

Chorioretinopati hos flatcoated retriever är en autoimmun retinopati – slutrapport för projekt N2013-0040

Sammanfattning

- Vi har påvisat ett samband mellan cirkulerande autoantikroppar (AAK) riktade mot normala näthinneproteiner (anti-retinala AAK) och ögonsjukdomen chorioretinopati hos flatcoated retriever.
- Anti-retinala AAK påvisades hos 10 av 11 flatcoated retrievers med oftalmoskopiska förändringar, men förekom endast hos 4 av 12 oftalmoskopiskt normala hundar. Vidare sågs flera olika typer av anti-retinala AAK hos hundar med chorioretinopati än hos normala flatcoated retrievers.
- Det finns nu inget som talar för sjukdomen är en ärftlig näthinnesjukdom, utan vi benämner den immun-medierad chorioretinopati.

Utförda undersökningar

Sammanlagt har 32 flatcoated retrievers ögonlysts och provtagits. Förekomst av anti-retinala AAK har hittills undersökts med Western blotting vid Casey Eye Institute, Portland, Oregon hos 23 av dessa hundar. Elva av dessa hundar (10 hanhundar och 1 tik; medelålder 4,3 år) hade oftalmoskopiska tecken på chorioretinopati och 12 hundar (6 hanhundar och 6 tikar; medelålder 4,2 år) visade inte några tecken på ögonbottensjukdom (Figur 1). Serumprover från 9 hundar (5 affekterade och 4 normala) har ännu inte analyserats utan lagras i väntan på framtida analys.

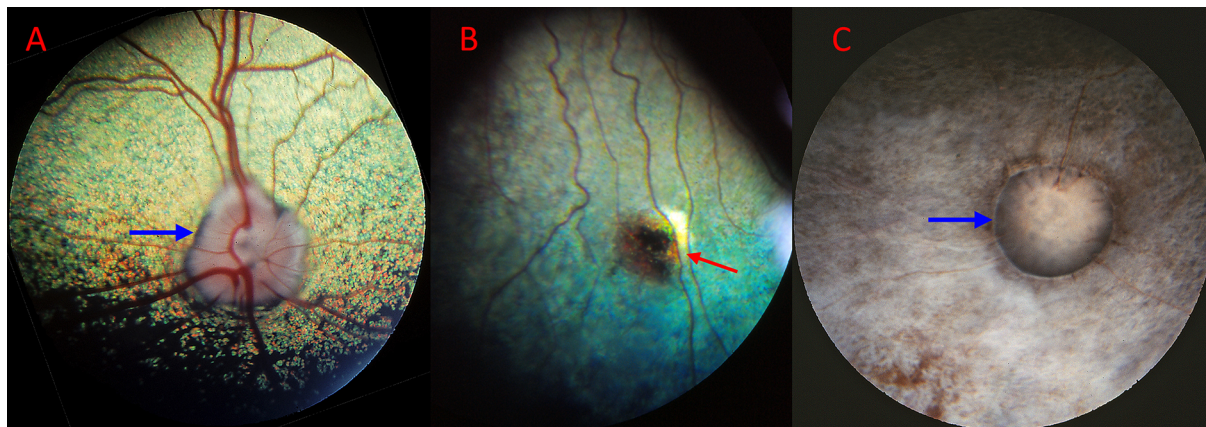
Statistisk jämförelse av förekomsten av anti-retinala AAK hos hundar med och utan oftalmoskopiska tecken på chorioretinopati har gjorts med hjälp av Fisher's exact test.

Vidare har en hund med oftalmoskopiska tecken på chorioretinopati ERG-undersökts och två affekterade hund avlivats och obducerats.

Resultat

Hos de hundar som diagnosticerats med chorioretinopati oftalmoskopiskt, varierade förändringarna i ögonbotten från enstaka, små välvgränsade ärr i näthinnan (fokala, kroniska chorioretinit) i ett öga till tiotals ärr av varierande storlek i båda ögonen, men också till ett eller flera näthinneärr kombinerade med en diffust utbredd förtvining av huvuddelen av näthinnan (retinal atrofi; Figur 1). Hundar med små oftalmoskopiska förändringar hade inte påvisbar synnedsättning, medan hundar med mer utbredd förändringar har visats ha påtagligt försämrad syn.

Hos 10 (9 hanhundar och 1 tik) av 11 hundar med chorioretinopati påvisades 2-7 olika typer av anti-retinala AAK (Figur 2). Hos en affekterad hanhund kunde inte anti-retinala AAK detekteras vid provtagningstillfället. Bland de oftalmoskopiskt friska hundarna hade fyra stycken (två hanhundar och 2 tikar) 1-4 olika anti-retinala AAK.



Figur 1 – Normal ögonbotten hos hund (A) med synnervshuvud (blå pil), tydliga blodkärl i näthinnan och en vacker, gulgrön tapetal del (området där det ljusreflekterande lagret tapetum lucidum finns). Den röda pilen på det mellersta fotot (B) visar ett upphöjt, lokalt ärr (kronisk chorioretinopati) i anslutning till blodkärl i en mer perifer del av ögonbotten. Den centrala delen av ärrret är kraftigt pigmenterad. C) visar ett slutstadium där näthinnan och synnervshuvudet (blå pil) är kraftigt förtvunade liksom blodkärlen i näthinnan som knappt går att urskilja. Även tapetum lucidum är i princip helt ersatt av ärrvävnad.

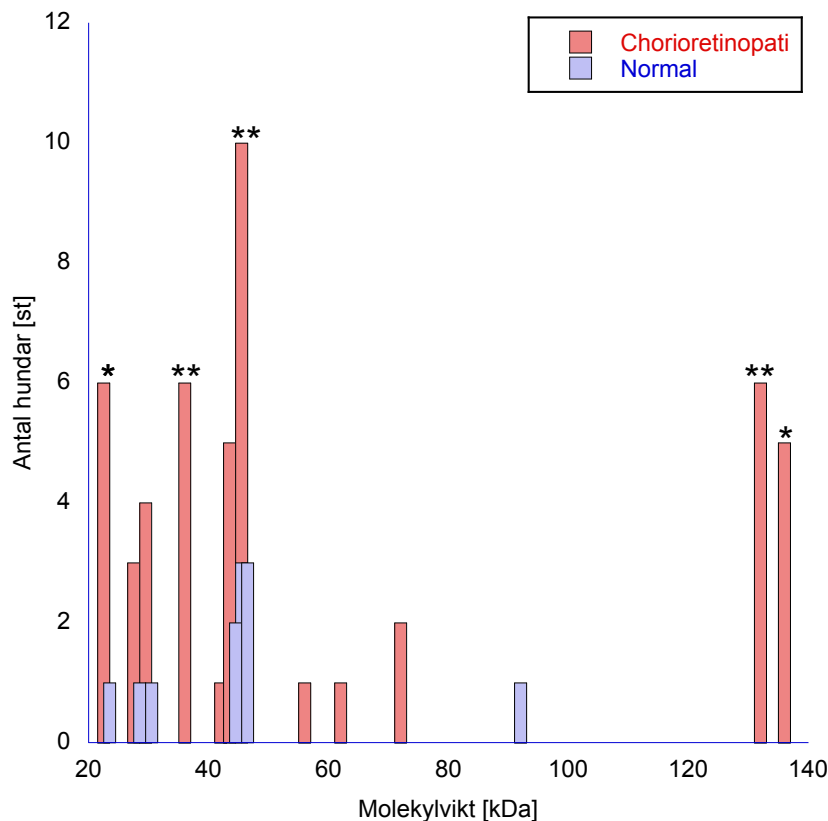
Sammanlagt påvisades 13 olika typer av autoantikroppar; tolv olika sågs hos hundarna med chorioretinopati och 4 olika hos de normala hundarna. Fem av de 13 typerna var signifikant associerade med diagnosen chorioretinopati. Ett av målproteinerna för de anti-retinala AKK har identifierats som enolas (Grazyna Adamus, 2015, personligt meddelande). AAK mot enolas har tidigare påvisats hos enstaka hundar med en annan gåtfull näthinnesjukdom hos hund, Sudden Acquired Retinal Degeneration (SARD)[1], samt vid cancerassocierad retinopati hos människa [2].

ERG-undersökning av en hund med ett flertal näthinneärr i ett öga, men påtaglig synnedsättning visad kliniskt på båda ögonen utfördes. ERG visade nedsatt näthinnefunktion i ögat med ärr, men normal funktion i ögat utan oftalmoskopiska fynd. Fynden talade alltså endast för att de synligt förändrade delarna av näthinnan inte fungerade hos denna hund. Vid patologianatomisk undersökning av hjärnan påvisades även där lokala inflammatoriska förändringar av okänt ursprung, som skulle kunna vara orsaken till den nedsatta synen på ögat med normal ögonbotten. Vi har även fått den unika möjligheten att obducera av en annan flatcoated retriever som diagnosticerades med chorioretinopati år 2009. Sjukdomen hade progredierat och hunden var nu i praktiken blind. Ett flertal fynd som inte uppenbart kan associeras med ögonsjukdomen gjordes. Undersökning av ögon från dessa hundar är ännu inte avslutade.

Slutsats

Chorioretinopati hos flatcoated retriever är associerad med förekomst av anti-retinala autoantikroppar. Ett målprotein för en av de fem AAK som hittills visats vara signifikant associerade med sjukdomen är enolas, ett enzym av betydelse för cellers energiproduktion. Förekomsten av anti-retinala AAK talar emot att chorioretinopati är en ärftlig ögonsjukdom. Vi har därför använt namnet immun-medierad chorioretinopati när resultaten från vår studie presenterats. Att majoriteten av drabbade hundar även i detta material är hanhundar antyder att det kan finnas en ärftlig

faktor som kan påverka uppkomsten av ett antikroppssvar eller antikropparnas möjlighet att nå in genom ögats barriärsystem.



Figur 2 – Antal hundar med anti-retinala AAK riktade mot proteiner som har molekulvikt mellan 23 och 136 kDa. Asterisker anger antikroppstyper som är signifikant associerade med diagnosen chorioretinopati (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Betydelse

Det är viktig information för uppfödare och ägare av flatcoated retrievers att sjukdomen inte är en ärftlig näthinnesjukdom i sig. Immun-medierad chorioretinopati förefaller också vara identisk med "Working dog retinopathy" och "X-linked PRA 3" som tidigare misstänkts vara ärftliga näthinnesjukdomar på andra raser, vilket fått stor påverkan på avelsurvalet. Våra resultat har därför också väckt uppmärksamhet när de presenterats internationellt för ögonveterinärer och kommer sannolikt att påverka hur den typ av ögonbottenförändringar som ses vid dessa sjukdomar bedöms. Samarbete med grupper som arbetar med "Working dog retinopathy" har nyligen inletts. Att chorioretinopati är en immunologisk sjukdom kan också komma att påverka behandlingen av enskilda individer med tecken på pågående diffus förtvining av näthinna.

Presentationer av resultat

- I. Ekestén B., Adamus, G., Ruotsalainen-Ryökkönen, L., Bergström, T. & Narfström, K. Immune-mediated chorioretinopathy in the Flat Coated Retriever. Scientific Meeting of the ECVO, Helsinki, Finland, May 28-31, 2015, [Abstract]. Vet. Ophthalmol. 18 (5):E4, 2015.

- II. Ekesten, B. Adamus, G., L., Bergström, T. & Narfström, K. Chorioretinopati hos flatcoated retriever – en ny autoimmun ögonsjukdom. Agrias och SKK:s forskningsseminarium, Upplands-Väsby, Sverige, 21 November, 2015 [Abstract.]
- III. Ruotsalainen-Ryökkönen, L., Adamus, G., Svensson, A., Bergström, T., Narfström, K. & Ekesten, B. Immune-mediated chorioretinopathy in the Flat Coated Retriever. Manuscript in preparation.

Vidare kommer jag att presentera resultaten på ett möte för flatcoated retriever-uppfödare och – ägare i början av februari 2016.

Områden för fortsatt forskning

Orsaken till produktionen av anti-retinala AAK är okänd, hur de kan passera blod-näthinnebarriären, vilka målproteiner som finns förutom enolas och var de normalt finns i hundens ögonbotten, liksom varför vissa individer endast utvecklar lokala, välavgränsade skador i ögonbotten, medan andra drabbas av en diffus, utbredd förtvining av näthinnan är angelägna frågeställningar att gå vidare med.

Referenser

1. Braus BK, Hauck SM, Amann B, Heinrich C, Fritsche J, Kostlin R, Deeg CA (2008) Neuron-specific enolase antibodies in patients with sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Veterinary immunology and immunopathology* 124 (1-2):177-183.
doi:10.1016/j.vetimm.2008.02.020
2. Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, Heckenlively J, Flannery J, Hargrave PA (1996) The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy. *Clinical immunology and immunopathology* 78 (2):120-129

Ekonomisk slutrapport

Erhållet bidrag	90.000 SEK
Antikroppsanalyser	-31.195
Provtagning och utökade undersökningar	-26.630
Provtagningsmaterial och provhantering	-5.109
Presentatation, ECVO Helsingfors + Agrias & SKKs seminarium	-7.789
Publikationskostnader (manuskript under utarbetande)	?
Förvaltningskostnader	-18.000
Resultat	1.277

Uppsala, den 28/12 2015



Björn Ekesten