



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Sudden acquired retinal degeneration syndrome hos hund

Emelie Olovsson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:63

Sudden acquired retinal degeneration syndrome hos hund

Sudden acquired retinal degeneration syndrome in dogs

Emelie Olovsson

Handledare: Björn Ekesten, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Delnummer i serie: 2016:63

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: hund, sudden retinal degeneration syndrome, immunmedierad retinopati

Keywords: dog, sudden retinal degeneration syndrome, immune-mediated retinopathy

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Immunmedierad retinopati	4
Mer om bakgrunden till immunmedierad retinopati	5
Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARD)	5
Mer om bakgrunden till SARD.....	6
Systemiska symptom vid SARD.....	7
Hur skiljs immunmedierad retinopati och SARD åt kliniskt?.....	8
Diskussion.....	9
Referenslista	10

SAMMANFATTNING

Lite i skymundan till mer välkända retinala sjukdomar som exempelvis progressiv retinal atrofi (PRA) hos hund finns andra tillstånd som immunmedierad retinopati och sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARD) som båda orsakar synnedsättningar och kan leda till blindhet. Kan dessa vara samma sjukdom?

SARD är en grupp sjukdomar som leder till snabb retinal degeneration och plötsligt insättande synförlust hos hund. SARD orsakar ingen fysisk smärta. Bakgrunden till utvecklingen av den progressiva synförlusten vid SARD är okänd, men det finns fall där antiretinala autoantikroppar påvisats hos drabbade hundar.

Systemiska symptom som viktökning, polyfagi, polyuri och polydipsi samt i vissa fall också systemisk hypertension beskrivs hos en stor del av SARD-hundarna men bakgrunden till systemsymptomen är oklar. En etiologi som föreslagits är att hundarna även har hyperadrenokorticism, vilket ger liknande systemiska symptom. Det finns också resultatet som talar för att mindre hundraser (till kroppsvikten) oftare skulle drabbas av SARD, samtidigt som de anses vara mer predisponerade för endokrinopati, vilket kan tala för ett samband med hyperadrenokorticism. De systemiska symptomen anges dock inte vara permanenta i många fall och avklingar några månader efter blindhetens uppkomst. Det krävs alltså vidare forskning för att säkerställa detta eventuella samband.

Vid immunmedierad retinopati leder inte alltid synnedsättningen till total blindhet. Utvecklingen av synproblem, främst nedsättning av hundens mörkerseende, kan ofta noteras och följas av hundägaren under en längre tidsperiod. Hos människor med motsvarande typ av sjukdom är sjukdomsförloppet kortare. På humansidan finns många studier kring immunmedierad retinopati och för diagnos av dessa patienter krävs att cirkulerande, antiretinala autoantikroppar påvisas i blodet. Orsaken till bildning av antiretinala antikroppar vid immunmedierad retinopati hos hund är ännu oklar.

Det finns alltså likheter mellan immunmedierad retinopati och SARD på hund. Tillstånden är dock dåligt definierade och det finns inte enhetliga diagnoskriterier. Åtminstone de hundar med SARD som har antiretinala antikroppar i serum förefaller ha en särskild form av immunmedierad retinopati. Hos hundar med SARD som man inte kan påvisa antiretinala antikroppar i blodet hos, kan antingen antikroppssvaret ha klingat av eller så innefattar begreppet SARD i själva verket flera olika sjukdomar som kan ha skilda uppkomstmekanismer.

SUMMARY

In the shadows of well known retinal diseases in dogs, such as progressive retinal atrophy (PRA), other conditions exist such as immune-mediated retinopathy and sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARD), both causing visual impairment and potentially leading to blindness.

SARD is a group of diseases that causes retinal degeneration and sudden loss of vision in dogs. SARD causes no physical pain. The background to the progressive vision loss in SARD remains unknown, but affected dogs with antiretinal autoantibodies have been reported.

Systemic signs such as weight gain, polyphagia, polyuria and polydipsia, and in some cases systemic hypertension are described in a large proportion of the SARD-affected dogs, but the background to the systemic signs is unclear. One proposed aetiology is that the dogs concomitantly have hyperadrenocorticism, which has similar systemic signs. There are also results suggesting that smaller breeds (in body weight) are more frequently affected by SARD and they are also considered to be predisposed to endocrinopathies, which suggests a possible link to hyperadrenocorticism. In many patients, however, the systemic signs are not permanent and disappear some months after the onset of blindness. Hence, this potential relationship between diseases warrants further research.

In immune-mediated retinopathy, visual impairment does not always lead to blindness. The development of visual impairment in immune-mediated retinopathy, which is said to mainly affect the night vision of the dog, can often be observed and monitored by the dog owner during a long period of time. In human beings affected by the same type of disease the time course of the disease is shorter. Several studies of immune-mediated retinopathy have been performed in human patients and circulating antiretinal autoantibodies need to be detected in order to establish the diagnosis. Why antiretinal antibodies are formed in some dogs remains unclear.

In summary, there are similarities between immune-mediated retinopathy and SARD in dog. Both conditions, however, are poorly defined and there are no strict, diagnostic criteria either. At least dogs with SARD that have circulating antiretinal autoantibodies appear to have a form of immune-mediated retinopathy. In dogs with SARD without detectable antiretinal antibodies in the blood, one option is that the autoantibodies may have been lost over time and another option is that SARD in fact encompasses a group of diseases that may have different aetiologies.

INLEDNING

Inom hundvärlden är PRA (progressiv retinal atrofi) ett välkänt sjukdomskomplex, PRA är en grupp ärftliga retinala degenerationer som leder till att hundarna förlorar synen (Petersen-Jones, 1998). Lite i skymundan finns andra retinala sjukdomar som immunmedierad retinopati och sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARD) som också kan leda total synförlust (Grozdanic *et al.*, 2008).

Vid immunmedierad retinopati kommer hundägarna att observera en sjukdomsprocess som kan pågå under månader till år. Det kan då handla om att enbart mörkerseendet påverkas men kan också leda till total synförlust (Grozdanic *et al.*, 2008). SARD har däremot en plötslig debut och hundarna kommer bli blinda inom dagar till månader. I vissa fall har nyktalopi (nattblindhet) observerats innan synförlusten sker (van der Woerdt *et al.*, 1991). Processen är smärtfri för hunden (Carter *et al.*, 2009), men däremot kan systemiska symptom förekomma och dessa kan påverka hunden mer än själva blindheten (Stuckey *et al.*, 2013). Symptom som rapporteras mest frekvent är polyuri, polydipsi, polyfagi och viktökning (Acland *et al.*, 1988; Braus *et al.*, 2008; Grozdanic *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013), men även beteendeförändringar som förvirring och håglöshet förekommer (Cooper, 2011).

Vid SARD kommer det intraokulära trycket vara inom normalgränserna vid oftalmologisk undersökning (Cooper, 2011). Inledningsvis är också oftast fundus normal, men i vissa fall kan minimala förändringar ses, men dessa är inte påtagliga (Acland *et al.*, 1984; Braus *et al.*, 2008). Inte heller vid immunmedierad retinopati ses några större förändringar inledningsvis i fundus (Webler *et al.*, 2005).

Kan SARD och immunmedierad retinopati vara samma sjukdom, med tanke på hur likartade de kliniska symptomen är?

MATERIAL OCH METODER

Detta arbete är en litteraturstudie. Området retinopati är stort på både human och veterinärsidan. Därför begränsades antalet träffar genom sökorden (dog AND canine) tillsammans med immune-mediated retinopathy, antibody retinopathy eller sudden acquired retinal degeneration syndrome. Databaser som användes vid litteraturstudien var Pubmed och Web of Science, därutöver utnyttjades referenser ur artiklar ifrån sökträffarna.

LITTERATURÖVERSIKT

Immunmedierad retinopati

Hundarna som drabbas av immunmedierad retinopati är inte allmänpåverkade och visar inga tecken på andra sjukdomar när ägarna uppmärksammar de första kliniska symptom i form av försämrat mörkerseende. Nedsättningen av mörkerseendet kan variera i tid och upptäcks allt från månader till år innan de förlorar synen helt (Grozdanic *et al.*, 2008). Det är tack vare den nära relationen mellan hund och människa som den tidiga retinala degenerationen kan upptäckas (Bellhorn *et al.*, 1988) eftersom hundar inte kan kommunicera verbalt om sitt synbortfall (Komáromy *et al.*, 2015).

När hundarna kommer till kliniken är det särskilt för att synen försämrats kraftigt under en kortare tidsperiod. Vid ögonundersökning uppvisar hunden en synnedsättning, som kan upptäckas till exempel genom att hotresponsen är nedsatt, medan den optiska blinkreflexen är normal (Grozdanic *et al.*, 2007). Onormal pupillstorlek ses enligt Grozdanic *et al.*, (2008) frekvent hos hundar med immunmedierad retinopati. Pupillerna är då dilaterade i starkt ljus och även har olikstora pupiller observeras. Skillnaden i pupillstorlek beror på att den ena pupillen har varit onormalt dilaterad (Grozdanic *et al.*, 2008). Grozdanic *et al.*, (2008) anger vidare att den partiella förlusten av synförmågan beror på att delar av retinala funktionen nedsätts.

Människor drabbas också av immunmedierad retinopati, precis som hundar. Även hos humanpatienter karaktäriseras sjukdomen av synpåverkan. I den initiala fasen drabbas patienten av fotspsier (ljusfenomen som ofta uppfattas som blixtrar utan ögat stimulans med ljus) som följs av förlust av mörkerseende. I en senare fas inträffar synfältsbortfall i centrala delar av synfältet där processen oftast avstannar men den kan fortsätta med synbortfall i hela synfältet. Den partiella synnedsättningen anses vara en typisk förändring på humansidan (Grange *et al.*, 2014). Dessa förändringar anges kunna vara olika mellan ögonen hos patienterna under tiden sjukdomsprocessen fortgår (Grange *et al.*, 2014).

Funktionsnedsättningen på människor beror på att antikroppar bildas ute i kroppen och dessa kan inducera apoptos när de tar sig in till retina och där ger funktionspåverkan samt morfologiska skador (Adamus *et al.*, 2004). Fortfarande är mekanismen bakom sjukdomsutvecklingen inte fullständigt klarlagd (Adamus *et al.*, 2004) och oftalmologisk undersökning avslöjar inga förändringar i fundus i början av synnedsättningen som skulle kunna indikera att det finns en makroskopisk förändring (Grange *et al.*, 2014; Welebler *et al.*, 2005).

Mer om bakgrunden till immunmedierad retinopati

En typisk patient är en äldre kvinna runt 50-60 år som inte tidigare haft synproblem (Ferreya *et al.*, 2009; Grange *et al.*, 2014; Heckenlively & Ferreya, 2008). Humanpatienter kan ha en historia av släktrelaterade autoimmuna sjukdomar och patienten som insjuknar i retinopatin kan ha astma, andra autoimmuna sjukdomar som hypothyroidism eller onormala reaktioner vid läkemedelsbehandlingar (Heckenlively & Ferreya, 2008).

Diagnosen ställs på humansidan när antiretinala antikroppar påträffas i serumanalyser (Grange *et al.*, 2013). De antiretinala antikropparna kan förekomma i olika kombinationer och en patient kan ha ett flertal olika typer av antikroppar vid en analys (Heckenlively och Ferreya, 2008). Onormal funktion i blod-retina-barriären kan enligt Heckenlively och Ferreya (2008) vara en bidragande faktor vid utvecklingen av retinopati tillsammans med släkthistoria av immunmedierade sjukdomar. En annan tänkbar etiologi är molekylär mimikry som kan sker genom en förvärvad vävnads- eller antigenförändring hos patienten, vilket kan inducera en autoimmunitet mot retinala proteiner (Weleber *et al.*, 2005). Detta skulle leda till bildning av antikroppar mot retinala proteiner (Weleber *et al.*, 2005), och om blod-retina-barriärens funktions är nedsatt (Heckenlively & Ferreya, 2008) så kan antikroppar passera in och orsaka apoptos av retinala celler (Adamus, 2003). En massiv retinal celldöd kan då orsaka synförlust genom att en degeneration av retinan sker (Adamus, 2003).

Grozdanic *et al.*, (2008) menar att på hund skulle också antiretinala antikroppar bildas ute i kroppen (men författarna anger inte vilken den tänkbara mekanismen skulle vara) och att antikropparna skulle kunna passera blod-retina-barriären och där orsaka en degeneration som slutligen leder till den progressiva synförlusten (Grozdanic *et al.*, 2008).

Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARD)

SARD är en grupp av sjukdomar som affekterar hundar och karaktäriseras av en akut insättande försämring av synen som leder till blindhet. Grozdanic *et al.*, 2008 anger att antalet insjuknande hundar enbart inom Nordamerika kan röra sig om cirka 2000 stycken per år. Synförlusten kan ske inom loppet av 24 timmar eller pågå under åtskilliga månader (Acland *et al.*, 1984; Carter *et al.*, 2009). Hos en del av hundarna har nyktalopi (nattblindhet) observerats innan synförlusten sker (van der Woerd *et al.*, 1991). SARD är också ett irreversibelt tillstånd av den orsaken att retina degenererar hos de affekterade hundarna (Acland *et al.*, 1984; Carter *et al.*, 2009). Trots oftalmologiska undersökningar som inte kunde bekräfta någon synrest så rapporterade hundägare att 45 av 100 hundar, som insjuknade i SARD vid ung ålder, upplevdes ha viss syn kvar (Stuckey *et al.*, 2013).

På kliniken uppvisar hundar med SARD en oförmåga att kunna följa fallande föremål (som bomullstussar) med blicken. Vidare noteras en nedsatt förmåga att uppfatta objekt i

undersökningsrummet, som gör att hundarna kan kollidera med dem (Cooper, 2011). Vid oftalmoskopisk undersökning ses en normal fundus (Acland *et al.*, 1984; Montgomery *et al.*, 2008). Ljuskroskopisk undersökning av retina visar primära, patologiska förändringar i fotoreceptorerna, främst frånvaron av yttersegmenten hos både stavar och tappar. Däremot ses innersegment, men de är färre till antalet och har varierande utseende. Det anges att yttersegmenten förloras inom någon vecka och när innersegmenten inte längre skyddas kommer de långsamt att börja degenerera varvid fotoreceptorerna dör helt och den retinala degenerationen och synförlusten är ett faktum (Acland *et al.*, 1984).

Blindheten är inte ett livshotande tillstånd och många hundar kan anpassa sig till att vara blinda och fungera normalt (Cullen; Grahn, 2002). Då hundägarna själva fick gradera hundarnas livskvalité efter att de diagnosticerats med SARD framkom att majoriteten ansåg att livskvalitén hos hundarna var medelgod till utmärkt och bara en liten andel bedömde livskvalitén som dålig. Liknande resultat kan ses i studier där syftet just varit att undersöka livskvalitén hos blinda hundar (van der Linden *et al.*, 2002). Sjukdomen och hundens synproblem kan dock upplevas vara frustrerande för hundägaren (Stuckey *et al.*, 2013).

Mer om bakgrunden till SARD

Immunohistokemi (är en färgteknik där fluorescerande antikroppar riktade mot vissa protein-epitoper används för att påvisa proteiner i en viss vävnad) från diagnosticerade hundar har visat förekomst av plasmaceller i retina hos hundar med SARD. Då plasmaceller producerar immunoglobuliner skulle detta fynd kunna betyda att de står för en lokal produktion av antikroppar inne i ögat och att antikropparna i sin tur skulle binda till retinala proteiner och där starta en degenerativ process (Grozdanic *et al.*, 2008). Bellhorn *et al.*, (1988) antog redan 1988 att SARD kunde vara en antikroppsmedierad sjukdom, då cirkulerande antiretinala antikroppar påvisades i blodet hos hundar diagnosticerade med SARD. Författaren föreslog att en skada i blod-retina-barriären någon gång under hundens liv fungerade som startpunkt för en degenerativ process. Proteiner från retina skulle då kunna exponeras för immunförsvaret vilket skulle kunna leda till antikropps bildning mot de normala, kroppsegna retinalproteinerna. De bildade antiretinala antikropparna skulle sedan kunna ta sig tillbaka genom den skadade blod-retina-barriären och binda till målproteinerna vilket skulle leda till retinal degeneration (Bellhorn *et al.*, 1988). Histopatologisk undersökning visar tecken på apoptos i fotoreceptorerna (Acland *et al.*, 1984).

I motsats till Bellhorn *et al.*, (1998) och Grozdanic *et al.*, (2008) fann Keller *et al.*, (2006) inte någon skillnad i förekomsten av antiretinala antikroppar hos SARD-hundar jämfört med en kontrollgrupp. Arrestin, ett 48 kDa protein, även kallat för S-antigen, finns bland annat i fotoreceptorerna i retina (Wacker *et al.*, 1977) och ingår i synprocessen (Danciger *et al.*, 1989). Gilmour *et al.*, (2006) fann en ökad immunologisk aktivitet i form av autoantikroppar mot

arrestin men noterade att denna aktivitet förekom såväl hos SARD-hundar som hos hundar med neoplasier och kontrollgruppens hundar. Inte heller fann Braus *et al.*, (2008) några skillnader i antikroppar riktade mot arrestin mellan SARD-hundar och friska kontrollhundar. Däremot observerade de att 6 av 24 hundar med SARD hade antikroppar mot NSE, neurospecifikt enolas (ett enzym i fotoreceptorn), men inga av kontrollhundarna hade dessa antikroppar. Detta bedömde Braus *et al.*, (2008) således vara en underliggande autoimmun reaktion och därmed en möjlig orsak till SARD hos de diagnosticerade hundarna.

Dvärgschnauzer, tax, amerikansk cockerspaniel och malteser är hundraser som drabbas i större omfattning, liksom blandrashundar (Montgomery *et al.*, 2006). SARD diagnosticeras mer frekvent hos medelålders och äldre hundar med en median- eller medelålder omkring 8-9 år (Carter *et al.*, 2009; Gilmour *et al.*, 2006; Gouille, 2010; Stuckey *et al.*, 2013), men åldersintervallet är brett med yngsta fallet konstaterat vid 10 månaders ålder och det äldsta vid 16 års ålder (Heller *et al.*, 2016). I några studier rapporteras tikar vara predisponerade i jämförelse med hanhundar, men resultaten är inte entydiga (Gouille, 2010; Montgomery *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013). Någon signifikant skillnad mellan drabbade hanhundar och tikar sågs dock inte i en nyligen publicerad studie (Heller *et al.*, 2016). Det anses att det inte finns något som styrker en ärftlig bakgrund till utvecklingen av SARD inom någon ras (Keller *et al.*, 2006; Komáromy *et al.*, 2015; Montgomery *et al.*, 2008).

Sambandet mellan SARD och hundars storlek har nyligen studerats av Heller *et al.*, (2016), som fann en tendens, dock inte statistiskt prövad, att ett större antal av hundarna med diagnosen tillhörde den minsta storleksklassen i studien, det vill säga hundar som vägde mindre än 11,3 kg.

Systemiska symptom vid SARD

Systemiska symptom har ibland observerats innan eller i anslutning till synförlusten vid SARD (Abrams *et al.*, 2001; Stuckey *et al.*, 2013), men kan även uppstå en tid efter att hundarna blivit blinda (Grozdanic *et al.*, 2008). Hundarna drabbas främst av polyuri, polydipsi, polyfagi och viktökning (Acland *et al.*, 1988; Braus *et al.*, 2008; Grozdanic *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013), men systemisk hypertension förekommer också i samband med SARD (Carter *et al.*, 2009). I ett flertal studier har hundarna även uppvisat flera av symptomen samtidigt (Acland *et al.*, 1988; Braus *et al.*, 2008; Grozdanic *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013), Stuckey *et al.*, (2013) anser att dessa sjukliga förändringar kan utgöra ett större problem hos hundarna än själva blindheten.

Grundorsaken till systemiska symptom vid SARD är okänd (Braus *et al.*, 2008). En hypotes är att SARD skulle vara associerat till hyperadrenokorticism (Acland *et al.*, 1988; Carter *et al.*, 2009), eftersom diagnosticerade hundar har subkliniska symptom som stämmer in på hyperadrenokorticism (Acland *et al.*, 1984). Till exempel kan hyperadrenokorticism orsaka hypertension hos

hund (Nichols R, 1997), vilket är ett kliniskt symptom en del av de SARD-diagnosticerade hundarna uppvisat (Carter *et al.*, 2009).

ACTH-stimulering (ett test som visar binjurens förmåga att svara på stimulering med adrenokortikotrop hormon) visar att 12 av 13 hundar med SARD har ett onormalt ACTH-svar, vilket är associerat med hyperadrenokorticism. Olika hormoner analyserades varvid en majoritet av hundarna hade förhöjda nivåer av könshormoner och kortisol efter ACTH-stimulering (Carter *et al.*, 2009). Heller *et al.*, (2016) bekräftar detta i sin studie och menar på att en endokrinopati (det endokrina systemet i kroppen har en obalans av hormoner) skulle kunna vara en faktor som gör att hundar utvecklar SARD (Heller *et al.*, 2016). Något som inte fullt stämmer med att SARD skulle vara en effekt av en endokrin sjukdom, är att systemiska symptomen avtar några månader efter blindhetens uppkomst och lämnar en majoritet av hundarna med enbart synförlusten som enda kvarvarande kliniska symptom (Stuckey *et al.*, 2013; Montgomery *et al.*, 2008). Det är enbart en liten del av SARD-hundarna som diagnosticeras med typisk hyperadrenokorticism (van der Woerd *et al.*, 1991).

Hur skiljs immunmedierad retinopati och SARD åt kliniskt?

Eftersom både immunmedierad retinopati och SARD i mycket har liknande symptom så krävs ofta flera olika typer av undersökningar för att särskilja sjukdomarna.

En undersökningsmetod som kan ge vägledning är elektroretinografi (ERG). Vid ERG placeras en elektrod mot cornea varefter retina stimuleras med ljusblixtar, vilket kommer orsaka att neuronerna genererar elektriska strömmar. Mätning av strömmarna ger en objektiv bedömning av den retinala funktionen. Hundar med SARD kommer inte visa någon ERG-respons ens vid stimulering med starka ljusblixtar (Acland *et al.*, 1984). Till skillnad från vid SARD kommer ERG från hundar med immunmedierad retinopati att ha mätbara amplituder. Dessa kan vara normala till subnormala och det är inte ovanligt att det finns skillnader i amplituderna mellan ögonen på hundarna (Grozdanic *et al.*, 2008).

Merparten av hundar med SARD uppvisar en bilateralt nedsatt hotrespons (Montgomery *et al.*, 2008) tillsammans med pupiller som konstant är allt från lindrigt till kraftigt dilaterade (Acland *et al.*, 1984). Fundus hos SARD-hundar är i ett tidigt stadium normal vid oftalmoskopi. Det kan förekomma minimala förändringar men de är så subtila att de inte kan skiljas från den normala variationen hos friska, normalt seende hundar (Acland *et al.*, 1984; Braus *et al.*, 2008). En hyperreflektion i området med tapetum lucidum kan ses i ett senare sjukdomsstadium då mindre ljus absorberas av retina som förtunnats kraftigt på grund av cellförluster vid degeneration. Tapetal hyperreflektion ses också hos hundar med kronisk retinal degeneration på grund av andra orsaker som till exempel vid PRA (Cullen & Grahn, 2002).

Underökning av pupillreflexerna kan ge en objektiv bedömning av retinas och synnervens funktion efter ljusstimulering (Grozdanic *et al.*, 2007), men enbart bedömning av pupillreflexer är ett osäkert kriterium för diagnos av SARD. PRA ger en nedsättning av pupillreflexerna vid stimulering med ljus av olika färger och därmed föreligger en risk för feldiagnostisering (Terakado *et al.*, 2013).

På humansidan måste cirkulerande antiretinala antikroppar påvisas tillsammans med det avvikande ERG-svaret för att immunmedierad retinopati ska diagnosticeras (Grange *et al.*, 2014). Författaren menar att det fortfarande är en svår diagnos att ställa, då fynden inte är specifika och det finns inte standardiserade eller begränsande diagnoskriterier. Förekomst av antiretinala antikroppar har påvisats i serumprover hos en del av hundarna med SARD, men inte hos alla (Grozdanic *et al.*, 2008).

DISKUSSION

Vid en första anblick förefaller det som att SARD och immunmedierad retinopati är sjukdomar som i mycket liknar varandra. Detta eftersom de tidiga fundusförändringarna inte kan användas för att skilja SARD från immunmedierad retinopati. Eftersom förändringarna i ett tidigt stadium även är svåra att skilja från det normala utseendet är det i princip omöjligt att fastställa diagnoserna enbart genom oftalmoskopi (Acland *et al.*, 1984; Grange *et al.*, 2014, Montgomery *et al.*, 2008; Welebler *et al.*, 2005). Däremot förefaller det som att SARD är ett sjukdomskomplex med ett hastigare sjukdomsförlopp (Acland *et al.*, 1984) än immunmedierad retinopati där processen på hund är mer långdragen (Grozdanic *et al.*, 2008). ERG-resultaten skiljer sig också mellan sjukdomsgrupperna, där SARD-hundar till skillnad från hundar med immunmedierad retinopati har en avsaknad av ERG-svar (Grozdanic *et al.*, 2008).

På humansidan kan man vid immunmedierad retinopati se att kvinnor förekommer mer frekvent än män och en typisk patient med sjukdomen är en kvinna i 50-60 års ålder (Grange *et al.*, 2009). Tikar föreslås vara predisponerade i flera studier när det gäller SARD, men resultaten varierar (Gouille, 2010; Heller *et al.*, 2016; Montgomery *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013).

Den nyligen publicerade studien av Heller *et al.*, (2016) antyder att mindre hundar skulle kunna vara mer utsatta att drabbas av SARD. Författaren menar att de mindre hundarna är mer predisponerade för endokrinopati och de skulle därmed ha större risk att utveckla SARD. Eftersom Carter *et al.*, (2009) i sin studie visade att hundar har kliniska symptom liknande hyperadrenokorticism så kan detta påstående stämma. ACTH-stimuleringstestet visar att de förekommer onormala svar hos en majoritet av SARD-drabbade hundar. Dock avtar de systemiska symptomen några månader efter att blindheten inträtt och det är oklart varför det sker (Stuckey *et al.*, 2013 och Montgomery *et al.*, 2008). Misstanken om ett samband mellan hyperadrenokorticism och SARD kompliceras också av att enbart ett fåtal SARD-hundar

diagnosticeras med typisk hyperadrenokorticism (van der Woerd *et al.*, 1991). Tyvärr rapporterar Carter *et al.*, (2009) inte storlekarna på hundarna i sin studie, vilket gör det svårt att dra en säker slutsats om sambandet mellan hundstorlek, endokrinopati och SARD. Det man kan se i andra studier är att flera av de hundar som drabbas tillhör de mindre hundraserna (tax, amerikansk cockerspaniel, malteser och dvärgschnauzer) (Montgomery *et al.*, 2008; Stuckey *et al.*, 2013).

Antiretinala autoantikroppar associeras med immunmedierad retinopati på humansidan och påvisande av dem är då en del av diagnostiken (Grange *et al.*, 2014). Eftersom en del av SARD-hundarna uppvisar antiretinala antikroppar i blodet (Bellhorn *et al.*, 1988; Grozdanic *et al.*, 2008), hos vissa hundar specifikt riktade mot NSE (Braus *et al.*, 2008), så skulle åtminstone de hundarna kunnat ha en form av SARD som är immunmedierad. Dock har andra författare visat att förekomsten av antiretinala autoantikroppar inte skiljer sig mellan SARD-drabbade hundar och kontrollhundar (Gilmour *et al.*, 2006).

Trots att det finns kliniska likheterna mellan SARD-diagnosticerade hundar och humanpatienter med immunmedierad retinopati så visar inga studier att det finns något gemensam etiologi till sjukdomarna (Gilmour *et al.*, 2006). SARD och immunmedierad retinopati på hund har några likheter med varandra, men de skiljer sig också åt på flera punkter, exempelvis vid ERG-undersökning (Grozdanic *et al.*, 2008). Ett problem är att de olika tillstånden är dåligt definierade och att det inte finns enhetliga diagnoskriterier, vare sig inom human- eller veterinärmedicinen.

Sammanfattningsvis kan sägas att åtminstone de hundar med SARD som har antiretinala autoantikroppar i serum kan ha en särskild form av immunmedierad retinopati, vilket innebär att dessa sjukdomar delvis överlappar varandra. De hundar med SARD som man inte kan påvisa autoantikroppar hos i blodet kan i och för sig antingen ha haft ett antikroppssvar som har klingat av men det kan även vara ett tecken på att SARD är en grupp sjukdomar som liknar varandra kliniskt, men där olika former har skilda uppkomstmekanismer.

REFERENSLISTA

- Abrams, L.K., Gareen, F.I. & Marchand, N. K. (2001). Factors associated with canine sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS) – 350 cases (abstract). *32:nd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, 4: 289-300.
- Acland, M.G., Irby, L.N., Aguirre, D.G., Gross, L.S. & Nitroy, F.S. (1984). Sudden acquired retinal degeneration in the dog: clinical and morphologic characterization of the "silent retina" syndrome. *Transactions of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, 15: 86-104.
- Adamus, G. (2003). Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmunity Reviews*, 2: 63-68.

- Adamus, G., Ren, G. & Weleber, G.R. (2004). Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BioMed Central Ophthalmology*, 4:1-9.
- Bellhorn, W.R., Murphy, J.C. & Thirkill, E.C. (1988). Anti-retinal immunoglobulins in canine ocular diseases. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 3: 28-32.
- Braus, K.B., Hauck, M.S., Amann, B., Heinrich, C., Fritsche, J., Köstlin, R. & Deeg, A.C. (2008). Neuro-specific enolase antibodies in patients with sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 124:177-183.
- Carter, T.R., Oliver, W.J., Stepien, L.R. & Bentley, E. (2009). Elevations in sex hormones in dogs with sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS). *Journal of the American Hospital Association*, 45: 207-214.
- Cooper, S. (2011). Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS). *Companion Animal*, 16: 29-31.
- Cullen, L.C., Grahn, H.B. (2002). Diagnostic ophthalmology. Acute prechiasmal blindness due to sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Canadian Veterinary Journal*, 43: 729-730.
- Danciger, M., Kozak, A.C., Tsuda, M., Shinohara, T. & Farber, B.D. (1989). The gene for retinal S-antigen (48-kDa protein) maps to the centromeric portion of mouse chromosome 1 near *idh-1*. *Genomics*, 5: 378-381.
- Ferreira, A.H., Jayasundera, T., Khan, W.N., He, S., Lu, Y. & Heckenlively, R.J. (2009). Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Archives of Ophthalmology*, 127 (4): 390-397.
- Gilmour, A.M., Cardenas, R.M., Blaik, A.M., Bahr, J.R. & McGinnis, F.J. (2006). Evaluation of a comparative pathogenesis between cancer-associated retinopathy in humans and sudden acquired retinal degeneration syndrome in dogs via diagnostic imaging and western blot analysis. *American Journal of Veterinary Research*, 67: 877-881.
- Goullé, F. (2010). Sudden acquired retinal degeneration in the dog: report of seventeen cases and literature review. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 2: 79-83.
- Grange, L., Dalal, M., Nussenblatt, B.R. & Sen, N.H. (2013). Autoimmune retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 157: 266-272.
- Grozdanic, D.S., Harper, M.M. & Kecova, H. (2008). Antibody-mediated retinopathies in canine patients: mechanism, diagnosis, and treatment modalities. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38: 361-387.
- Grozdanic, D.S., Matic, M., Sakaguchi, S.D. & Kardon, H.R. (2007). Evaluation of retinal status using chromatic pupil light reflex activity in healthy and diseased canine eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 48: 5178-5183.
- Heckenlively, R.J. & Ferreira, A.H. (2008). Autoimmune retinopathy: a review and summary. *Seminars in Immunopathology*, 30: 127-134.

- Heller, R.A., van der Woerdt, A., Gaarder, E.J., Sapienza, S.J., Hernandez-Merino, E., Abrams, K., Church, L.M. & Croix, L.N. (2016). Sudden acquired retinal degeneration in dogs: breed distribution of 495 canines. *Veterinary Ophthalmology*, 19:1-4.
- Keller, L.R., Kania, A.S., Hendrix, H.V.D., Ward, A.D. & Abrams, K. (2006). Evaluation of canine serum for the presence of antiretinal autoantibodies in sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Veterinary Ophthalmology*, 9: 195-200.
- Komáromy, M.A., Abrams, L.K., Heckenlively, R.J., Lundy, K.S., Maggs, J.D., Leeth, M.C., MohanKumar, S.P., Petersen-Jones, M.S., Serreze, V.D. & van der Woerdt, A. (2015). Sudden acquired retinal degeneration syndrome (SARDS) – a review and proposed strategies toward a better understanding of pathogenesis, early diagnosis, and therapy. *Veterinary Ophthalmology*, doi:10.1111/vop.12291. 2016-03-21.
- Montgomery, W.K., van der Woerdt, A. & Cottrill, B.N. (2008). Acute blindness in dogs: sudden acquired retinal degeneration syndrome versus neurological disease (140 cases, 2000-2006). *Veterinary Ophthalmology*, 11: 314-320.
- Nichols, R. (1997). Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism (abstract). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27:309-320.
- Petersen-Jones, S.M. (1998). A review of research to elucidate the causes of the generalized progressive retinal atrophies. *Veterinary Journal*, 155:5-18.
- Stuckey, A.J., Pearce, W.J., Giuliano, A.E., Cohn, A.L, Bentley, E., Rankin, J.A., Gilmour, A.M., Lim, C.C., Allbaugh, A.R., Moore, P.C. & Madsen, W.R. (2013). Long-term outcome of sudden acquired retinal degeneration syndrome in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243: 1425-1431.
- Terakado, K., Yogo, T., Nezu, Y., Harada, Y., Hara, Y. & Tagawa, M. (2013). Efficacy of the use of a colorimetric pupil light reflex device in the diagnosis of fundus disease or optic pathway disease in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75: 1491-1495.
- Van der Linden, D., Bentley, E. & Miller, E.P. (2002). Assessment of quality of life in blind dogs (abstract). *33rd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, 5: 283-301.
- Van der Woerdt, A, Nasisse, M.P. & Davidson, M.G. (1991). Sudden acquired retinal degeneration in the dog: clinical and laboratory findings in 36 cases. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1: 11–18.
- Wacker, W.B., Donoso, A.L., Kalsow, M.C., Yankeelov, Jr. J.A. & Organisciak, T.D., (1977). Experimental allergic uveitis. Isolation, characterization, and localization of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina. *Journal of Immunology*. 119: 1949– 1958.

Weleber, G.R., Watzke, C.R., Shults, T.W., Trzupsek, M.K., Heckenlively, R.J., Egan, A.R. & Adamus, G. (2005). Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with antienolase antibodies. *American Journal of Ophthalmology*, 139:780-794.