

PATOLOGIA I TERAPIA

TADEUSZ JANIAK, ADAM KLIŚ

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna w przebiegu grzybiczo-bakteryjnego zapalenia skóry i tkanki podskórnej u psa

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydziału Weterynaryjnego AR we Wrocławiu, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Wprowadzenie w 1945 r. przez Coombsa, Mouranta i Race odczynu antyglobulinowego do diagnostyki przeciwciał antyerytrocytarnych, pozwoliło wyodrębnić z grupy niedokrwistości nabytych, jako oddzielną jednostkę chorobową, autoimmunologiczne niedokrwistości hemolityczne (NAIH). Niedokrwistości te ogólnie charakteryzują się jako procesy autoimmunizacyjne o złożonej etiologii, prowadzące do wytworzenia przeciwciał przeciwko antygenom własnych krwinek czerwonych. Zgodnie z przyjętym podziałem, niedokrwistości te dzielą się na dwie grupy — niedokrwistości z obecnością „ciepłych” przeciwciał i przeciwciał „zimnych”. Jeżeli wymienione zespoły powstają bez uchwytnej przyczyny — określane są wówczas jako NAIH samoistne, zwane również pierwotnymi. Jeśli towarzyszą innym chorobom — określane są wówczas jako NAIH objawowe i wtórne. W NAIH z „ciepłymi” przeciwciałami większość autoprzeciwciał wykrywanych za pomocą bezpośredniego odczynu Coombsa należy do immunoglobulin IgG. Inne przeciwciała IgM, IgA, IgE występują tylko wyjątkowo. W przypadkach NAIH z przeciwciałami IgG opłaszczonymi na krwinkach czerwonych (dodatni bezpośredni odczyn antyglobulinowy z surowicą IgG) często można wykryć obecność tych przeciwciał w surowicy. Mają one charakter przeciwciał niekompletnych. Wykrywa się je zwłaszcza w przypadkach z aktywną hemolizą i w przypadkach nie leczonych.

W piśmiennictwie weterynaryjnym ostatnich 15 lat istnieją opisy nielicznych tego rodzaju przypadłości, ale o bardzo różnorodnej etiologii (niedokrwistości autoimmunohemolityczne nabyte). Bennet i wsp. (2) opisali bakteryjne zapalenie wsierdzia na tle *polyarthritis* (zapalenie wielostawowego) u psa, u którego w surowicy wykazano czynnik przeciwdrobnoustrojowy (antinuclear factor) oraz czynnik reumatoidalny. Joshi i wsp. (6, 7) z kolei podali opis autoimmunologicznej trombocytopenii z obecnością przeciwciał w surowicy. Slappendel i wsp. (11) opisali przypadek NAIH z „zimnymi” autoprzeciwciałami. Grabar (4) podał, że autoprzeciwciała występują normalnie w organizmie psów w małej ilości i dopiero rozpad tkanek pod wpływem czynnika wewnętrznego lub zewnętrznego powoduje ich wzrost. Rajan i Mo-

hiyuddeen (10) na 300 przebadanych psów w 5 przypadkach stwierdzili limfocytarne zapalenie tarczycy na tle autoimmunologicznym. Schuff i Kersten (14) w 1975 r. donieśli o trzech przypadkach *myasthenia gravis* u suk rasy german shepherd, sugerując autoimmunologiczne podłoże. Hejłasz (15) opisał przypadek hemoglobinurii napadowej u psa. Spooner (12) w hemoglobinie u bydła wykazał autoprzeciwciała w niektórych schorzeniach bakteryjnych. Wujanz i wsp. (13) wykazali w badaniach eksperymentalnych autoprzeciwciała w przebiegu anemii u bydła. Lapras i Monier (8) opisali próbę wykorzystania techniki immunofluorescencji w diagnostyce chorób autoimmunologicznych. Przeprowadzono także dyskusję na temat homeostazy i tolerancji w immunologii oraz zasad eksperymentów na królikach (1).

Przypadek własny. U suk, owczarka niemieckiego, lat 9, zaobserwowano na skórze dwa miesiące przed przyjęciem do Kliniki zmiany o charakterze wysiękowym (krwawo-ropnym) przy braku ciągłości powłok w okolicy podbrzusza, wewnętrznej strony ud i okolicy odbytu. Ponieważ przedstawiony obraz kliniczny nasuwał podejrzenie grzybicy głębokiej skóry, włosów i tkanki łącznej podskórnej, pobrano zeszkrobiny do badania mikroskopowego. W badaniu tym stwierdzono grzybicę wewnątrz- i zewnątrz włosową. Zastosowano typowe leczenie ambulatoryjne przy pomocy preparatów: gryzeofulwin à 250 mg 2× dziennie po jednej tabletki i undofen w aerozolu 2× dziennie. Mimo początkowej poprawy nie uzyskano jednak pełnego wyleczenia, w związku z tym przeprowadzono badanie laboratoryjne krwi i moczu. We krwi stwierdzono: Hb — 4,641 mmol/l, krwinek czerwonych — 3,2 T/l, krwinek białych — 16 G/l (leukogram: pał. 5%, segm. 70%, eoz. 5%, mon. 2%, limf. 18%), Ht — 0,25 l/l, OB — 100/121, SOK — 78,1 mil.³, SSH — 29,9%, indeks Hb — 1,03, mocznik — 0,0344 mmol/l, kreatynina — 97,24 μmol/l, GOT — 9,52 j.m., GTP — 7,68 j.m., bilirubina całkowita — 4,788 μmol/l, bilirubina związana — 1,026 μmol/l, bilirubina wolna — 3,762 μmol/l, białko całkowite — 69 g/l, elektroforeza: alb — 0,1895 l/l, alfa₁ — 0,0443 l/l, alfa₂ — 0,0927 l/l, beta — 0,2702 l/l, gamma — 0,4033 l/l. Mocz: żółty, zapach swoisty, kwaśny, ciężar właściwy 1017. Białko, cukier, aceton, barwniki żółciowe i indykan — ujemne. Urobilinogen wzmożony. Osad: fosforany obojętne, pojedyncze leukocyty oraz nabłonki płaskie (do 3 w polu widzenia).

Zmniejszenie ilości czerwonych ciałek krwi, spadek stężenia Hb, hematokrytu, prawidłowa wartość SOK, SSH, indeksu Hb oraz zwiększenie poziomu bilirubiny całkowitej, bilirubiny wolnej, a w moczu urobilinogenu, było podstawą do rozpoznania niedokrwistości normocytarnej, normochromatycznej i hemolitycznej. Zaobserwowano również wysoki poziom leukocytów (16 G/l), przyspieszenie odczynu OB — 100/121,

hipoalbuminemia (0,1895 l/l), a przede wszystkim wybitna gammaglobulinemia (0,4033 l/l) nasunęły podejrzenie NAIH na tle zakażenia grzybiczo-bakteryjnego.

W związku z podejrzeniem zespołu autoagresji NAIH, pobrano z wysięku materiał do badania mikologicznego, bakteriologicznego oraz krew do wykonania odczynu Coombsa. Bezpośrednio po tym leczeniu wprowadzono encorton 4× dziennie przez 6 dni, 3× dziennie przez 4 dni i 2× dziennie przez 2 dni, preparat IF-12 3× dziennie po 1 tabletkę i Hemofer prolong 2× dziennie po 1/2 tabletki oraz neomycynę w aerozolu. Z posiewu wyhodowano grzyby rodzaju *Mucor mucedo* i *Geotrichum* oraz *Staphylococcus aureus*. Po zakończeniu kuracji encortonem przeprowadzono ponownie badania laboratoryjne krwi i stwierdzono: Hb — 7,942 mmol/l, krwinki czerwone — 4,13 T/l, krwinki białe — 8,6 G/l, OB — 12/18, białko całkowite — 67,5 g/l, w rozmazie: pal. — 2%, eoz. — 3%, seg. — 66%, limf. — 29%, w elektroforezie: albuminy — 0,375 l/l, alfa — 0,082 l/l, alfa₂ — 0,132 l/l, beta — 0,143 l/l, gamma — 0,268 l/l, oraz całkowite ustąpienie zmian chorobowych. Psa, po miesięcznym pobycie w Klinice, wydano właścicielowi z zaleceniem natychmiastowego stosowania undofenu oraz gryzeofulwiny w wypadku pojawienia się jakichkolwiek zmian skórnych włączając do terapii również encorton. Przez 4 miesiące nie stwierdzono żadnych objawów chorobowych. W czerwcu tego samego roku pojawiły się u psa zmiany, wskazujące na nawrót choroby. Szczególnie nasilone zmiany zlokalizowane były tym razem między palcami i towarzyszył im silny obrzęk palców. Z relacji właściciela wynikało, że wobec dobrego stanu zdrowia psa, zaniechał leczenia po kilku tygodniach. Przeprowadzone badania laboratoryjne dały wynik podobny do badań w czasie przyjęcia psa do Kliniki. Zastosowane powtórnie takie samo leczenie nie doprowadziło jednak do pełnej poprawy. Mimo pewnej normalizacji zmian wskaźników krwi, nie udało się opanować zmian dotyczących palców. Zmiany w niektórych partiach skóry ustąpiły całkowicie, natomiast w innych pojawiały się okresowo. Po dalszych dwóch miesiącach, wobec braku pełnego wyleczenia, właściciel zdecydował o uspieniu psa.

Znany związek NAIH (9) z chorobami limfoproliferacyjnymi, współistnienie NAIH ze schorzeniami autoimmunizacyjnymi jak np. z zapaleniem tarczycy na tle autoimmunologicznym, przewlekłą białaczką limfatyczną, zespołem Adisona-Bürgera, *myasthenia gravis*, sugerują możliwość zaburzeń układu produkującego przeciwciała, a w szczególności mechanizmów kontrolujących tę produkcję. W etiologii NAIH nie w pełni jest również wyjaśniona rola czynnika infekcyjnego, którego związek z powstawaniem niedokrwistości w wielu przypadkach jest niewątpliwy (nietyczne zapalenie płuc wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae*, mononukleaza zakaźna). Istnieją różne koncepcje co do wpływu czynnika infekcyjnego na NAIH — być może powoduje on powstawanie przeciwciał, które działają krzyżowo z krwinkami czerwonymi, bądź też powodują zmiany struktury antygenów krwinek czerwonych. Nie można zatem wykluczyć, że w opisanym przypadku NAIH istniał związek ze wspomnianą wyżej głęboką grzybicą skóry łącznie z infekcją gronkowcową. Zdaniem Bogdanikowej (3) element autoagresji towarzyszy większości zapaleń, jednak przy prawidłowo sprawnej czynności kory nadnerczy oraz innych gruczołów wewnątrzwydzielniczych, biorących udział w

zjawiskach odporności, wytwarzanie autoprzeciwciał szybko ustaje. To było powodem, że do leczenia wprowadzono encorton. Przy obecnych bowiem możliwościach terapeutycznych preparatami stosowanymi z wyboru w NAIH z „ciepłymi” przeciwciałami, są kortykosterydy. To też uzyskano tylko okresowe ustąpienie objawów, które przy równoczesnej normalizacji wyników badań laboratoryjnych potwierdziły w pełni nasze domniemane rozpoznanie NAIH. Rozpoznanie w pełni udokumentowane uzyskano jednak dopiero w okresie późniejszym, to jest po otrzymaniu dodatniego wyniku bezpośredniego odczynu Coombsa. Dla jego przeprowadzenia szczepiono kłótki surowicą chorego psa w celu uzyskania surowicy antyglobulinowej. W tak uzyskanej surowicy króliczej absorbowano heteroswoiste przeciwciała krwinkami psa zdrowego, a następnie wykonano bezpośredni odczyn Coombsa z krwinkami psa chorego. W porównaniu z odczynem wykonanym z krwinkami psa zdrowego, który dał wynik ujemny, dodatni wynik aglutynacji pozwolił na stwierdzenie istnienia autoprzeciwciał opłaszczających krwinki psa badanego, co w konsekwencji doprowadziło do hemolizy.

Piśmiennictwo

1. Anon: Colloquium on autoimmune phenomena. Vet. Bull. 41, 393, 1971.
2. Bennet D., Gilbertson E. M. M., Greunan D.: Vet. Bull. 44, 108, 1978.
3. Bogdanikowa B., Murawski K.: Rozpoznawanie zmian w białkach krwi. PZWL 1968.
4. Grauer P.: Vet. Bull. 40, 448, 1976.
5. Hejzarski Z.: Medycyna Wet. 23, 71, 1967.
6. Joshi B. C., Jain N. C.: Vet. Bull. 41, 554, 1977.
7. Joshi B. C., Jain N. C.: Vet. Bull. 46, 885, 1976.
8. Lapras M., Monier J. C.: Vet. Bull. 42, 231, 1972.
9. Ławkowicz W., Ławkowicz I.: Kliniczna diagnostyka różnicowa w hematologii. PZWL 1973.
10. Rajan A., Montyuaaden S.: Vet. Bull. 45, 520, 1975.
11. Stappendel R. J.: Vet. Bull. 45, 764, 1975.
12. Spooner R. L.: Vet. Bull. 40, 36, 1970.
13. Wujanz G., Rittenbach P., Seffner W., Dieffenbacher R.: Arch. exp. Vet. Med. 32, 775, 1978.
14. Schüff I., Kersten U.: Vet. Bull. 47, 776, 1977.

Adres autora: prof. dr Tadeusz Janiak, ul. Łukasiewicza 8/3, 50-371 Wrocław.

REHBEIN G., HEIDRICH-JOSWIG S.: Zastosowanie antygeny schizonta i piroplazm *Babesia equi* w odczynie immunofluorescencji pośredniej i w odczynie wiązania dopełniacza. (Use of schizont and piroplasma antigens of *Babesia equi* in the indirect fluorescent antibody and complement fixation tests). Vet. Parasitol. 12, 135—144, 1983 (2).

Surowice 8 kucyków zarażonych *Babesia equi* przebadano na obecność swoistych przeciwciał dla antygenów schizontów i piroplazm tego pasożyta w odczynie immunofluorescencji pośredniej i w odczynie wiązania dopełniacza. Surowice zawierały przeciwciała dla obydwu antygenów. Jednakże wyższe miana i utrzymujące się dłużej uzyskiwano z antygenem piroplazm *B. equi* zarówno w odczynie immunofluorescencji pośredniej, jak i w odczynie wiązania dopełniacza. Miana dla antygeny schizontów były z reguły niskie, przy czym u 4 kucyków ich nie stwierdzono. Stosując antygen dla schizontów *B. equi* nie uzyskano reakcji krzyżowych z surowicami odpornościowymi dla *B. caballi* i *B. bigemina*.

G.