di proteine con messa a fuoco isoelettrica a carico dei principali muscoli di tipo I (ancone) e di tipo II (bicipite femorale) per confrontare cani sani con quelli affetti dalla condizione.²³ Nei soggetti colpiti, rispetto a quelli normali di controllo, vennero evidenziate minori quantità di proteine muscolo-specifiche e di altre bande proteiche,²³ un reperto indice di anomalia biochimica. Inoltre, sono state utilizzate le membrane eritrocitarie per studiare i valori statici e dinamici di fluidità di membrana quale misura di funzione e contenuto lipidico del muscolo.²⁴ Nei soggetti colpiti, le membrane eritrocitarie presentavano componenti degli acidi grassi alterati e minore fluidità rispetto a quelle dei cani sani.²⁴

PATOGENESI

Il processo biochimico all'origine della distrofia muscolare autosomica recessiva nel Labrador retriever non è noto. Nell'uomo, le distrofie muscolari sono un gruppo eterogeneo di disordini di natura genetica, caratterizzati da debolezza muscolare progressiva^{17,21,25,26} e i cui reperti tipici sono rappresentati da degenerazione e necrosi delle fibre muscolari.²¹ Sono stati utilizzati diversi modelli animali per studiare la patogenesi del disordine nell'uomo;²¹ (Fig. 3) benché si dubiti che le forme miodistrofiche animali costituiscano un modello adeguato per la patologia umana. Tuttavia, le ricerche molecolari hanno individuato difetti genetici e proteici analoghi sia in modelli animali che umani.²¹ Studi condotti sulla miodistrofia dei cingoli nell'u-

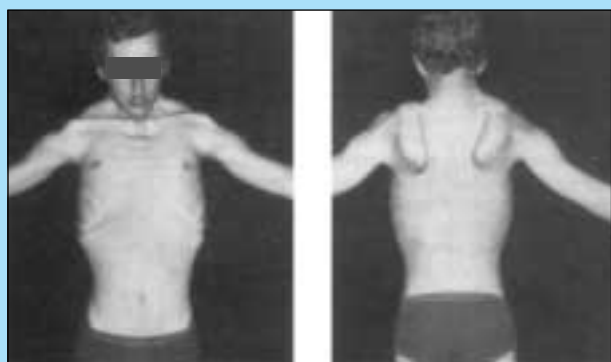


FIGURA 3 - Ragazzo colpito da distrofia muscolare fascioscapolomerales, una miopatia lentamente progressiva che colpisce particolari muscoli di faccia, torace e arti. La condizione viene trasmessa per via ereditaria come carattere autosomico dominante con penetranza pari al 95% (Da Dubowitz V: Muscle disorders in Childhood. London, WB Saunders Co, 1995; riprodotto con autorizzazione).

mo, forma a cui è stata confrontata la miodistrofia del Labrador, hanno messo in evidenza alcune caratteristiche comuni,⁹ fra cui atrofia delle fibre, fibre angolate, necrosi, rigenerazione, introiezione dei nuclei, rottura delle fibre e aumento del tessuto connettivo di endomisio e perimisio.^{9,14,17} Questi caratteri non sono specifici delle distrofie muscolari dei cingoli e vengono riscontrati in forme miodistrofiche legate a varie patologie primarie oltre che nelle miopatie endocrine e paraneoplastiche.^{12,27-29} È possibile dedurre che il muscolo disponga di un numero limitato di risposte patologiche verso gli eventi lesivi. In uno studio è stato dimostrato che le alterazioni muscolari erano di maggiore gravità nelle distrofie legate a geni autosomici recessivi che nelle patologie dei cingoli trasmesse come caratteri autosomici dominanti.¹⁷ È interessante notare che non sempre si osserva un deficit di fibre muscolari di tipo II come avviene nella miodistrofia autosomica recessiva del Labrador retriever.¹⁷ Lo stesso studio rivelava la presenza di infiltrati infiammatori nel 25% circa dei campioni biopatici di muscolo prelevati in soggetti con distrofia muscolare dei cingoli di origine autosomica recessiva.¹⁷ Questo reperto non è tipico della forma umana dell'affezione né di quella del Labrador; tuttavia, si riscontra sporadicamente in entrambe le specie.^{9,17}

Recentemente, quali cause delle distrofie muscolari dei cingoli nell'uomo, sono stati presi in considerazione diversi difetti di natura genetica.^{25,26} Fra questi, vi sono i difetti a carico di un gruppo di proteine di membrana note come *sarcoglicani*.²⁵ Questi sono un componente transmembranario del complesso distrofina-glicoproteina che, nelle fibre muscolari mature, unisce il citoscheletro alla matrice extracellulare.^{25,30} Questo complesso riveste un ruolo essenziale nell'integrità delle membrane delle fibre muscolari.^{25,26} I componenti del complesso distrofina-glicoproteina sono rappresentati da proteine citoplasmatiche (ad es. distrofina e sintrofina) e due complessi glicoproteici transmembranari^{25,26} (Fig. 4) costituiti a loro volta da distrogli-

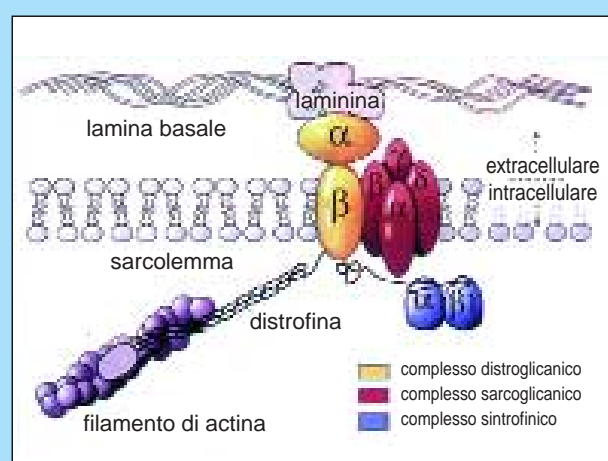


FIGURA 4 - Relazione strutturale fra i complessi proteici distrofina e sarcoglicani e relazione fra questi e citoscheletro delle fibre muscolari. Le proteine distrofiniche si legano alle unità attiniche del citoscheletro e ai componenti transmembranari delle proteine distroglicaniche (subunità β). La componente extracellulare dei distroglicani (subunità α) si lega alla laminina extracellulare. Le subunità sarcoglicaniche (α , β , γ e δ) formano un complesso sarcoglicanico transmembranario. Questi complessi proteici sono importanti per l'integrità di membrana delle fibre muscolari e sono stati implicati in alcune forme di distrofia muscolare umana.

cani (α e β) e dal complesso dei sarcoglicani (α , β , γ e δ)^{25,26}. La distrofina, che rappresenta la proteina alterata alla base della miodistrofia di Duchenne, si lega all'actina del citoscheletro.^{25,26,31} I distroglicani agiscono quale ponte transmembranario legando la distrofina in sede intracellulare e la laminina in sede extracellulare.^{25,32}

Le funzioni effettive delle unità sarcoglicaniche non sono del tutto note, benché sia possibile che queste proteine agiscano mediando l'interazione delle miocellule con la lamina basale.²⁵ Quattro subunità sarcoglicaniche (α , β , γ e δ) compongono il complesso sarcoglicanico.^{21,25,26} Queste proteine sono espresse principalmente o esclusivamente nella muscolatura scheletrica striata²⁵ e sono state riscontrate mutazioni a carico di tutti e quattro i geni responsabili delle forme umane di distrofia muscolare dei cingoli (tipi da 2C a 2F).^{21,25,26,33-36} Recentemente è stato segnalato un ϵ -sarcoglicano particolare, ampiamente distribuito nel tessuto muscolare e non-muscolare sia adulto che embrionale.²⁵ Il ruolo svolto dalla sostanza in ambito di sviluppo, integrità e patologia muscolare non è noto. Nell'uomo, non sono ancora stati descritti ulteriori geni coinvolti nelle distrofie muscolari dei cingoli di tipo 1A e 2B.

Infine, la distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2A è stata correlata a un deficit di calpaina 3, una proteinasi neutra, muscolo specifica, attivata dal calcio.³⁶⁻³⁸ Nella distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2A è stata dimostrata la perdita completa della calpaina 3, indice di trasmissione ereditaria legata a un gene autosomico recessivo.³⁶ A differenza delle proteine appartenenti al complesso distrofina-glicoproteina, la calpaina 3 non è una proteina strutturale di membrana, il che suggerisce che il difetto muscolare dipenda da disfunzioni enzimatiche piuttosto che strutturali.³⁶

Per mezzo di analisi immunoistochimiche, uno degli Autori (B.S.) e un collaboratore hanno riscontrato l'espressione della distrofina, il che esclude che nella distrofia muscolare del Labrador esista un difetto a carico del gene che ne regola la produzione. Inoltre, l'esecuzione di queste analisi su diversi sarcoglicani ha permesso di dimostrare che tali proteine sono presenti e correttamente localizzate sulla membrana. L'esistenza della distrofina e delle glicoproteine ad essa associate nella sede pericito-plasmatica prevista indica che la mutazione non si verifica in una delle glicoproteine associate alla distrofina. Questa osservazione e la perdita specifica di fibre muscolari di tipo II nei cani con miodistrofia autosomica recessiva suggeriscono che la calpaina 3 possa costituire un valido oggetto di studio. Pertanto, l'impegno della Auburn University nell'identificare la mutazione è attualmente rivolto al confronto fra sequenza del DNA della calpaina 3 canina normale e sequenza del DNA di quella proveniente da soggetti colpiti.

TRATTAMENTO E ASSISTENZA

Non esiste alcun trattamento per la distrofia muscolare autosomica recessiva. Nei cani colpiti dalla condizione, i segni clinici solitamente si stabilizzano entro il dodicesimo mese di vita.^{3,4,9,11} Le manifestazioni cliniche e i segni di disfunzione non vanno incontro a risoluzione completa.³ I cani colpiti spesso possono svolgere in modo accettabile il

ruolo di animali da compagnia.^{3,11} Tuttavia, poiché la gravità dell'affezione è variabile, alcuni proprietari ritengono che la qualità della vita del loro animale sia scarsa. Fattori quali basse temperature, esercizio fisico eccessivo e stress sono in grado di aggravare il processo patologico, per cui questi animali non sono adatti all'impiego come cani da lavoro.^{3,4,11} Nei soggetti con megaesofago, la prognosi di sopravvivenza è infausta data la predisposizione alla polmonite *ab ingestis*.^{3,11} A parte questo, la malattia non sembra influire sulla durata della vita degli animali.^{3,11} Nell'ambito delle cure di sostegno da prestare a questi pazienti, è necessario offrire un ambiente caldo per il periodo invernale e limitare i fattori stressanti. I tentativi terapeutici con cloruro di edrofonio e difenilidantoina non hanno avuto successo.⁴ Nelle fasi di recrudescenza, si rivela utile l'uso di diazepam (10 mg per via orale due volte al giorno).^{4,11} Non è ancora stata completamente chiarita la modalità di funzionamento del prodotto, i cui effetti probabilmente derivano dal rilassamento delle fibre muscolari sottoposte a sovraccarico fisiologico.

PREVISIONI

Ad oggi, non sono disponibili test clinici che consentano di individuare gli animali portatori del difetto. La distrofia muscolare del Labrador retriever viene trasmessa per via ereditaria come carattere autosomico recessivo¹ ed entrambi i genitori devono essere portatori del gene difettoso perché la prole venga colpita. Secondo le regole genetiche basilari di Mendel, il 25% circa dei cuccioli risulterà colpito dall'affezione e il 50% ne sarà portatore. I genitori e i fratelli di cuccioli malati devono essere esclusi dalla riproduzione, anche se fatti accoppiare con soggetti non portatori perché comunque si favorirebbe la diffusione dello stato di portatore. (In un accoppiamento fra un individuo portatore e uno non portatore, il 50% della prole sarà portatore del gene). Questi consigli vengono accolti con molta resistenza dagli allevatori che posseggono un campione risultato portatore del gene difettoso. Tuttavia, anche se gli appartenenti a cucciolate precedenti non hanno manifestato la condizione, i cani portatori non devono essere inseriti nei programmi riproduttivi. Benché i tipi di test attualmente disponibili rendano difficile valutare la prevalenza del gene nella popolazione di Labrador retriever, il lungo tempo da cui è nota la malattia, la migliore conoscenza clinica della stessa negli ultimi anni e la sua presenza in alcune fra le principali linee riproduttive indicano che il gene è ampiamente diffuso nell'ambito della razza. La futura disponibilità di un test genetico per la miodistrofia autosomica recessiva consentirà di identificare i soggetti portatori, che potranno così essere lasciati accoppiare unicamente con esemplari normali ed a condizione che la loro progenie venga a sua volta esaminata, per avviare alla carriera riproduttiva unicamente i cuccioli normali, non portatori.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Dr. Kyle Braund per avere fornito la Fig. 2 e Kerry Helms per avere fornito la Fig. 4.

Note sugli Autori

Il Dr. Klopp è Diplomate dell'American College of Veterinary Internal Medicine (Neurology) ed è affiliato al Department of Veterinary Clinical Medicine, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, Illinois. Il Dr. Smith è affiliato allo Scott-Richey Research Center, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Alabama.

Bibliografia

- Kramer JW, Hegreberg GA, Hamilton MJ: Inheritance of a neuromuscular disorder of Labrador retriever dogs. *JAVMA* 179:380-381, 1981.
- Kramer JW, Hegreberg GA, Bryan GM, et al: A muscle disorder of Labrador retrievers characterized by deficiency of type II muscle fibers. *JAVMA* 169:817-820, 1976.
- McKerrell RE, Braund KG: Hereditary myopathy in Labrador retrievers: Clinical variations. *J Small Anim Pract* 28: 479-489, 1987.
- Moore MP, Reed SM, Hegreberg GA, et al: Electromyographic evaluation of adult Labrador retrievers with type-II muscle fiber deficiency. *Am J Vet Res* 48:1332-1336, 1987.
- Mehta JR, Braund KG, McKerrell RE, Toivio-Kinnucan M: Analysis of muscle elements, water, and total lipids from healthy dogs and Labrador retrievers with hereditary muscular dystrophy. *Am J Vet Res* 50:640-644, 1989.
- Amann JF, Laughlin MH, Korthuis RJ: Muscle hemodynamics in hereditary myopathy of Labrador retrievers. *Am J Vet Res* 49:1127-1130, 1988.
- Simpson ST, Braund KG, Sorjonen DC: Muscular dystrophy of Labrador retrievers. *Proc 2nd ACVIM*:78, 1982.
- Hoskins JD, Root CR: Myopathy in a Labrador retriever. *Vet Med Small Anim Clin* 78:1387-1390, 1983.
- McKerrell RE, Braund KG: Hereditary myopathy of Labrador retrievers: A morphologic study. *Vet Pathol* 23:411-417, 1986.
- McKerrell RE, Anderson JR, Herrtage ME, et al: Generalized muscle weakness in the Labrador retriever. *Vet Rec* 115:276, 1984.
- Sharp NJH, Kornegay JN, Lane SB: The muscular dystrophies. *Semin Vet Med Surg* 4:133-140, 1989.
- Cardinet GH III, Holliday TA: Neuromuscular diseases of domestic animals: A summary of muscle biopsies from 159 cases. *Ann NY Acad Sci* 317:290-313, 1979.
- Amann JF: Congenital and acquired neuromuscular disease of young dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 17:617-639, 1987.
- Dubowitz V: Histochemistry of muscle disease, in Walton J (ed): *Disorders of Voluntary Muscle*, ed 4. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981, p 284.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA: *Neuroscience—Exploring the Brain*. Baltimore, Williams Wilkins, 1996, pp 362-369.
- Kornegay JN: Golden retriever myopathy. *Proc 4th ACVIM*: 193-196, 1984.
- van der Kooi AJ, Ginjaar HB, Busch HFM, et al: Limb girdle muscular dystrophy: A pathological and immunohistochemical reevaluation. *Muscle Nerve* 21:584-590, 1998.
- Ringel SP, Carroll JE, Schold SC: The spectrum of mild X-linked recessive muscular dystrophy. *Arch Neurol* 34:408-416, 1977.
- Ten Houten R, De Visser M: Histopathological findings in Becker-type muscular dystrophy. *Arch Neurol* 41:729-733, 1984.
- Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, Fawcett PR: Beckertype muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1:111-132, 1978.
- Nonaka I: Animal models of muscular dystrophies. *Lab Anim Sci* 48:8-17, 1998.
- Braund KG: *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*. St. Louis, Mosby, 1994, pp 396-397.
- Mehta JR, Braund KG, McKerrell RE, Toivio-Kinnucan M: Isoelectric focusing under dissociating conditions for analysis of muscle protein from clinically normal dogs and Labrador retrievers with hereditary myopathy. *Am J Vet Res* 50:633-639, 1989.
- Mehta JR, Braund KG, Hegreberg GA, Thukral V: Lipid fluidity and comparison of the erythrocyte membrane from healthy dogs and Labrador retrievers with hereditary muscular dystrophy. *Neurochemical Research* 16:129-135, 1991.
- Ettinger AJ, Guoping F, Sanes JR: ϵ -Sarcoglycan, a broadly expressed homologue of the gene mutated in limb-girdle muscular dystrophy 2D. *J Clin Invest* 272:32534-32538, 1997.
- Straub V, Campbell KP: Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. *Curr Opin Neurol* 10:168-175, 1997.
- Sorjonen DC, Braund KG, Hoff EJ: Paraplegia and subclinical neuromyopathy associated with a primary lung tumor in a dog. *JAVMA* 180:1209-1211, 1982.
- Braund KG, Dillon AR, Mikeal RL: Experimental investigation of glucocorticoid-induced myopathy in the dog. *Exp Neurol* 68:50-71, 1980.
- Braund KG, Dillon AR, Mikeal RL, August JR: Subclinical myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *Vet Pathol* 17:134-148, 1980.
- Campbell KP: Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 80:675-679, 1995.
- Campbell KP, Kahl SD: Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 338:259-262, 1989.
- Henry MD, Campbell KP: Dystroglycan: An extracellular matrix receptor linked to the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 8:625-631, 1996.
- Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, et al: Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78:625-633, 1994.
- Lim LE, Duclos F, Broux O, et al: β -Sarcoglycan: Characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nature Genet* 11:257-265, 1995.
- Nigro V, de Sù Moreira E, Piluso G, et al: Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the δ -sarcoglycan gene. *Nature Genet* 14:195-198, 1996.
- Richard I, Broux O, Allamand V, et al: Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 81:27-40, 1995.
- Tomè FMS, Evangelista T, Leclerc A, et al: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *CR Acad Sci (Paris)* 317:351-357, 1994.
- Matsumura K, Nonaka I, Campbell KP: Abnormal expression of dystrophin-associated proteins in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Lancet* 341:521-522, 1993.