Artykuł przeglądowy *Review*

Dysplazja siatkówki u psów i kotów – aktualny stan wiedzy

NATALIA ZIÓŁKOWSKA, MAGDALENA PRUSIK, HUBERT ZIÓŁKOWSKI*

Katedra Histologii i Embriologii, *Katedra Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn

Ziółkowska N., Prusik M., Ziółkowski H.

Retinal dysplasia in dogs and cats: Current state of knowledge

Summary

Retinal dysplasia is an abnormal growth and differentiation of the retina during the embryonic and early postnatal life. It is characterized by linear folds of the sensory retina and the formation of rosettes composed of variable numbers of neuronal cells. The morphologic classification of retinal dysplasia in dogs includes single or multiple folds, geographic retinal dysplasia, and retinal dysplasia accompanied by retinal detachment and by other systemic abnormalities. There are multiple potential etiologies for retinal dysplasia, including genetic mutations, viruses, toxins and irradiation. Heritable forms of retinal dysplasia have been reported in many breeds of dogs. Mutations that induce retinal dysplasia have not yet been identified. The aim of this paper was to present selected aspects of retinal dysplasia in dogs and cats.

Keywords: dog, cat, retinal dysplasia, inheritance, histology, retina

Dysplazja siatkówki (retinal dysplasia – RD) jest definiowana jako nieprawidłowy rozwój i różnicowanie siatkówki w okresie płodowym i okołourodzeniowym (45). RD w obrazie histologicznym charakteryzuje się obecnością fałdów i struktur rozetopodobnych utworzonych z komórek nerwowych siatkówki. Jest ona chorobą znacznie częściej notowaną u psów, rzadziej u kotów (4, 7, 14, 20, 42). W medycynie człowieka RD traktowana jest raczej jako wtórny objaw aniżeli jako samodzielna jednostka chorobowa (17). Etiopatogeneza tej choroby jest złożona i do tej pory nie została jednoznacznie ustalona.

Z klinicznego i hodowlanego punktu widzenia szczególnie istotna u zwierząt jest postać dziedziczna RD. Jest to na tyle poważny problem w okulistyce weterynaryjnej, że w Stanach Zjednoczonych organizacja American College of Veterinary Ophthalmologists (ACVO) powołała do życia Komitet Genetyczny, którego zadaniem jest monitorowanie i ewidencjonowanie u psów rasowych nieprawidłowości w obrębie gałki ocznej i narządów dodatkowych oka mających przypuszczalne podłoże dziedziczne (5). W Polsce dzięki staraniom Polskiego Stowarzyszenia Lekarzy Weterynarii Małych Zwierząt (PSLWMZ) w 2010 r. ustanowiono listę lekarzy weterynarii, którzy otrzymali uprawnienia do badania narządu wzroku u psów rasowych w kierunku chorób dziedzicznych.

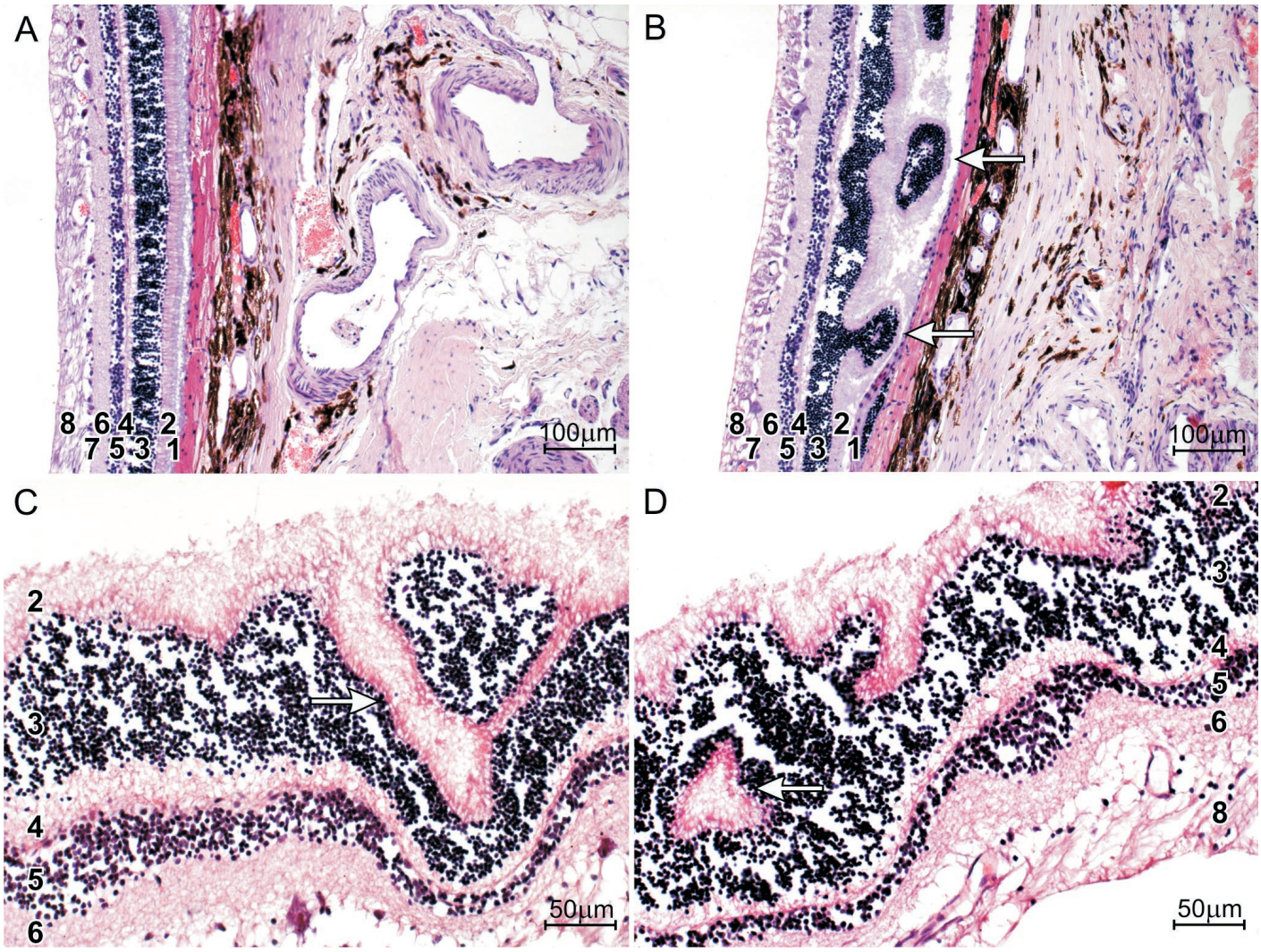
W niniejszym opracowaniu przedstawiono wybrane aspekty dotyczące dysplazji siatkówki u psów i kotów.

Budowa i rozwój siatkówki

Siatkówka jest najbardziej wewnętrzną błoną oka utworzoną z nabłonka barwnikowego (NBS) i części nerwowej obejmującej: komórki wzrokowe czopkowe i pręcikowe, komórki nerwowe dwubiegunowe, amakrynowe, horyzontalne i zwojowe oraz komórki podporowe Müllera. Budowa siatkówki jest wysoce uporządkowana, co pozwala na wyróżnienie w niej dziesięciu warstw (ryc. 1A, 2A).

Rozwój i różnicowanie siatkówki u psów następuje w życiu płodowym i w trakcie kilku tygodni po narodzinach. W momencie narodzin w siatkówce psa można wyróżnić: zewnętrzną warstwę neuroblastyczną (która dopiero około 7. dnia po urodzeniu ulega podziałowi na warstwę jądrzastą wewnętrzną i zewnętrzną), warstwę splotowatą wewnętrzną, warstwę komórek zwojowych i włókien nerwowych. Pierwszy kontakt segmentów wewnętrznych czopków i pręcików z błoną graniczną zewnętrzną w części centralnej siatkówki następuje około pierwszego dnia po urodzeniu (2). Proces kształtowania komórek czopkowych i pręcikowych w centralnej i równikowej części siatkówki u psów zachodzi, odpowiednio, w 16. i 21. dniu życia (33). Ostateczne kształtowanie segmentów zewnętrznych i wewnętrznych fotoreceptorów w części obwodowej siatkówki następuje około 35. dnia po narodzinach (2).

Warstwowość siatkówki, podział na funkcjonalnie odmienne przedziały komórkowe oraz polaryzacja komórek są możliwe dzięki obecności błon granicznych

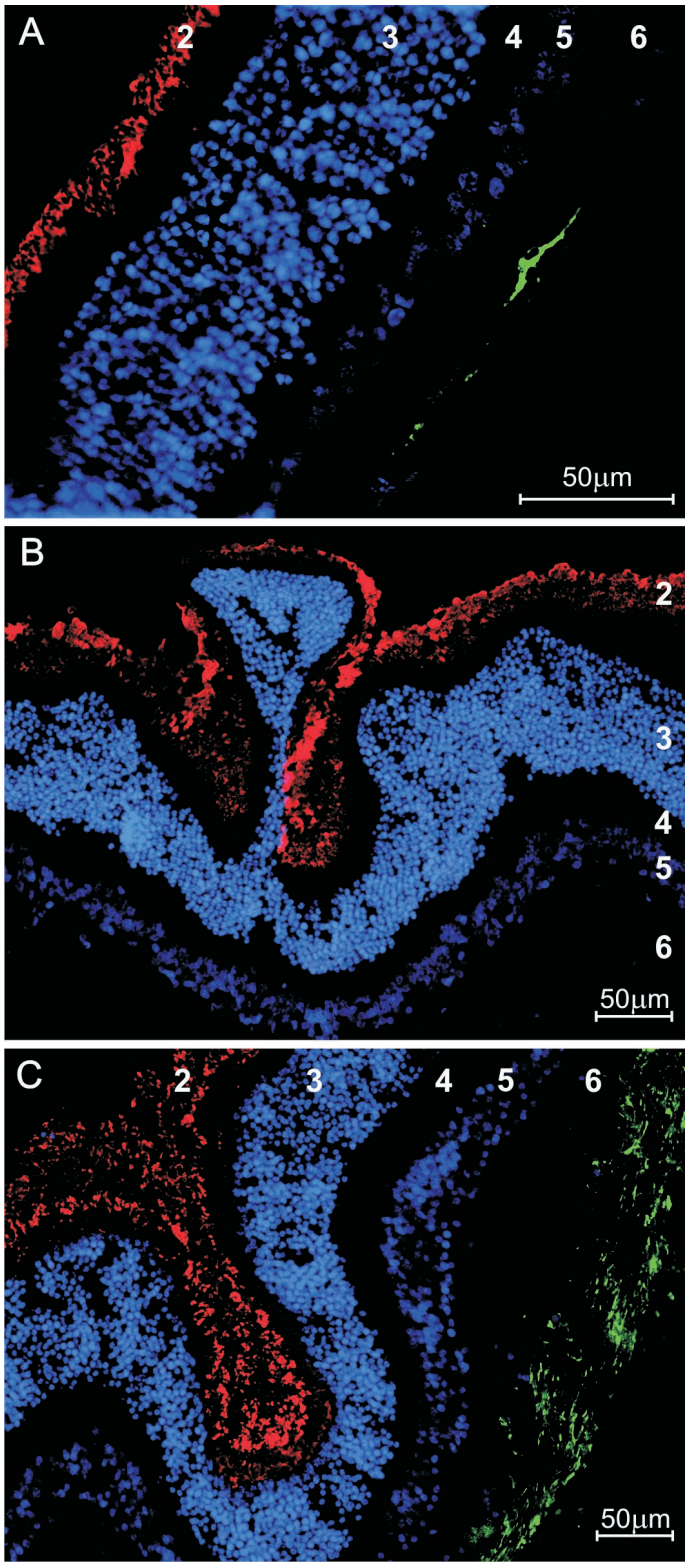


Ryc. 1. Obraz histologiczny siatkówki prawidłowej oraz ze zmianami charakterystycznymi dla RD (barwienie HE). A. Prawidłowa siatkówka kota. B. Dysplazja siatkówki u kota; widoczne liczne fałdy (strzałki). C. Fałd w siatkówce psa z RD (strzałka). D. Rozeta w siatkówce psa z RD (strzałka)

Objaśnienia: 1 – nabłonek barwnikowy siatkówki; 2 – warstwa fotoreceptorowa; 3 – warstwa jądrzasta zewnętrzna; 4 – warstwa splotowata zewnętrzna; 5 – warstwa jądrzasta wewnętrzna; 6 – warstwa splotowata wewnętrzna; 7 – warstwa komórek zwojowych; 8 – warstwa włókien nerwowych

– zewnętrznej i wewnętrznej (2). Zmiany ekspresji niektórych białek błon granicznych prowadzą do utraty ich integralności i w efekcie do zaburzenia warstwowości siatkówki oraz powstawania rozet stanowiących jedną z form obrazu histopatologicznego dysplazji siatkówki (24, 48). W badaniach siatkówek myszy dowiedziono, że kluczową rolę w zapewnieniu integralności błony granicznej wewnętrznej pełnią łańcuchy β-2 i γ-3 lamininy. Usunięcie genu kodującego powyższe łańcuchy powodowało brak spójności błony granicznej wewnętrznej, w konsekwencji zaburzenie polaryzacji komórek i rozwój zmian dysplastycznych w siatkówce (38). Poza błonami granicznymi także wypustki komórek podporowych Müllera oraz NBS ściśle współdziałają ze sobą w utrzymaniu prawidłowej architektoniki siatkówki. Przy braku błon granicznych wypustki komórek Müllera tracą miejsce ich fizjologicznego zakotwiczenia i pozostają rozsiane w warstwie splotowatej wewnętrznej (48). Nabłonek barwnikowy siatkówki tworzy jedną warstwę sześciennych komórek zawierających melaninę, funkcjonalnie powiązanych z warstwą fotoreceptorową. Jego rola w fizjologii i patologii siatkówki jest niezwykle istotna. Odwarstwienie warstwy fotoreceptorowej od NBS lub jego destrukcja poważnie zaburzają proces histogenezy siatkówki (45).

Ważną rolę w procesie histogenezy siatkówki odgrywają mechanizmy molekularne pozwalające na prawidłowe rozpoznawanie i właściwe rozmieszczenie komórek ją tworzących. Molekułą biorącą udział w tych procesach na terenie siatkówki jest m.in. R-cognina. Wykazano obecność tego antygenu powierzchniowego w poszczególnych warstwach siatkówki podczas różnych etapów jej rozwoju (31). W badaniach *in vitro* dowiedziono roli R-cogniny w mechanizmach kontaktowania i rozpoznawania się komórek siatkówki u 6-dniowych zarodków kurzych (30). Zaobserwowano, że obecność przeciwciał przeciwko R-cogninie w hodowli organotypowej siatkówki zaburza formowanie błony granicznej wewnętrznej. W obrazie ultrastrukturalnym stwierdzono przyłączanie się przeciwciał do



Ryc. 2. Obraz siatkówki prawidłowej oraz ze zmianami charakterystycznymi dla RD w barwieniu immunofluorescencyjnym z użyciem przeciwciał przeciwko rodopsynie (fluorescencja czerwona) oraz kwaśnemu białku włókienkowemu (fluorescencja zielona). Jądra komórkowe barwione DAPI (fluorescencja niebieska). A. Prawidłowa siatkówka kota. B, C. Fałdy w siatkówce kota z RD
Objaśnienia – jak na ryc. 1.

istniejących i nowo formujących się połączeń międzykomórkowych, co prowadziło w konsekwencji do zmiany molekularnej organizacji komórki. W efekcie połączenia międzykomórkowe tworzyły się w nieprawidłowych miejscach komórki, powodując powstawanie ognisk dezorganizacji.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny dysplazji siatkówki jest bardzo zróżnicowany i zależy od postaci choroby, stopnia jej zaawansowania oraz rasy psa. Wyróżnia się kilka form klinicznych dysplazji: ogniskową, wieloogniskową, geograficzną oraz wszystkie wymienione formy dysplazji siatkówki w połączeniu z innymi anomaliami w obrębie gałki ocznej i/lub RD całkowitą z odwarstwieniem siatkówki (11, 13, 23, 31, 47). Szczególną formą dysplazji jest RD w połączeniu z anomaliami w obrębie układu kostnego (oculo-skeletal dysplasia) (12, 13). Najbardziej zaawansowane formy RD (geograficzna, całkowita z odwarstwieniem siatkówki) objawiają się znacznym upośledzeniem procesu widzenia lub nawet całkowitą ślepotą (5, 34).

W badaniu oftalmoskopowym ogniska dysplazji określane są jako fałdy siatkówki i są stosunkowo łatwe do zaobserwowania. W części jasnej dna oka (odblaskowej) fałdy są ciemniejsze od otaczających je obszarów, gdyż upośledzają odbijanie światła od błony odblaskowej, zaś w części ciemnej dna oka ogniska dysplastyczne są jaśniejsze i dobrze odgraniczone od reszty siatkówki (14, 27).

Dysplazję ogniskową i wieloogniskową opisano m.in. u psów rasy beagle (22). W badaniu oftalmoskopowym stwierdzono obecność pojedynczych (w RD ogniskowej) lub licznych (do około stu w RD wieloogniskowej) fałdów siatkówki o długości od 0,2 do 1,5 mm. Stwierdzono, że w części ciemnej dna oka fałdy przybierały kształt wężykowaty i towarzyszyła im depigmentacja nabłonka barwnikowego siatkówki. Z kolei w części odblaskowej oka zmiany przybierały postać kanalikową (22). Schiavo (42) u tej samej rasy psów opisał w części jasnej dna oka smukłe, jasnobrązowe, wężykowate fałdy o długości 1-2 mm. U cocker spaniela amerykańskiego z obustronną formą wieloogniskowej RD zmiany w siatkówce były dobrze zaznaczone, natomiast psy tej rasy z jednostronną dysplazją wieloogniskową posiadały słabo zaznaczone zmiany dysplastyczne, które obejmowały mniej niż pięć ognisk w badanym oku (27). Fałdy w ogniskach dysplazji wieloogniskowej przyjmowały trzy charakterystyczne kształty: 1) okrągłe lub owalne, często swoją wielkością dwukrotnie przewyższające średnicę żyłek siatkówki; 2) liniowe lub „wężykowate" oraz 3) w kształcie litery „Y" lub „V", powstałe w skutek fuzji pojedynczych fałdów liniowych (27). Podobny obraz kliniczny zmian w wieloogniskowej RD opisano u psów rasy rottweiler (10).

Postać geograficzną RD charakteryzują ogniska dysplastyczne o największej średnicy (5). U psów rasy golden retriever w części jasnej dna oka opisano ciemne ogniska dysplazji geograficznej umiejscowione grzbietowo do tarczy nerwu wzrokowego, obejmujące zwykle grzbietowe naczynia siatkówki (14). Zmianom tym

Tab. 1. Anomalie w obrębie gałki ocznej towarzyszące dysplazji siatkówki

Rasa	Postać kliniczna RD	Dodatkowe nieprawidłowości w obrębie gałki ocznej i narządów dodatkowych oka							
		Małoocze	Nieprzezierność rogówki*/ pigmentacja	Przetrwała błona źreniczna	Przetrwałe pierwotne ciało szkliste	Zaćma	Zniesienie/ osłabienie odruchu źrenicznego	Odwarstwienie siatkówki	Inne
Cocker spaniel amerykański (27)	wieloogniskowa	–	+	–	–	–	–	–	dwurzędowość rzęs
Owczarek australijski (5,16)	wieloogniskowa/ całkowita	+	+	+	–	+	+	+	–
Bedlington terier (39,40)	całkowita	–	–	–	–	–	–	+	krwistek w komorze przedniej
Doberman pinscher (11, 34)	ogniskowa/ wieloogniskowa	+	+	–	–	–	–	–	brak soczewki/ agenezja komory przedniej
Golden retriever (14)	wieloogniskowa	–	–	–	–	+	–	–	–
Labrador retriever (8,12,13)	geograficzna	+	+	+	+	+	+	+	oczopląs rotacyjny
Sznaucer miniaturowy (19,20)	całkowita	–	–	–	+	–		+	–
Sealyham terier (7)	całkowita	+	–	–	–	–	+	+	oczopląs
Yorkshire terier (46)	geograficzna/ wieloogniskowa	–	+	+	–	+	+	+	dysplazja rogówki, wybroczyny wewnątrz- i przedsiatkówkowe /przetrwała tętnica ciała szklistego

Objaśnienie: * – nieprzejrzystość rogówki wynikająca z jej obrzęku lub zwłóknienia zrębu rogówki

towarzyszyło uniesienie siatkówki. Ogniska były duże i przybierały postać podkowiastych fałdów, w sąsiedztwie których obserwowano także mniejsze – pojedyncze okrągłe lub owalne pofałdowania (14). U innych ras psów ogniska tej samej dysplazji były ciemnymi, zagęszczonymi strukturami pierścieniowatego kształtu, upośledzającymi odbijanie światła od błony odblaskowej. Na obwodzie i/lub w części centralnej ognisk występowały pofałdowania siatkówki. W rejonach części ciemnej dna oka ogniska przyjmowały barwę szarą do białej i zlokalizowane były w rejonie bliskim tarczy nerwu wzrokowego lub wzdłuż płaszczyzny horyzontalnej naczyń siatkówki (23).

Dysplazja siatkówki może występować w połączeniu z innymi anomaliami w obrębie gałki ocznej (tab. 1). Jednym z przykładów jest opisana u sznaucerów miniaturowych dysplazja siatkówki w połączeniu z jej całkowitym odwarstwieniem oraz przetrwałym, pierwotnym, hiperplastycznym ciałem szklistym (20). Inne anomalie w obrębie gałki ocznej opisano u szczeniąt rasy doberman pinscher dotkniętych RD. Obejmowały one małoocze o różnym stopniu nasilenia, braki w nabłonku tęczówki, nieprawidłowości w obrębie ciała rzęskowego oraz zmętnienie rogówki (11, 34). Analiza mikroskopowa wykazała że opisane nieprawidłowości były skutkiem zaburzeń rozwoju przedniego segmentu gałki ocznej (34). Zaawansowaną dysplazję siatkówki w połączeniu z innymi defektami w gałce ocznej opisano również u owczarków australijskich (16) i labradorów retrieverów (8). U tych ostatnich stwierdzono małoocze, rozsianą nieprzezierność rogówki z jej pigmentacją, znaczne osłabienie lub zredukowanie odruchu źrenicznego oraz obecność przetrwałych błon źrenicznych. U większości badanych psów następował także stopniowy rozwój zaćmy, która z czasem uniemożliwiła ocenę dna oka (8).

Obraz histopatologiczny RD

W 1973 r. Lahav i wsp. (24) w oparciu o technikę mikroskopii świetlnej sporządził podział, który jest do tej pory jedyną klasyfikacją histopatologiczną dysplazji siatkówki. W obrazie mikroskopowym RD przyjmuje dwie podstawowe postacie: fałdów siatkówki oraz rozet o różnym składzie komórkowym (24).

Fałdy stanowią wpuklenia, jak i uwypuklenia siatkówki o zróżnicowanej strukturze. W badaniach własnych u psa rasy amstaff oraz kota europejskiego krótkowłosego obserwowano liczne obszary pofałdowań obecne zarówno w części obwodowej siatkówki, jak i w bliskiej okolicy tarczy nerwu wzrokowego, jednak największe nasilenie ognisk dysplazji stwierdzono w części ciemnej dna oka. Pofałdowania obejmowały

najczęściej warstwę fotoreceptorową, jądrzastą i splotowatą zewnętrzną oraz jądrzastą i splotowatą wewnętrzną (ryc. 1B, C, D). W badaniach immunocytochemicznych obserwowano w obrębie fałdów siatkówki rodopsyno-pozytywne segmenty zewnętrzne fotoreceptorów o zróżnicowanej długości. Nie stwierdzono rozplemu komórek GFAP-pozytywnych (ryc. 2B, C).

Pod pojęciem rozety rozumie się zamkniętą, owalną strukturę utworzoną z jednej lub kilku warstw komórek siatkówki ułożonych wokół szczeliny ograniczonej fotoreceptorami (ryc. 1D). Lahav i wsp. (24) wyróżnił 4 rodzaje rozet, biorąc za kryterium liczbę warstw oraz rodzaj występujących w nich komórek (tab. 2). Analiza ultrastrukturalna ujawniła, że światła wszystkich rozet ograniczone były błonami granicznymi zewnętrznymi uformowanymi przez desmosomy utworzone pomiędzy fotoreceptorami oraz wypustkami komórek Müllera (44). W świetle rozet stwierdzono fragmenty segmentów wewnętrznych i zewnętrznych fotoreceptorów, wypustki komórek Müllera i kolbki synaptyczne (44). Niektórzy autorzy (22, 44) sugerują, że widoczna w mikroskopie rozeta może być po prostu obrazem przekroju poprzecznego fałdu siatkówki.

Tab. 2. Klasyfikacja histopatologiczna rozet w dysplazji siatkówki wg Lahava

Rozeta	Skład komórkowy
Pierwotna 1-warstwowa	Komórki niezróżnicowane
1-warstwowa	Komórki nerwowe i niezróżnicowane
2-warstwowe	Warstwa wewnętrzna – komórki fotoreceptorowe Warstwa zewnętrzna – komórki 2-biegunowe lub niezróżnicowane
3-warstwowe	Warstwa wewnętrzna – komórki fotoreceptorowe Warstwa środkowa – komórki 2-biegunowe Warstwa zewnętrzna – komórki zwojowe

Fałdy i rozety obejmują zwykle część nerwową siatkówki. W dysplazji siatkówki NBS także ulega zmianom widocznym w mikroskopie świetlnym. W doświadczeniach przeprowadzonych na szczeniętach rasy beagle, u których indukowano RD wirusem z rodzaju *Herpes* zaobserwowano nieprawidłowości w NBS charakteryzujące się depigmentacją i wakuolizacją cytoplazmy komórek oraz procesem zapalnym siatkówki i naczyniówki. Nabłonek w obszarach zmian dysplastycznych ulegał przerostowi, fałdowaniu i podwojeniu. W późniejszym okresie po infekcji wirusem NBS zanikał, a pojedyncze jego komórki migrowały w okolicę szczeliny rozet. W gałkach ocznych objętych zaawansowanym procesem zapalnym NBS ulegał martwicy (3). W innych badaniach indukcja dysplazji siatkówki fotosensybilizacją u szczeniąt rasy beagle spowodowała zanik nabłonka barwnikowego tylko u 1 z 4 badanych zwierząt, lecz w pozostałych przypadkach nie wykluczono istnienia nieprawidłowości w jego budowie i funkcji (41).

Opisano, że w dziedzicznej wieloogniskowej RD u cocker spaniela amerykańskiego i springer spaniela angielskiego zmiany w NBS dotyczyły tylko rejonów nabłonka pod ogniskami dysplazji siatkówki (27, 29). W strefach objętych dysplazją nabłonek ulegał przerostowi powiązanemu ze zwiększeniem średnicy ziaren barwnikowych w komórkach oraz rozrostowi prowadzącemu do zaniku jego jednowarstwowości (27, 32). Powyższe wyniki badań wskazują, że zmiany histopatologiczne w nabłonku barwnikowym były najbardziej zaawansowane w przypadku dysplazji siatkówki wywołanej czynnikami infekcyjnymi i procesem zapalnym. W przypadku formy dziedzicznej RD zmiany w NBS ograniczały się zwykle do jego przerostu i rozrostu w obszarach siatkówki objętych dysplazją (7, 13, 20, 27).

Etiopatogeneza

Czynniki etiologiczne wywołujące dysplazję siatkówki u psów i kotów można podzielić na wirusowe i fizyczne (3, 4, 35-37, 41, 44, 45). Zmiany dysplastyczne w siatkówce powstające w trakcie rozwoju prenatalnego oraz we wczesnym okresie postnatalnym mogą być wywoływane przez herpeswirusy i prawdopodobnie adenowirusy w przypadku psów (3, 35) oraz wirusy białaczki i panleukopenii u kotów (4, 37). Wirusy indukują nie tylko proces dysplazji, ale także wpływają na rozwój poważnych zaburzeń w obrębie gałki ocznej w okresie okołourodzeniowym (4, 37).

Wirus CVH typ F-205 z rodzaju *Herpes* wywołał dysplazję siatkówki razem z anomaliami w obrębie gałki ocznej u nowo narodzonych szczeniąt rasy beagle (3). Struktury oka, które w momencie narodzin powinny być w pełni wykształcone, tj. rogówka, tęczówka i nerw wzrokowy, uległy zanikowi. Niedojrzała jeszcze siatkówka, która u psów ostatecznie kończy swój rozwój około 6. tygodnia życia (2), wykazywała zaburzenia rozwojowe. W obrazie mikroskopowym stwierdzono m.in. obecność fałdów i rozet siatkówki, będących prawdopodobnie wynikiem gromadzenia płynu zapalnego w przestrzeni podsiatkówkowej, a ponadto zaburzenie migracji i różnicowania neuroblastów w wyspecjalizowane komórki fotoreceptorowe (3).

W obrazie mikroskopowym RD u kotów zainfekowanych wirusem białaczki kociej obserwowano zmiany histopatologiczne o bardzo szerokim zasięgu, obejmujące prawie wszystkie struktury oka, w tym: rogówkę, tęczówkę, soczewkę, błonę naczyniową, szklistkę, siatkówkę i tarczę nerwu wzrokowego. Zmiany dysplastyczne w siatkówce charakteryzowały się rozrostem komórek podporowych, tworzeniem fałdów i rozet oraz destrukcją nabłonka barwnikowego siatkówki (4). Percy i wsp. (37) wykazali wpływ wirusa panleukopenii kotów na rozwój dysplazji siatkówki połączonej z hipoplazją móżdżku. W obrazie mikroskopowym ogniska dysplazji zlokalizowane były zarówno w części obwodowej siatkówki, jak i w okolicy tarczy nerwu wzrokowego (37). W dostępnej literaturze brak jest danych na temat formy klinicznej RD w przebiegu infekcji wirusowych u kotów.

Głównym wśród czynników fizycznych wywołujących dysplazję siatkówki u psów jest promieniowanie (44). Ekspozycja dwudniowych szczeniąt rasy beagle na promieniowanie gamma spowodowała zwyrodnienie neuroblastów, niedojrzałych jeszcze segmentów zewnętrznych fotoreceptorów oraz zwiększenie przestrzeni podsiatkówkowej między częścią nerwową siatkówki a NBS, co skutkowało wystąpieniem pofałdowań siatkówki typowych dla RD. Zwyrodnienie neuroblastów spowodowało rozerwanie błony granicznej zewnętrznej i migrację tych komórek poza siatkówkę w kierunku twardówki. W obrębie ogniska dysplastycznego obserwowano jednoczesne występowanie obszarów zwyrodnienia, martwicy komórek, jak i podziałów mitotycznych neuroblastów. Należy podkreślić, że fizjologicznie u psa w wieku 6 tygodni nie obserwuje się podziałów mitotycznych w komórkach nerwowych siatkówki, natomiast promieniowanie gamma spowodowało znacznie wydłużony w czasie, zaburzony proces różnicowania się siatkówki, który obserwowano jeszcze u 10-tygodniowych szczeniąt (2, 44).

Dziedziczenie RD

Zgodnie z raportem Komitetu Genetycznego ACVO z 2009 r., dziedziczna postać RD została opisana u 13 ras psów. Z dostępnej literatury wynika, że głównym sposobem przekazywania tej choroby jest dziedziczenie autosomalne recesywne (5, 7, 8, 19, 20, 27, 39, 40, 43, 46). Do tej pory nie określono genu odpowiedzialnego za rozwój dysplazji, jak również nie zlokalizowano chromosomu dotkniętego mutacją, z wyjątkiem dysplazji siatkówki połączonej z anomaliami w układzie kostnym u psów rasy labrador retriever i samoyed (12, 13, 29). Najczęstszą formą kliniczną dziedzicznej RD jest postać wieloogniskowa oraz całkowita z odwarstwieniem siatkówki. Postać wieloogniskowa RD jest wynikiem pojedynczego defektu genetycznego, natomiast postać całkowita RD z odwarstwieniem siatkówki występuje również w połączeniu z anomaliami w układzie kostnym. Dziedziczna wieloogniskowa RD notowana była u cocker spanieli amerykańskich i springer spanieli angielskich (26, 28, 43). Dziedziczną postać RD całkowitej opisano u bedlington teriera, sealyham teriera, labradora retrievera i yorkshire teriera (7, 8, 39, 46), a całkowitą RD połączoną ze zmianami w układzie kostnym u labradora retrievera i samoyeda (12, 13, 29). Potomstwo heterozygotyczne obu ostatnich ras dziedziczyło wieloogniskową dysplazję siatkówki, lecz bez zaburzeń w układzie kostnym, które pojawiły się u osobników homozygotycznych. Potomstwo pochodzące od rodziców z objawami karłowatości było wolne od tej cechy (1, 15). Sugeruje to, że wystąpienie tego zaburzenia nie ma charakteru allelicznego lub jest powodowane przez dwa różne geny u każdej z ras. *Locus* genu powodującego karłowatość powiązaną z dysplazją siatkówki (drd) określono jako drd1 dla samoyeda i drd2 dla labradora retrievera (1, 15). W 2010 r. Goldstein i wsp. zidentyfikowali chromosom oraz *locus* genu odpowiedzialnego za rozwój RD z anomaliami szkieletowymi u samoyeda i labradora retrievera (18). Gen drd1 zlokalizowano na chromosomie 24, a drd2 na chromosomie 15. Analiza genetyczna drd1 doprowadziła do wyznaczenia jednonukleotydowej insercji (mutacji) w eksonie pierwszym genu kodującego kolagenazę typu IX, alfa 3. Z kolei drd2 związane było z delecją jednej pary zasad nukleotydowych na końcu 5' genu kodującego kolagenazę typu IX, alfa 2. Dodatkowo analiza Northern wykazała obniżoną ekspresję RNA zmutowanych genów w siatkówkach psów dotkniętych dysplazją oczno-szkieletową (18).

W 2006 r. wykazano zmiany w DNA mitochondrialnym oraz opisano morfologię mitochondriów u sznaucerów miniaturowych dotkniętych dziedziczną postacią RD (6). Badania wykazały zmiany w NBS pod wpływem obniżonej ekspresji kilku genów mitochondrialnych, jak również mitochondrialnego czynnika transkrypcyjnego A. Obserwowano ponadto zmniejszenie ilości, wielkości oraz zmiany morfologiczne w mitochondriach izolowanych m.in. z neutrofili, komórek mięśniowych szkieletowych, komórek nabłonkowych nasienia oraz plemników. Mitochondria wszystkich badanych komórek charakteryzowały się zmniejszoną liczbą grzebieni mitochondrialnych, słabo wyrażoną dwuwarstwowością ich błon, a także elektronowo gęstą macierzą. Sugeruje się, że systemowa mutacja powodująca obniżenie ekspresji genów mitochondrialnych może uwidaczniać się fenotypowo w tkankach wykazujących intensywny metabolizm i wysokie zapotrzebowanie na energię i tlen w życiu pre- i postnatalnym, m.in. właśnie w siatkówce oka (6). Jednocześnie stwierdzono, że zmiany w powstawaniu jądrowego czynnika transkrypcyjnego wpływają na zaburzenie ekspresji białek mitochondrialnych co oznacza, że dana choroba/cecha nie jest przekazywana tylko w linii matczynej, ale przez oboje rodziców (25).

Diagnostyka i zapobieganie RD

W związku z brakiem możliwości leczenia RD na pierwszy plan wysuwa się konieczność profilaktyki prenatalnej i wczesno-postnatalnej u psów i kotów, polegającej na ograniczaniu wpływu czynników szkodliwych, prowadzeniu programów szczepień ochronnych (w szczególności u kotów), a także regularnym badaniu oczu przez wykwalifikowanych lekarzy weterynarii.

Wybierając optymalny okres na diagnostykę RD u psów należy pamiętać, iż u niektórych ras psów, u których gałka oczna jest relatywnie mała (np. rough collie, beagle, shetland sheepdog), występuje przejściowe niedopasowanie rozwijających się warstw siatkówki we wczesnym okresie postnatalnym, skutkujące w badaniu oftalmoskopowym obecnością fałdów, które zanikają w dojrzałej gałce ocznej, lecz na tym etapie mogą być błędnie rozpoznane jako dysplazja siatkówki (9, 14). Kolejnym czynnikiem utrudniającym wczesne badanie dna oka jest fizjologiczny przejściowy obrzęk rogówki u szczeniąt, który ustępuje dopiero około 3.-4.

tygodnia życia (8). U wielu psów rasowych, także mieszańców, forma geograficzna dysplazji może być zdiagnozowana jeszcze przed ukończeniem 10. tygodnia życia (23). W celu pewnego rozpoznania postaci geograficznej dysplazji zaleca się przeprowadzenie pierwszego badania pomiędzy 5. a 9. tygodniem życia, kolejnego między 6. miesiącem a 1. rokiem życia i ostatniego w wieku około 1,5 roku (23, 27). W przypadku zaawansowanych dysplazji połączonych z anomaliami w obrębie gałki ocznej uniemożliwiającymi badanie struktur wewnętrznych oka można posłużyć się dodatkowymi badaniami diagnostycznymi siatkówki, np. badaniem elektroretinograficznym (28).

Biorąc pod uwagę specyfikę choroby wydaje się, że przy obecnym stanie wiedzy konieczne jest prowadzenie dalszych badań, zwłaszcza genetycznych nad etiopatogenezą RD. Poznanie zmian w genomie odpowiedzialnych za rozwój choroby umożliwi szybką diagnostykę dziedzicznej postaci RD u psów oraz pozwoli na wprowadzenie testów przesiewowych zapobiegających przekazywaniu tej cechy potomstwu.

Piśmiennictwo

1. *Acland G., Aguirre G.*: Retinal dysplasia in the Samoyed dog is the heterozygous phenotype of the gene (drds) for short-limbed dwarfism and ocular defects. Proc. Meeting Am. Coll. Vet. Ophthalmol. 1991, 91, 44.
2. *Aguirre G. D., Rubin L. F., Bistner S. I.*: Development of the canine eye. Am. J. Vet. Res. 1972, 33, 2399-2414.
3. *Albert D. M., Lahav M., Carmichael L. E., Percy D. H.*: Canine herpes-induced retinal dysplasia and associated ocular anomalies. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1976, 15, 267-278.
4. *Albert D. M., Lahav M., Colby E. D., Shadduck J. A., Sang D. N.*: Retinal neoplasia and dysplasia. I. Induction by feline leukemia virus. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 1977, 16, 325-337.
5. American College of Veterinary Ophthalmologists Genetics Committee: Ocular disorders presumed to be inherited in purebred dogs. Am. Coll. Vet. Ophthalmol. Meridian, ID 2009.
6. *Appleyard G. D., Forsyth G. W., Kiehlbauch L. M., Sigfrid K. N, Hanik H. L., Quon A., Loewen M. E., Grahn B. H.*: Differential mitochondrial DNA and gene expression in inherited retinal dysplasia in Miniature Schnauzers dogs. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47, 1810-1816.
7. *Ashton N., Barnett K. C., Sachs D.*: Retinal dysplasia in the Sealyham terrier. J. Pathol. Bact. 1968, 96, 269-272.
8. *Barnett K. C., Bjorck G. R., Kock E.*: Hereditary retinal dysplasia in the Labrador retriever in England and Sweden. J. Small Anim. Pract. 1970, 10, 755-759.
9. *Bedford P. G.*: Collie eye anomaly in the United Kingdom. Vet. Rec. 1982, 111, 263-270.
10. *Bedford P. C. G.*: Multifocal retinal dysplasia in Rottweillers. Vet. Rec. 1982, 111, 304-305.
11. *Bergsjo T., Arnesen K., Heim P., Nes N.*: Congenital blindness with developmental anomalies, including retinal dysplasia, in Doberman Pinscher dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1984, 184, 1383-1386.
12. *Carrig C. B., MacMillan A., Brundage S., Pool R. R., Morgan J. P.*: Retinal dysplasia associated with skeletal abnormalities in Labrador retrievers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1977, 170, 49-57.
13. *Carrig C. B., Sponenberg D. P., Schmidt G. M., Tvedten H. W.*: Inheritance of associated ocular and skeletal dysplasia in Labrador retrievers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1988, 193, 1269-1272.
14. *Crispin S. M., Long S. E., Wheeler C. A.*: Incidence and ocular manifestations of multifocal retinal dysplasia in the golden retriever in the UK. Vet. Rec. 1999, 145, 669-672.
15. *Du F., Acland G. M., Ray J.*: Cloning and expression of type II collagen mRNA: evaluation as a candidate gene for oculo-skeletal dysplasia. Gene 2000, 255, 307-316.
16. *Gelatt K. N., Veith L. A.*: Hereditary multiple ocular anomalies in Australian shepherd dogs (preliminary report). Vet. Med. Small Anim. Clin. 1970, 65, 39-42.
17. *Godel V., Nemet P., Lazar M.*: Retinal dysplasia. Doc. Ophthalmol. 1981, 51, 277-288.
18. *Goldstein O., Guyon R., Kukekova A., Kuznetsova T. N., Pearce-Kelling S. E., Johnson J., Aguirre G. D., Acland G. M.*: COL9A2 and COL9A3 mutations in canine autosomal recessive oculoskeletal dysplasia. Mamm. Genome 2010, 21, 398-408.
19. *Grahn B. H., Storey E. S., McMillan C.*: Inherited retinal dysplasia in Miniature Schnauzer dogs. Vet. Ophthalmol. 2003, 6, 353.
20. *Grahn B. H., Storey E. S., McMillan C.*: Inherited retinal dysplasia in Miniature Schnauzer dogs. Vet. Ophthalmol. 2004, 7, 151-158.
21. *Graus-Porta D., Blaess S., Senften M., Littlewood-Evans A., Damsky C., Huang Z., Orban P., Klein R., Schittny J. C., Müller U.*: Beta1-class integrins regulate the development of laminae and folia in the cerebral and cerebellar cortex. Neuron 2001, 31, 367-379.
22. *Heywood R., Wells G. A. H.*: A retinal dysplasia in the Beagle dog. Vet. Rec. 1970, 87, 178-180.
23. *Holle D. M., Stankovies M. E., Sarna C. S., Aguirre G. D.*: The geographic form of retinal dysplasia is not always a congenital abnormality. Vet. Ophthalmol. 1999, 2, 61-66.
24. *Lahav M., Albert D. M., Wyand S.*: Retinal dysplasia; clinical and histopathologic classification. Am. J. Ophthalmol. 1973, 75, 648-667.
25. *Larsson N. G., Wang J., Wilhelmsson H., Oldfors A., Rustin P., Lewandoski M., Barsh G. S., Clayton D. A.*: Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. Nat. Genet. 1998, 18, 231-236.
26. *Lavach J. D., Murphz J. M., Severin G. A.*: Retinal dysplasia in the English springer spaniel. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1978, 172, 192-199.
27. *MacMillan A. D., Lipton D. E.*: Heritability of multifocal retinal dysplasia in American cocker spaniels. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1978, 172, 568-572.
28. *Maehara S., Itoh N., Wakaiki S., Yamasaki A., Tsuzuki K., Izumisawa Y.*: The effects of cataract stage, lens-induced uveitis and cataract removal on ERG in dogs with cataract. Vet. Ophthalmol. 2007, 10, 308-312.
29. *Meyers V. N., Jezyk P. F., Aguirre G. D., Patterson D. F.*: Short-limbed dwarfism and ocular defects in the Samoyed dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983, 183, 975--979.
30. *Ophir I., Moscona A. A., Ben-Shaul Y.*: Cell disorganization and malformation in neural retina caused by antibodies to R-cognin: ultrastructural study. Cell Differ. 1984, 15, 53-60.
31. *Ophir I., Moscona A. A., Ben-Shaul Y.*: Localization of retina cognin in embryonic neural retina tissue by immune – scanning electron microscopy. Cell Differ. 1983, 13, 133-141.
32. *O'Toole D., Young S., Severin G. A., Neumann S.*: Retinal dysplasia of English springer spaniel dogs: light microscopy of the postnatal lesions. Vet. Pathol. 1983, 20, 298-311.
33. *Parry H. B.*: Degenerations of the dog retina. I. Structure and development of the retina of the normal dog. Br. J. Ophthalmol. 1953, 37, 385-404.
34. *Peiffer R. L., Fischer C. A.*: Microphthalmia, retinal dysplasia, and anterior segment dysgenesis in a litter of Doberman Pinschers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983, 183, 875-879.
35. *Percy D. H., Carmichael L. E., Albert D. M., King J. M., Jonas A. M.*: Lesions in puppies surviving infections with canine herpes virus. Vet. Pathol. 1971, 8, 37-53.
36. *Percy D. H., Danylchuk K. D.*: Experimental retinal dysplasia due to cytosine arabinoside. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977, 16, 353-364.
37. *Percy D. H., Scott F. M., Albert D. M.*: Retinal dysplasia due to feline panleukopenia virus infection. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1975, 167, 935-937.
38. *Pinzón-Duarte G., Daly G., Li Y. N., Koch M., Brunken W. J.*: Defective formation of the inner limiting membrane in laminin beta2- and gamma3-null mice produces retinal dysplasia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010, 51, 1773-1782.
39. *Rubin L. F.*: Hereditary of retinal dysplasia in Bedlington terriers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1968, 152, 260-262.
40. *Rubin L. F.*: Heredity of retinal dysplasia in Bedlington terriers – a preliminary report. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1968, 152, 260.
41. *Sadda S. R., Yu Y. S., de Juan E. Jr., Rencs E. V., Green W. R., Gottsch J. D.*: Photosensitization-induced retinopathy in the newborn beagle. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994, 35, 1202-1211.
42. *Schiavo D. M., Field W. E.*: Unilateral focal retinal dysplasia in Beagle dogs. Vet. Med. Small Anim. Clin. 1974, 69, 33-34.
43. *Schmidt G. M., Ellersieck M. R., Wheeler C. A., Blanchard G. L., Keller W. F.*: Inheritance of retinal dysplasia in the English springer spaniel. J. Am. Anim. Hop. Assoc. 1079, 174, 1089-1090.
44. *Shively J. N., Phemister R. D., Epling G. P., Jensen R.*: Pathogenesis of radiation induced retinal dysplasia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1970, 9, 888-900.
45. *Silverstein A. M., Osburn D. I., Prendergast R. A.*: The pathogenesis of retinal dysplasia. Am. J. Ophthalmol. 1971, 72, 13-21.
46. *Stades F. C.*: Hereditary retinal dysplasia in a family of Yorkshire terriers. Tijdschr. Diergeneesk. 1978, 103, 1078-1090.
47. *Whiteley H. E.*: Dysplastic canine retinal morphogenesis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991, 32, 1492-1498.
48. *Wolburg H., Willbold E., Layer P. G.*: Müller glia endfeet, a basal lamina and the polarity of retinal layers form properly in vitro only in the presence of marginal pigmented epithelium. Cell Tissue Res. 1991, 264, 437-451.

Adres autora: lek. wet. Natalia Ziółkowska, ul. Kleeberga 13/4, 10-693 Olsztyn; e-mail: natalia.trzaska@uwm.edu.pl