

Eosinofil keratitis

Summary

Eosinophilic keratitis (EK) is a relatively rare ophthalmologic disease in horses with few reports in the literature. Etiology and pathogenesis are unknown. The clinical signs are single or multiple gelatinous proliferative sub epithelial plaques of the cornea expanding from the limbus. The diagnosis is based on the clinical symptoms and cytology from corneal scraping.

Treatment of EK is directed towards the immune mediated process and is based upon long-term topical corticosteroid treatment and systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs.

This *case-report* of a 20-year-old pony mare is the first described equine EK case in Denmark and Scandinavia. This article outlines clinical symptoms, diagnostics and available treatment options.

Resumé

Eosinofil keratitis (EK) er en relativt sjælden øjenlidelse hos hest, som især ses i tempererede områder. Klinisk er lidelsen karakteriseret ved én eller multiple corneaulcerationer dækket med hvidt eller gelatinøst proliferativt subepitheliale plaque. Denne *case-report*, som omhandler en 20-årig ponyhoppe, er den første beskrevne EK tilfælde fra Danmark og Skandinavien. Artiklen giver en gennemgang af de kliniske symptomer ved lidelsen, anvendelsen af cytologi til diagnosticering og en oversigt over tilgængelige behandlingsmuligheder i praksis.

Emil Olsen¹, Michala de Linde Henriksen² & Pia Haubro Andersen³

¹Dyrlæge, Faxe Dyrehospital, Industriparken 11, 4640 Faxe.

²Ph.d.-studerende. Københavns Universitet, Det Biovidenskabelige Fakultet, Institut for Produktionsdyr og Heste, Faggruppe medicin og kirurgi, Højbakkegård Allé 5, 2630 Taastrup.

³Professor, Københavns Universitet, Det Biovidenskabelige Fakultet, Institut for Produktionsdyr og Heste, Faggruppe medicin og kirurgi, Højbakkegård Allé 5, 2630 Taastrup.

Epidemiologi

Lidelsen ses oftest hos yngre heste [1]. Det er især i det midt-østlige USA, at lidelsen er diagnosticeret [2, 3], men EK er også beskrevet hos heste i Holland [4]. EK ses tillige hos katte, hvor lidelsen for nyligt har skiftet navn til proliferativ keratokonjunktivitis på grund af de proliferative læsioner, som EK forårsager på kattens cornea [5, 6].

Ætiologi

Ætiologien bag EK er ukendt. Forekomst af eosinofile granulocytter i inflammatoriske lidelser forklares normalt med parasitinfestation eller reaktion på fremmedlegemer. Langvarig systemisk behandling med ivermectin mod parasitter er nævnt som en mulig årsagsfaktor til EK [3], samtidigt med, at hypersensibilisering og infektion (viral, verminøs, bakteriel og fungal) er sat i forbindelse med lidelsen [1].

Kliniske symptomer

EK manifesterer sig forskelligt, men of-

test som en ulceration af cornea med udspiring fra limbus, dækket med en hvidlig eller gelatinøs nekrotisk plaque. Der ses kraftig karindvækst af det corneale stroma. Hesten vil i mange tilfælde vise tegn på smerte i form af blefarospasme og epifora, men kroniske tilfælde med milde smertesymptomer er beskrevet. I nogle tilfælde vil der forekomme konjunktival hyperæmi, chemosis og gult eller hvidt mucoidt øjensekret [7]. En tør corneaoverflade kan være blandt de kliniske fund ved EK og må ikke forveksles med symptomer ved keratokonjunktivitis sicca [1, 8]. Øjenlidelsen er både beskrevet uni- og bilateral [2, 3].

Diagnostik

Det er vigtigt at udføre en komplet klinisk undersøgelse af hesten samt at foretage en grundig øjenundersøgelse. Skrab til mikrobiologisk undersøgelse fra cornea/konjunktiva er vigtig for diagnosticeringen og vil oftest være negativ for sygdomsfremkaldende bakterie- og svampevækst [1, 7].

Diagnosen stilles på baggrund af fravær af andre symptomer fra øjnene end de ovenfor beskrevne, kombineret med cytologieresultatet: Der kan laves en Romanowsky-type farvning af corneaskrab, hvorefter en differentiering og taltælling af leukocytter kan foretages [9]. Såfremt der er dominerende eller markant forøget forekomst af eosinofile granulocytter, kan den endelige diagnose stilles [1-3, 7].

Følgende differentialdiagnoser skal overvejes; pladecelcarcinom, perifer corneaabsces, mykotisk keratitis, benign fibrose, bakteriel keratitis [1], oncocerca- og habronemainvasion [10].

Terapi

Behandlingen er symptomatisk og retter sig mod den eosinofile inflammation i form af topikal kortikosteroidbehandling i op til fire måneder. Anvendelsen af

hos en dansk hest

Klinik, behandling og prognose: En case story

steroid er her essentiel, på trods af fluoresceinpositive cornealæsioner [1, 3, 7]. Desuden bør der iværksættes proteinase-inhibitorbehandling som fx autologt serum, disodium ethylene-diaminetetraacetic acid (EDTA), N-acetyl-cystein eller tetracycliner. Proteinase-inhibitorer gives for at standse den proteolytiske effekt på cornea ved cornealulceration [11]. Mastcellestabilisatorer og histaminreceptor-antagonister har været benyttet, hvor brugen af kortikosteroider har været kontraindikeret som for eksempel ved cornea ulcerationer [10]. Det er samtidigt anbefalet at sikre parasitbehandlings effektivitet [12].

Prognose

Prognosen er god, men terapien er langvarig, og det er vigtigt at have en god ejerkontakt under hele forløbet. Det er også vigtigt at melde ud fra begyndelsen, at dette er en krævende behandling og at hospitalisering eller klinikbehandling er en mulighed, da behandlingen kan blive uoverkommelig for mange ejere.

Case story

Den efterfølgende case story beskriver diagnosticering, behandling samt det efterfølgende forløb for EK hos en dansk pony. Så vidt vi har erfaret er dette den først beskrevne case af EK i Skandinavien og den eneste beskrevne case story, hvor EK ikke har kunnet kontrolleres, hvilket resulterede i ruptur af øjet.

Signalement

20 år gammel brun ponyhoppe anvendt til hobbyridning.

Anamnese

Forøget tåreflåd fra begge øjne i en måneds tid. Ejer havde selv behandlet øjet med kamillevand uden effekt.

Klinisk undersøgelse

Patienten findes alment vel med tempe-



Figur 1. Venstre øje, dag 18 efter 1. Dyr lægesøg. Læg mærke til plaquedannelsen i den caudale canthus.

ratur, puls og respiration inden for referencerammerne.

Ved en øjenundersøgelse findes bilaterale ekskorationer på palpabrae superior samt periorbitalt ødem. Patienten havde ligeledes bilateral epifora og venstre konjunktiva var hyperæmisk. En fluoresceinfarvning af begge øjne var negativ. Tentativ diagnose: Konjunktivitis som følge af en kombination af konjunktivitis og tilstoppede tårekanaler. Hesten blev behandlet med en gennemskylning af tårekanalerne og sat på topikal fusidinsyre (Fucithalmic® Vet, VetXX 10mg/g, BID).

18 dage efter den indledende undersøgelse blev dyrlægen tilkaldt på ny på grund af fortsat tåreflåd.

Patienten havde nu tydelige tegn på smerte med blefarospasme og epifora på venstre øje. En undersøgelse af venstre øje viste en markant ødematøs og hyperæmisk konjunktiva (chemosis) i venstre øje og en let ødematøs og hyperæmisk konjunktiva (chemosis) i det højre øje. Efter sedation med romifidin (Sedivet® Vet, Boehringer Ingelheim, 0,06mg/kg IV) og en blokade af n. auriculopalpebralis med 2 ml mepivacain (Carbocain®, AstraZeneca, 20mg/ml, SC) var det muligt at se en lobuleret plaque lignende dannelse på cornea med multifokale, purulente foci. Plaquen bredte sig ind på corneas overflade fra den mediale og

laterale limbus. En fluoresceinfarvning af cornea var negativ, men plaquen optog fluoresceinfarve (positiv). Der var samtidigt en 3 cm i diameter stor perilimbal karindvækst fra den dorsale limbus (Figur 1). Patienten havde normal bilateral pupil- samt menace-refleks. Tentativ diagnose: Tumorøs vækst på cornea med markant smerterespons. Patienten blev behandlet palliativt med topikal antibiotikose i form af oxytetracyclin-polymyxin B (Terramycin®-Polymyxin B øjensalve komb., Pfizer, TID) og systemisk flunixin (Flunixin® Vet, Scanvet, 1,1mg/kg IV 1 gang efterfulgt af Finadyne® pasta, Schering-Plough, 50mg/g, efter vægt, PO BID). Der blev indgået aftale om et kontrolbesøg syv dage senere. Efterfølgende kontaktedes KU LIFE, Universitetshospitalet for Store Husdyr for hjælp til diagnosticering.

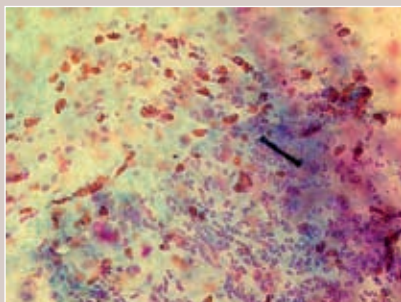
Ved kontrolbesøget havde hesten mindre blefarospasme på venstre øje. En perilimbal karindvækst var nu til stede fra både den dorsale og ventrale limbus. Samtidigt var et nekrotisk område centralt på cornea fluoresceinpositivt (Figur 2). For yderligere diagnostik blev der udtaget skrab fra plaquen (med bagsiden af et skalpelblad), farvet med Hemacolor® (Merck, Darmstadt, Tyskland) og undersøgt cytologisk, samtidigt



Figur 2. Venstre øje, dag 25. Plaquedannelsen i den caudale canthus har bredt sig cranialt i den ventrale del af øjet. Læg mærke til det nekrotiske fokus centralt og dorsalt på cornea samt den markant perilimbale karindvækst.

med at der blev udtaget blod til biokemisk og hæmatologisk profil fra patienten. Desuden blev der udtaget fæcesprøve til parasitologi.

Cytologien viste leukocytose med overvejende toksiske neutrofile granulocytter samt et stort antal eosinofile granulocytter (Figur 3). En dyrkning fra skrabet var negativt for patogene bakterier og svampe. Hæmatologi og klinisk kemi (undersøgt på centrallab, KU LIFE) samt parasitologi viste værdier inden for referencerammerne. Diagnosen EK blev stillet på baggrund af de kliniske fund og cytologisvaret. Patienten blev herefter behandlet med topikal prednisolon (Ultracortenol®, Novartis, 0,5 %, TID) samtidig med, at den topikale antibiotikabehandling med oxytetracyclin-polymyxin B øjensalve blev forlænget med syv dage. Patienten blev fortsat behandlet med flunixin PO. Prognosen blev overfor ejeren beskrevet som værende god med den rette behandling og frekvente kontrolbesøg.



Figur 3. Skrab fra plaquedannelsen i den caudale canthus af venstre øje. Farvet med Hæmacolor®. Læg mærke til de mange eosinofile granulocytter med tydelige orange granula. Desuden er der mange toksiske neutrofile granulocytter.

Seks uger efter første dyrlægebesøg havde patienten fortsat blefarospasme og epifora på venstre øje. Den lobulære plaque i venstre øjes mediale og laterale canthus var ikke længere til stede, men patienten havde fortsat et fluoresceinpositivt område midt på cornea. Højre øje havde ved denne undersøgelse et tilsvarende fluoresceinpositivt område på cornea. Status: Bedring af smerte-

symptomer og formindskelse af nekrotisk plaque. Desuden var der nekrotiske foci på cornea på begge øjne. Plan: Da symptomerne på EK er beskrevet at inkludere corneaneekrose og bilaterale symptomer, blev højre øje derfor ligeledes sat på topikal behandling med kortikosteroider og antibiotika. Hestens NSAID behandling blev seponeret på grund af milde koliksymptomer og uspecifik hoste, der begge ophørte efter seponeringen.

Otte uger efter første dyrlægebesøg havde patienten ingen tegn på smerte på venstre øje, og patientens EK var afhelet



Figur 4. Venstre øje efter otte uger. Der er ikke længere en plaquedannelse eller nekrotisk fokus til stede. Læg mærke til den ødematøse og hyperæmiske conjunctivae. Desuden ses let corneaødem og enkelte kar i cornea.

(Figur 4) med status efter cornea ulceration (let cornea ødem og karinjektion). Hestens højre øje havde stadigt blefarospasme, epifora og der sås et corneaulcus med et tyndt fluoresceinpositivt fokus centrodorsalt på cornea (Figur 5). Diagnosen blev fastholdt som et normalt forløb af EK, og hesten blev behandlet med et bilateralt subkonjunktivalt prednisolon depot (0,75 ml Depo-Medrol® Vet, Orion Pharma, 40mg/ml). Hesten blev fortsat behandlet med bilateral topikal oxytetracyclin-polymyxin B øjensalve (TID). Hestens ejer blev informeret om, at hesten nu var hospitalskrævende, fordi der var stor risiko for udvikling af desmetocoele (truende ruptur af cornea). Ejer ønskede at behandle hesten hjemme. Telefonisk kontakt og højfrekvente kontroller blev aftalt. Cornea ødemet om ulcerationen



Figur 5. Højre øje efter otte uger. Læg mærke til det dybe cornea ulcerus med et meget tyndt område centralt, der dog optager fluorescein ved farvning.

mindskedes de følgende uger, og det tynde område tog fortsat farve fra fluoresceinfarvningen. Ejer var stadig ikke interesseret i hospitalisering af hesten, og enukleation ville, ifølge ejer, ikke komme på tale, hvis dette skulle blive nødvendigt. Det blev aftalt, at hesten skulle monitoreres ofte, og at en forværring af tilstanden (her var det især højre øje, vi var urolige for) skulle resultere i aflivning med det samme. I de følgende uger var der ofte telefonisk kontakt med ejer og jævnlige kontrolbesøg, hvor der sås nogen bedring af tykkelsen på cornea-ulcerationen.

12 uger efter første besøg blev dyrlægen akut tilkaldt til hesten. Hestens højre øje var rumperet, og hesten blev straks aflivet som aftalt. Ved det sidste besøg var cornea på venstre øje afhelet, og der var kun corneaødem og karindvækst til stede (Figur 6).



Figur 6. Venstre øje ved euthanasi efter 12 uger. Læg mærke til den ophelede cornea uden conjunktivalt ødem og hyperæmi.

Diskussion

EK hos heste er en øjenlidelse, som primært er beskrevet hos heste i Amerika. Ætiologi og patogenese er endnu ikke fuldstændig kortlagt. Diagnosen på denne danske pony blev stillet ved cytologi af den plaquelignende dannelse på venstre cornea. Venstre øje responderede godt på behandlingen med topikal kortikosteroid, og EK var afhelet på dette øje ved euthanasien. Imidlertid var der på højre øje initialt positiv respons på topikal kortikosteroid, men nekrosen fortsatte og kunne ikke kontrolleres. På baggrund af lærebogslitteraturen og tidligere case-beskrivelser blev det konkluderet, at højre øje også var afficeret af EK på grund af ensartet initialt udseende og central nekrotisk fokus på cornea. Der blev imidlertid ikke foretaget fornyet diagnostik, ej heller da helingen af cornea-nekrosen udeblev. Her kunne det have været gavnligt med endnu en bakteriologisk- og cytologisk undersøgelse for at få diagnosen verificeret. Af mulige differentialdiagnoser kan nævnes iatrogen mykotisk keratitis og iatrogen traumatisk keratitis. Desuden kunne behandling med en proteinase-inhibitor som for eksempel serum på den nekrotiske cornea med fordel være anvendt som beskrevet ovenfor. Dette kunne muligvis have hæmmet udviklingen af desmetocoelen og ruptur af det højre øje. Det subpalpebrale steroiddepot lod ikke til at have gavnlige effekt på lidelsen. Det bør overvejes, om mængden af frigivet prednisolon til cornea var for lille til kontrol af den eosinofile inflammation.

I den afsluttende fase med tynd cornea og risiko for desmetocoele kunne prolaps have været forsøgt undgået med hospitalisering og flapkirurgi. Forløbet viser, hvor vanskeligt det er for en ejer at være ansvarlig for evaluering af hestens øje mellem dyrlægens frekvente kontroller. Det viser også, hvor vigtig netop de meget hyppige besøg er for kontrol af øjenlidelser.

Der er derfor tale om ofte meget kost-

bare behandlingsforløb, som klienten skal informeres om og tage stilling til så tidligt som muligt i forløbet. Behandling af denne type øjenlidelser bør kun iværksættes, såfremt der er ressourcer til at følge den krævende behandlingsplan. Det kan være en fordel på forhånd at diskutere objektive kriterier for aflivning - fx »hvis lidelsen opstår i det andet øje«, eller at »helingen tager mere end x antal uger«.

Konklusion

Eosinofil keratitis er en ikke tidligere beskrevet diagnostiseret øjenlidelse hos hest i Skandinavien. Agens er ukendt, men allergisk reaktion og systemisk lavdosis parasitbehandling igennem længere tid med ivermectin har været nævnt som årsager [3].

Lidelsen kræver lang tids topikal steroidbehandling, og korrekt diagnostik ved hjælp af cytologi er derfor vigtig, da steroidbehandling af fluoresceinpositive områder i øjet normalt er kontraindiceret. En god klientkommunikation er nødvendig, og det er vigtigt, at klienten forstår, at forløbet kommer til at tage lang tid (flere måneder) med intensiv behandling og jævnlige kontrolbesøg, men at lidelsen normalt har en god prognose med korrekt behandling.

Mange heste accepterer ikke den topikale behandling af øjne gennem længere tid. Det anbefales derfor at lægge et subpalpebralt kateter på disse patienter. Den topikale steroidbehandling kan enten gives via det subpalpebrale kateter eller som et subkonjunktivalt steroiddepot. Et subkonjunktivalt depot har en virkning fra otte til 12 timer for vandopløselige medikamenter (mange antibiotikaformer) og helt op til to til tre uger for de fedtopløselige medikamenter som for eksempel kortikosteroider (Depo-Medrol®) [13].

Hesten fra ovenstående case kunne med fordel være overført til et hospital eller en klinik for intensiv overvågning og videre diagnostik af patienten, da der kan være tale om en kompliceret eosinofil

keratitis med multifaktorielle causae [1], men som ved mange andre øjenlidelser hos heste kan det lange forløb være en økonomisk belastning for ejeren, som i stedet vælger at se tiden an, med risiko for at hesten mister et øje.

Referencer

1. Cutler, T.J., *Corneal epithelial disease*. Vet Clin North Am Equine Pract, 2004. **20**(2): p. 319-343.
2. Ramsey, D.T., et al., *Eosinophilic keratoconjunctivitis in a horse*. J Am Vet Med Assoc, 1994. **205**(9): p. 1308-1311.
3. Yamagata, M., et al., *Eosinophilic keratoconjunctivitis in seven horses*. J Am Vet Med Assoc, 1996. **209**(7): p. 1283-1286.
4. Brunott, A. and M.A. van der Velden, *[Eosinophilic keratitis in a horse]*. Tijdschr Diergeneesk, 2005. **130**(19): p. 580-582.
5. Stiles, J.a.T., W.M., ed. *Feline Ophthalmology*. 4 ed. Veterinary Ophthalmology, ed. K.N., Gelatt. Vol. 2. 2007, Blackwell Publishing. p. 1111-1112.
6. Andrew, S.E., *Immune-mediated canine and feline keratitis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2008. **38**(2): p. 269-290.
7. Brooks, D.E., *Inflammatory stromal keratopathies: medical management of stromal keratomalacia, stromal abscesses, eosinophilic keratitis, and band keratopathy in the horse*. Vet Clin North Am Equine Pract, 2004. **20**(2): p. 345-360.
8. Brooks, D.E.M., A.G., ed. *Equine Ophthalmology*. 4 ed. Veterinary Ophthalmology, ed. K.N., Gelatt. Vol. 2. 2007, Blackwell Publishing. p. 1225.
9. Meinkoth, J.H. and R.L. Cowell, *Sample collection and preparation in cytology: increasing diagnostic yield*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2002. **32**(6): p. 1187-1207.
10. Andrew, S.E.W.A.M., ed. *Diseases of the Cornea and Sclera*. Equine ophthalmology, ed. Gilger, Brian C. Vol. 1. 2005, Elsevier Saunders: St. Louis, Mo. p. 216-219.
11. Ollivier, F.J., et al., *Proteinases of the cornea and precocular tear film*. Vet Ophthalmol, 2007. **10**(4): p. 199-206.
12. Brooks, D.E., *Equine ophthalmology for the equine practitioner*. 2002, Jackson, Wyo.: Teton NewMedia. p. 90-91
13. Regnier, A., ed. *Clinical Pharmacology and Therapeutics. Part 1: Drug Delivery*. 4 ed. Veterinary Ophthalmology, ed. K.N., Gelatt. Vol. 1. 2007, Blackwell Publishing. p. 281-282.