



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Steroidresponsiv meningit-arterit - etiologi och patogenes

Lena Jonsson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 71

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Steroidresponsiv meningit-arterit – etiologi och patogenes

Steroid Responsive Meningitis-Arteritis – Etiology and Pathogenesis

Lena Jonsson

Handledare:

Karin Vargmar, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:71
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Hund, meningit, arterit, steroidresponsiv, immunmedierad, patogenes, etiologi, IgA-antikroppar, neutrofiler

Key words: Canine, meningitis, arteritis, steroid responsive, immune mediated, pathogenesis, ethiology, IgA-antibodies, neutrophils

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Metod	4
Litteraturoversikt.....	4
Histologiska förändringar.....	4
Cellmigration.....	5
Kemotaxi	5
Adhesion till kärlendotel	5
Blod-hjärnbarriären	6
Antikroppsproduktion	6
IgA-antikroppar	6
Antikropps-switch	6
Lymfocyter	7
Polarisering av immunsvaret.....	7
Behandling med glukokortikoider.....	8
Ärftlighet	8
Diskussion	9
SRMA och andra sjukdomar i CNS	9
Infektiöst agens	10
Fortsatt forskning	10
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Steroidresponsiv meningit-arterit (SRMA) är en immunmedierad sjukdom som karaktäriseras av steril meningit och arterit i kärlen i meningen. Det är den vanligaste formen av meningit hos hund. Kännetecknande för sjukdomen är en invasion av neutrofiler i centrala nervsystemet (CNS) och höga IgA-nivåer både i blod och i cerebrospinalvätska (CSF). Etiologin och patogenesen bakom sjukdomen är relativt okänd. Mycket talar för att en produktion av kemokinen IL-8 i CNS i kombination med ett ökat uttryck av integrinen CD11a är orsaken till att immunsvaret lokaliserar till CNS. En kraftig ökning av IL-4 bidrar till de förhöjda IgA-nivåerna som kännetecknar sjukdomen. I blodet och i CSF är antalet B-celler förhöjt i förhållande till antalet T-celler. En ökning av IL-4 och antigenpresentation av B-celler främjar ett Th-2-svar, vilket sannolikt är aktivt vid SRMA. Vissa menar att sjukdomen orsakas av ett infektiöst agens och distributionen av inflammatoriska celler och immunoglobuliner tyder på detta. Dock leder behandling med glukokortikoider snabbt till ett förbättrat kliniskt tillstånd, något som talar emot detta. Vissa raser drabbas i högre utsträckning än andra, vilket tyder på att sjukdomen har en genetisk bakgrund, men ingen genetisk faktor har hittills kunnat identifieras.

SUMMARY

Steroid-responsive meningo-arteritis (SRMA) is the most common cause of canine meningitis. It is a systemic inflammatory disease that is characterized by sterile meningitis and arteritis in the arteries of the meninges with neutrophilic pleocytosis in the cerebrospinal fluid (CSF) and high levels of IgA-antibodies in the blood and in the CSF. The complete etiology and pathogenesis of the disease is unknown. The localization of the immune response is most likely due to the production of the chemokine IL-8 within the CNS and an enhanced expression of the integrin CD11a on neutrophils. During the course of SRMA the levels of IL-4 are increased and contributes the high levels of IgA. The proportion of B-cells is enhanced in comparison to T-cells in the CSF and the blood. Antigen presentation of B-cells and high levels of IL-4 are promoters of a Th-2 response. The distribution of inflammatory cells and the immunoglobulins suggests that the disease is caused by an infectious agent, although all attempts to identify such an agent has failed. The fact that glucocorticoid treatment leads to rapid clinical improvement suggests that the disease is not caused by an infectious agent. The fact that some breeds are affected by the disease to a higher degree than others suggests that there is a genetical predisposition for the disease, although no genetical factor has been identified.

INLEDNING

Steroidresponsiv meningit-arterit (SRMA) är en systemisk immunsjukdom som karaktäriseras av steril meningit och inflammation meningernas artärer, (Tipold & Jaggy, 1994; Burgener et al., 1998). Det är den vanligaste formen av meningit hos hund och svarar för procent av inflammationerna i centrala nervsystemet (CNS) (Meric 1988; Tipold et al., 1995). Sjukdomen drabbar främst storvuxna hundraser som är yngre än två år (Behr & Caunzinille, 2006; Lowrie, 2008; Meric, 1988). Den är mer frekvent förekommande inom vissa raser, såsom boxer (Behr & Caunzinille, 2006), berner sennen, schäfer och beagle (Behr & Caunzinille, 2006).

Sjukdomen har en akut och en kronisk form. Den akuta formen karaktäriseras av ett ökat antal polymorfonukleära celler, framför allt neutrofiler, i cerebrospinalvätskan (CSF). De kliniska symtomen är feber och ryggsmärtor, hundarna är också ofta ovilliga att äta och röra på sig. Den akuta formen har både perioder där kliniska symtom förekommer och perioder utan symtom (Behr & Caunzinille, 2006; Cizinauskas, 2000; Gandini et al., 2002; Meric, 1988; Tipold et al., 1995). Vid den kroniska formen förekommer ofta svåra neurologiska symtom, såsom darrningar, ataxi, krampanfall och neurologiskt bortfall. I CSF är totalantalet celler förhöjt och cellpopulationen kan antingen vara blandad eller bestå av mononukleära celler, exempelvis makrofager (Behr & Caunzinille, 2006; Cizinauskas, 2000; Gandini et al., 2002; Lowrie et al., 2008; Tipold et al., 1995). Vid båda formerna förhöjs nivåerna av IgA-antikroppar (IgA) både i serum och i CSF (Cizinauskas, 2000; Tipold et al., 1995).

Diagnosen SRMA ställs utifrån kliniska symtom, uteslutande av andra orsaker till smärtan, analys av CSF, samt framgångsrik behandling med glukokortikoider (Lowrie et al., 2008). Behandling med glukokortikoider leder snabbt till ett förbättrat tillstånd, vilket stärker diagnosen. När patienten är symtomfri kan medicineringen gradvis reduceras. I vissa fall kan den avslutas helt efter en tid och i vissa fall kan en underhållsdos krävas för att förhindra återfall (Tizard, 2009 s. 421).

Inflammationen vid SRMA är begränsad till meningerna, vilket gör sjukdomen lämplig att använda som modell i forskning på sjukdomar där immunsvaret riktar sig mot ett specifikt område (Tipold & Jaggy, 1994; Burns et al., 1991) samt olika vaskulitsjukdomar (Tipold et al., 1995, Schwartz et al., 2008). Om patogenesen och principerna bakom SRMA kartläggs kan detta främja forskning på liknande sjukdomar, både hos djur och människa. Ökad kunskap om sjukdomen kan även leda till nya, mer effektiva behandlingsstrategier (Burns et al., 1991; Tipold & Jaggy, 1994).

Syftet med denna studie är att undersöka vilka teorier som finns om etiologi och patogenes, utifrån frågeställningarna:

- Vilka mekanismer bidrar till de skador som uppstår vid SRMA?
- Vilka gemensamma drag har SRMA och andra sjukdomar som drabbar CNS?

METOD

I litteratursökning har följande databaser använts:
PubMed, Web of knowledge, Science direct

Följande sökord har använts:

SRMA, steroid responsive meningitis-arteritis, aseptic meningitis, beagle pain syndrome

LITTERATURÖVERSIKT

Flertalet forskare (Harcourt, 1978, Meric, 1986 Lowrie et al., 2009) menar att SRMA kan vara en immunmedierad sjukdom. Tre företeelser vid sjukdomen tyder på detta; höga IgA-nivåer förekommer både i serum och i CSF, de kliniska symtomen försvinner vid behandling med glukokortikoider samt att ett infektiöst agens inte har kunnat identifieras. De menar dock att det inte uteslutet att det ändå kan röra sig om ett sådant.

Histologiska förändringar

Histologiskt karaktäriseras den akuta formen av SRMA av meningit med infiltration av framförallt neutrofiler, men även makrofager och lymfocyter i meningerna. Lymfocytpopulationen består främst av B-celler och plasmaceller. Dessutom förekommer i de flesta fall en utbredd arterit med förstörade endotelceller och glatta muskelceller, samt perivaskulära manschetter i meningernas kärl (Tipold et al., 1995; Tipold et al., 1999). Det sker en hyalin degeneration av kärlväggen och polymorfonukleära celler, makrofager och lymfocyter invaderar kärlväggen. I de flesta fall påverkas meningerna i hela CNS men de kraftigaste förändringarna sker i den cervikala regionen (Tipold et al., 1995). I sällsynta fall kan kärlförändringar även uppstå i coronarkärl och artärer i mediastinum (Tipold et al., 1999). Vid den kroniska formen av SRMA är antalet inflammatoriska celler i meningerna lågt. Det sker en fibrös förtjockning av- och en fokal mineralisering i meningerna. Infiltration av inflammatoriska celler i kärlväggarna är ovanligt vid den kroniska formen. Kärlväggarna förtjockas och i tunica intima sker cellproliferation och fibrosbildning vilket kan ge upphov till stenosis i kärnen (Tipold et al., 1995).

Tipold et al. (1999) menar att likheterna mellan SRMA och andra infektioner i CNS stöder teorin om att immunsvaret startas av ett infektiöst agens. Vid virala sjukdomar i CNS förekommer, i likhet med SRMA, perivaskulära manschetter framför allt bestående av lymfocyter. Vid sjukdom orsakad av protozoer är de vanligaste inflammatoriska cellerna makrofager. Vid bakteriell sjukdom förekommer neutrofiler i olika grad tillsammans med lymfocyter.

Hos hundar med SRMA har Tipold et al. (1995) funnit höga nivåer cirkulerande IgG-immunkomplex i serum. I CSF har dock inga immunkomplex påvisats. I fem kroniska fall har IgG- och IgM- samt IgA-komplex påvisats i kärlväggarna. Förutom dessa fem fall har inlagring av Ig-komplex i de vaskulära förändringarna inte observerats. Meningiten hos hundarna anses inte vara sekundär till kärleskadorna eller bero på en generell

immunkomplexsjukdom. Det kan dock inte uteslutas att immunkomplex är involverade vid någon tidpunkt i sjukdomen (Tipold et al., 1995).

Cellmigration

Ett av de utmärkande dragen för SRMA är den stora mängd neutrofiler som migrerar till CNS. Cellmigrationen kontrolleras av kemokiner och selektiner. Kemokinerna reglerar förflyttningen av specifika cellpopulationer och påverkar därmed många inflammatoriska och immunologiska responser. Uppsättningen av kemokiner styr troligtvis sammansättningen av det inflammatoriska svaret (Burgener et al., 1998). Selektiner gör det möjligt för leukocyterna att fästa till kärlendotelet och migrera in i vävnaden (Tizard, 2009).

Kemotaxi

De flesta kemokiner produceras av olika celltyper, bland annat makrofager och mastceller, i inflammerad eller skadad vävnad och attraherar fler inflammatoriska celler till platsen. Troligtvis reglerar uppsättningen av kemokiner sammansättningen av celler i det inflammatoriska svaret (Tizard, 2009, 21-23). Kemokinen IL-8 är involverad i många neurologiska sjukdomar (Burgener et al., 1998). IL-8 attraherar och aktiverar neutrofiler genom att stimulera exocytos av granula och produktion av proinflammatoriska molekyler. CSF hos hundar med SRMA har en markant högre kemotaktisk aktivitet för leukocyter än CSF hos hundar med andra CNS-sjukdomar. Neutrofiler attraheras i samma utsträckning som hos hundar med bakteriell encefalit och det finns även en viss kemotaktisk aktivitet för monocyter. Denna är dock relativt låg jämfört med aktiviteten i CSF hos hundar med viral encefalit (Burgener et al., 1998).

Vid behandling med glukokortikoider undertrycks de kliniska och patologiska uttrycken för sjukdomen och cellantalet i CSF minskar till normala nivåer. Den kemotaktiska aktiviteten och IL-8-nivåerna är dock fortsatt höga under lång tid trots att inflammationen minskar. Utifrån detta drar Burgener et al. (1998) slutsatsen att den kemotaktiska aktiviteten vid SRMA inte beror på inflammationen, den är snarare dess orsak, vilket kan förklara att sjukdomen kan övergå i en kronisk form och att vissa hundar får återfall. Lokaliseringen av inflammationen till CNS kan enligt Burgener et al. (1998) bero på att kemotaktiska faktorer såsom IL-8 produceras på platsen (Burgener et al., 1998).

Adhesion till kärlendotel

För att neutrofiler ska kunna fästa vid och migrera genom kärlendotel krävs integriner som uttrycks på neutrofilernas yta (Tizard, 2009). Integriner är alltså nödvändiga för den massiva migrationen av neutrofiler till CNS och har därmed en viktig roll i sjukdomens patogenes (Schwartz et al., 2008; Tipold & Jaggy, 1994). Neutrofiler hos hundar med SRMA uttrycker integrinen CD 11a i högre utsträckning än neutrofiler hos hundar med andra typer av inflammationer och tumörer i CNS, trauma på ryggmärgen, samt friska hundar. Integrinerna CD11b och CD11c uttrycks i lika hög utsträckning vid samtliga sjukdomar som undersöktes. Enligt Schwartz et al. (2008) skiljer sig integrinuttrycket relativt mycket åt mellan individer med SRMA. Variationen speglar sannolikt att hundarna med SRMA går genom olika faser av

sjukdomen, akuta och asymtomatiska. Schwartz et al. (2008) anser att en reducerad migration beror på ett minskat uttryck av CD11a, vilket kan förklara frånvaron av neutrofiler i CNS under sjukdomens asymtomatiska perioder, trots fortsatt hög kemotaktiska aktivitet.

Blod-hjärnbarriären

För att leukocyterna ska ta sig in i CNS måste de passera blodhjärnbarriären. Vid SRMA sker infiltrationen troligtvis främst via blodkärlen som skadas av arteriten. I CSF-prov från SRMA-patienter ses ofta blödningar och albumin, vilket gör att skador på blod-hjärnbarriären kan misstänkas och att celler via dessa kan ta sig in i CNS (Behr & Cauzinille, 2006; Schwartz et al., 2010). Matrixmetalloproteinaser (MMP) MMP-2 och MMP-9 är viktiga enzymer i neuroinflammationer. Dessa produceras både av migratoriska celler och av parenkymala celler i CNS. De aktiverar proinflammatoriska molekyler och ökar blod-hjärnbarriärens permeabilitet genom att degradera typ IV-kollagen som är huvudkomponenten i basalmembranet. Detta möjliggör rekrytering av leukocyter till CNS, framför allt tidigt i inflammationen. Hos hundar med SRMA har leukocyter i CSF 25 gånger högre produktion av MMP-2, jämfört med samma typ av celler i blodet. Även lymfocyter i CSF producerar MMP-2 i högre grad än i blodet. Leukocyter som migrerat in i CSF har ett ökat uttryck av MMP-9. Denna molekyl finns även hos leukocyter i CSF hos hundar med bakteriell meningit. Schwartz et al. (2010) anser att både MMP-2 och MMP-9 har en roll i patogenesen vid SRMA.

Antikroppsproduktion

Vid sjukdom i CNS initieras ett lokalt immunsvaret och lokal produktion av IgG-antikroppar. Vid SRMA är även IgA- och IgM-nivåerna förhöjda i CNS, och Tipold et al. (1993) menar att syntesen av dessa också sker i CNS. Även vid kroniska sjukdomar hittades IgM i CNS, vilket tyder på att switch i antikroppsvar i CNS skiljer sig från den i det generella humoral immunsvaret. (Tipold et al., 1993)

IgA-antikroppar

Kännetecknande för SRMA är höga IgA-nivåer i CSF och serum. IgA förekommer i förhöjda nivåer även vid andra inflammatoriska tillstånd i CNS, men dock ej så höga som vid SRMA. Tipold et al. (1994) anser att detta visar att höga IgA-nivåer inte kan förknippas med något specifikt agens. Cizinauskas (2000) hävdar däremot att förhöjda IgA-nivåer i blodet, både i perioder med symtom och under perioder utan symtom, skulle kunna bero på ett persisterande agens. Samtliga försök att identifiera ett sådant agens har dock misslyckats (Cizinauskas, 2000; Tipold et al., 1995). IgA har förmåga att aktivera komplementsystemet och interagera med fagocyterande celler, vilket Tipold et al. (1995) menar kan bidra till de immunopatologiska händelser som ger upphov till skadorna vid SRMA.

Antikropps-switch

Cytokinerna IL-4, IL-5 och IL-10 initierar en immunoglobulin-switch från IgM-produktion till IgA-produktion. Hos hundar med SRMA utsöndras IL-4 i högre grad, både från

mononukleära celler i blodet och i lymfocyter i CSF, än hos hundar med andra sjukdomar i CNS, vilket troligtvis är orsaken till de höga IgA-nivåerna som ses vid SRMA. Förhållandet mellan SRMA och de andra grupperna är liknande för cytokinen IL-5, men skillnaderna är inte lika tydliga. IL-10-nivåerna i blodet skiljer sig inte åt vid olika CNS-sjukdomar, men hos hundar med SRMA är IL-10-nivåerna högre i CSF jämfört med vid andra inflammatoriska sjukdomar i CNS (Burgener et al., 1998).

Lymfocyter

Vid SRMA förskjuts förhållandet mellan B- och T-lymfocyter i blodet mot en ökad andel B-celler. Detta sker även vid infektioner av bakterier och protozoer i CNS. Schwartz et al. (2008) anser att B-celler är viktiga vid SRMA då de har ett starkt samband med ökningen av antalet neutrofiler. I CSF är fördelningen mellan T- och B-celler ännu mer förskjuten mot en dominans av B-celler jämfört med blodet. Ett liknande förhållande ses även vid inflammationer i CNS som orsakas av bakterier och protozoer (Schwartz et al., 2008; Tipold et al., 1999). En ökad andel B-celler kan antingen bero på selektiv rekrytering av dessa celler från blodet eller en massiv prolifering på plats i CNS. Även under behandling är förhållandet fortsatt förskjutet mot en högre andel B-celler hos de flesta hundar (Schwartz et al., 2008). Vid virala encefaliter dominerar T-celler i blodet och i CSF (Tipold et al., 1999). Förhållandet mellan T-hjälparceller (Th-celler) och cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) är vid SRMA förskjutet mot en ökad andel Th-celler. Dominansen av Th-celler indikerar att ett humort immunsvar är aktivt. Immunsvaret är mest sannolikt av Th2-typ, vilket skulle kunna förklara den överskottsproduktion av IgA i serum och CSF som är sjukdomens kännetecken. Den låga andelen CTL kan vara relevant för patogenesen, då närvaron av dessa celler är negativt korrelerad med antalet lymfocyter i CSF. CTL som finns endast i låga mängder vid SRMA kan alltså ha en suppresserande verkan på immunförsvaret. (Schwartz et al., 2008)

Polarisering av immunsvaret

Vid SRMA uttrycks IL-4 i hög grad och IL-2 och IFN γ , som är promotorer för ett Th-1-svar, uttrycks i låg grad hos mononukleära celler i blodet och i CSF. Detta tyder på att ett Th-2 svar är aktivt, eftersom ett sådant karaktäriseras av höga IL-4 nivåer och låga nivåer av IL-2- IFN γ . Uttrycket av IL-5 och IL-10 skiljer sig inte från det hos hundar med andra inflammatoriska tillstånd och tumörer i CNS. IL-4, IL-5, IL-6 och IL-10 har en positiv inverkan på produktionen av IgA, vilket gör Th-2 reaktionen till en viktig patogen faktor för förhöjd syntes av IgA, då denna stimulerar B-cellsproliferation och utsöndring av immunoglobuliner (Schwartz et al., 2010). I det tidiga skedet av sjukdomen är cytokinprofilen otydlig och innehåller en blandning av olika cytokiner. Polariseringen mot ett Th-2-svar är tydligast hos kroniska fall eftersom det är en dynamisk process som pågår under lång tid. Huruvida immunsvaret polariseras mot ett Th1 eller Th2-svar beror på flera faktorer. Ett Th-2-svar främjas bland annat av dominans av IL-4 i de naiva T-cellers mikromiljö samt ett eventuellt antigen. Miljöantigen utlöser vanligen inflammatoriska reaktioner med hög andel IL-4. Utifrån detta anser Schwartz et al. (2010) att SRMA skulle kunna orsakas av ett yttre agens. Antigenpresentation av B-celler stimulerar också utveckling mot ett Th2-svar genom att IL-1, som är en Th-2-promotor, utsöndras i samband med presentationen. Detta kan bidra till

utvecklandet av SRMA, eftersom andelen B-celler är relativt hög, både i blodet och i CSF (Schwartz et al., 2010).

Behandling med glukokortikoider

Vid behandling med glukokortikoider återgår cellantalet i CSF snabbt till normala nivåer (Burgener et al., 1998; Cizinauskas et al., 2000). Detta beror bland annat på att transkriptionen av MMP-2 och MMP-9 hos inflammatoriska celler i blodet inhiberas, vilket leder till en minskad invasion av inflammatoriska celler genom blod-hjärnbarriären (Schwartz et al., 2010). Det är känt att glukokortikoidbehandling minskar uttrycket av integriner, exempelvis CD11a, på neutrofiler hos människa (Burgener et al., 1998). Schwartz et al. (2008) menar att detsamma troligtvis sker hos hundar, vilket ger en minskad adhesion. Troligen bidrar även den minskade adhesionen av inflammatoriska celler vid kärlendotelet till ett minskat cellantal i CSF. Den kemotaktiska aktiviteten och IL-8 nivåerna i CSF modifieras något under behandling, men nivåerna är fortsatt höga under lång tid, trots att inflammationen har minskat. (Burgener et al., 1998). Vid behandling är IgA-nivåerna fortsatt höga både i serum och CSF och antikroppsproduktionen verkar inte påverkas av glukokortikoider. Detta stöder enligt Cizinauskas et al. (2000) tesen om att IgA-produktionen orsakas av ett persisterande agens. Glukokortikoider inhiberar transkriptionen av både Th2- och Th1- associerade cytokiner, vilket leder till en depolarisering av immunsvaret efter en tid. Vid längre behandlingar dominerar Th-2 cellerna igen, något som skulle orsaka de fortsatt höga IgA-nivåerna, trots ett förbättrat klinisk tillstånd (Schwartz et al., 2010).

Ärftlighet

Hittills har ingen genetisk faktor bakom SRMA kunnat identifieras, men vissa raser drabbas i högre utsträckning än andra. Detta tyder på att djurets genetiska bakgrund kan bidra till att sjukdomen utvecklas. Individens genetiska bakgrund påverkar om immunsvaret riktas mot ett Th1- eller ett Th2-svar, och därmed vilken typ av inflammation som uppstår (Anfinsen et al., 2008; Cizinauskas et al., 2000; Schwartz et al., 2010; Tipold & Jaggy, 1994). Schwartz et al., (2010) misstänker att djuren som drabbas av SRMA har en tendens att lättare utveckla ett Th2-svar. Sjukdomen kan ackumuleras inom vissa linjer inom raser, där risken för att drabbas av SRMA är betydligt högre än prevalensen för rasen. I Norge har prevalensen för SRMA hos nova scotica duck tolling retriever (NSDTR) uppskattats till 2,5 %. I en studie där samtliga NSDTR födda mellan 1994 till 2003 undersökts uppvisade cirka 50 % av syskonen i flera kullar inom vissa linjer symtom som stämmer överens med SRMA. Hos alla de drabbade hundarna fanns bakåt i föräldrarnas stamtavlor en gemensam anfader. Dessa släktskapsstudier tyder på att genetiska faktorer är involverade i sjukdomens etiologi. (Anfinsen et al., 2008).

DISKUSSION

Orsaken till att inflammationen vid SRMA lokaliseras till CNS är produktionen av kemotaktiska faktorer, däribland IL-8, som sker på plats i CNS. IL-8-nivåerna är fortsatt höga även under behandling trots att inflammationen minskat. Detta visar att IL-8 är en bidragande orsak till inflammationen, och att IL-8-nivåerna inte orsakas av en pågående inflammation. Det finns ett samband mellan ökad kemotaktisk aktivitet för polymorfonukleära celler och en ökning av IgA i CSF (Burgener et al., 1998). Integrin CD11a har också en roll i patogenesen då denna molekyl bidrar till att neutrofiler invaderar CNS. Integrinen uttrycks i olika hög grad på neutrofilernas yta, vilket verkar vara orsaken till sjukdomens olika faser, symtomatiska och asymtomatiska. Att symtomen försvinner vid behandling med glukokortikoider, som bland annat nedreglerar uttrycket av CD11a, tyder på att denna molekyl är betydelsefull för patogenesen (Schwartz et al., 2008). Produktionen av enzymerna MMP-2 och MMP-9 hos migrerande polymorfonukleära celler ökar kraftigt vid SRMA. Dessa ökar blod-hjärnbarriärens permeabilitet och bidrar till att inflammatoriska celler kan invadera CNS. I senare stadier av sjukdomen tar sig inflammatoriska celler in i CNS även via de skador på kärlendotelet som inflammationen ger upphov till. MMP-2 och MMP-9 aktiverar även proinflammatoriska molekyler, vilket ökar inflammationen ytterligare. Hypotesen om att dessa enzymer är viktiga i patogenesen styrks av att transkriptionen av dessa nedregleras vid tillförsel av glukokortikoider, och symtomen försvinner (Schwartz et al., 2010).

IgA nivåerna är höga, både i serum och CSF, och dessa antikroppar kan både aktivera komplementsystemet och fagocyterande celler, vilket kan ge upphov till de skador som uppkommer vid sjukdomen (Tipold et al., 1993). De höga IgA-nivåerna beror troligtvis på den kraftiga utsöndringen av IL-4 som uppstår vid SRMA. IL-4 bidrar till en antikropps-switch från IgM till IgA (Burgener et al., 1998). En dominans av IL-4 i närheten av naiva T-celler är också en stark promotor för ett Th2-svar, som i sin tur bidrar till en förhöjd produktion av IgA. När antigen presenteras med hjälp av B-celler bidrar också detta till att ett Th2-svar utvecklas, alltså kan även B-cellerna, som ses i stor mängd vid sjukdomen, ytterligare förstärka Th-2-svaret. Uttrycket av IL-2 och IFN γ , som är promotorer för ett Th1-svar, är lågt vid SRMA, både i blodet och i CSF. Detta bidrar troligen också till polariseringen (Schwartz et al., 2010).

Ökningen av B-celler i serum och i CSF har ett starkt samband med ökningen av antalet neutrofiler. Ökningen av B-cellerna beror antingen på en massiv rekrytering från blodet eller på en ökad proliferation på plats orsakad av sammansättningen av cytokiner i CNS. T-cellspopulationen är förskjuten mot en ökad andel Th2-celler, vilket tyder på att ett humoralt immunsvaret är aktivt vid sjukdomen. Den låga andelen CTL kan vara relevant för patogenesen, då de kan ha en suppressiv verkan på immunsvaret (Schwartz et al., 2008).

SRMA och andra sjukdomar i CNS

Ett av de mest utmärkande dragen för SRMA, den ökade kemotaktiska aktiviteten för neutrofiler och massiva migrationen av dessa celler till CNS, är gemensamt för SRMA och bakteriella infektioner i CNS (Tipold et al., 1999). Enzymet MMP-9 produceras också i lika

hög grad hos leukocyter i CSF hos hundar med bakteriell meningit (Schwartz et al., 2010). Vid infektioner orsakade av bakterier och protozoer förskjuts förhållandet mellan B- och T-celler på ett liknande sätt som vid SRMA (Schwartz et al., 2008; Tipold et al., 1999). Vid virala sjukdomar bildas perivaskulära manschetter, detta sker även vid SRMA (Tipold et al., 1999). Gemensamt för SRMA och olika typer av CNS-sjukdomar är en ökning av IgA-antikroppar i CSF, ökningen är dock betydligt högre hos SRMA-patienter (Tipold et al., 1994). IL-10 utsöndras i CSF vid flertalet CNS-sjukdomar men större mängd högre vid SRMA. Utsöndringen av IL-4 och IL-5, både i blod och i CSF, sker i betydligt högre grad hos hundar med SRMA än hos hundar med infektiösa CNS-sjukdomar och tumörer i CNS (Schwartz et al., 2008).

Infektiöst agens

Det finns mycket som talar för att SRMA orsakas av ett okänt agens. Sjukdomen har flera histologiska likheter med både virala och bakteriella CNS-sjukdomar. Detta talar för att SRMA skulle kunna orsakas av ett yttre agens, trots att något sådant inte kunnat identifieras (Tipold et al., 1999). Vissa menar att det faktum att IgA produceras i stora mängder trots frånvaro av symtom skulle kunna orsakas av ett persisterande agens (Cizinauskas et al., 2000). Andra anser dock att höga IgA-nivåer inte kan förknippas med en specifik typ av agens eftersom nivåerna förhöjs vid flera olika CNS-sjukdomar, både bakteriella och virala (Tipold et al., 1994). Distributionen av inflammatoriska celler samt förekomsten av immunkomplex i vissa fall, talar för att sjukdomen startas av en yttre faktor, som skulle kunna leda till en defekt reglering av immunsystemet (Schwartz et al., 2010). De höga nivåerna av IL-4 talar för att ett miljöantigen skulle kunna vara orsaken till sjukdomen, då dessa vanligtvis utlöser inflammatoriska reaktioner med en hög andel IL-4 (Schwartz et al., 2010). Vid behandling med glukokortikoider sker en snabb klinisk förbättring. Detta tyder på att sjukdomen inte orsakas av ett infektiöst agens. Glukokortikoidbehandling skulle då kunna lindra symtomen tillfälligt, men immunosupprimering borde gynna en infektion och symtomen skulle då kunna blossa upp på nytt.

Fortsatt forskning

För att kunna förebygga att hundar drabbas av SRMA bör genetiska studier genomföras. Rasklubbar och uppfödare inom raser med högre sannolikhet att drabbas av sjukdomen bör verka för att avel inte ska ske på de individer som medför en risk att sjukdomen eller anlagen förs vidare till kommande generationer. Det är dock viktigt att det utreds hur anlagen för sjukdomen nedärvs för att undvika att individer med önskvärda egenskaper tas ur avel i onödan. Vidare forskning behövs även för att identifiera eller helt avskryva förekomsten av ett eventuellt infektiöst agens, samt immunologiska studier som kan ge mer information om sjukdomens patogenes.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Anfinsen K, Berendt M, Liste F, Haagensen T, Indrebo A, Lingaas F, Stigen O, Alban L (2008) A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the Norwegian population of Nova scotica duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Veterinary Medical Association*, 72, 350-355.
- Behr S. & Cauzinille L. (2006) Aseptic suppurative meningitis in juvenile boxer dogs: retrospective study of 12 cases. *Journal of the American animal hospital association*, 42, 278-280.
- Burgener I, Van Ham L, Jaggy A, Vandeveld A, Tipold A. (1998) Chemotactic activity and IL-8 levels in the cerebrospinal fluid in canine steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of neuroimmunology*, 89, 182-190.
- Cizinauskas S, Jaggy A, Tipold A. (2000) Long term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of small animal practice*, 41, 295-301.
- Gandini G., E Brini, D. Belotti & M. Cipone (2003) Clinical and clinicopathological findings in three dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA). *Veterinary research communications*, 7, 763-765.
- Lowrie M, Anderson T.J, Penderis J (2008) Steroid responsive meningitis-arteritis in dogs. *UK Vet. Small animal neurology*, 13, 862-870.
- Meric Susan (1988) Canine meningitis a changing emphasis. *Journal of internal veterinary medicine*, 2, 26-35.
- Schwartz M, Carlson R, Tipold A. (2008) Selective CD11a upregulation on neutrophils in the acute phase of steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Veterinary immunology and immunopathology*, 126, 248-255.
- Schwartz M, Moore P.F, Tipold A. (2008) disproportionately strong increase of B cells in inflammatory cerebrospinal fluid of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 125, 274-283.
- Schwartz M, Puff C, Stein V.M, Baumgärtner W, Tipold A. (2010) Pathogenic factors for excessive IgA production: Th2-dominated immune response in canine steroid-responsive meningitis-arteritis. *The veterinary journal*, 187, 260-266.
- Schwartz M, Puff C, Stein V.M, Baumgärtner W, Tipold A. (2010) Marked MMP-2 transcriptional up-regulation in mononuclear leukocytes invading the subarachnoid space in aseptic suppurative steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Veterinary immunology and immunopathology*, 133, 198-206.

- Tipold A. Moore P. Zurbriggen A. Vandeveld M. (1999) Lymphocyte subset distribution in steroid responsive meningitis-arteritis in comparison to different canine encephalitides. *Journal of veterinary medicine*, 46, 75-85.
- Tipold A. Pfister H. Zurbriggen A. Vandeveld M. (1993) Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS. *Veterinary immunology and immunopathology*, 42, 149-159.
- Tipold A. Vandeveld M. Zurbriggen A. (1995) Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in veterinary science*, 58, 103-108.
- Tizard, I. R. (2009) *Veterinary immunology an introduction*. 8 uppl. St. Louis. Saunders Elsevier