

86. Twetman S., Linder L., Moder T.: Scand. J. Dent. Res. 92, 533, 1984.
87. Vakil J. R., Chandan R. C., Parry R. M., Shahani K. M.: J. Dairy Sci. 52, 1192, 1969.
88. Valnes K., Brandtzaeg P., Elgjo K., Stave R.: Scand. J. Gastroenterol. 17, Suppl. 78, 158, 1, 1982.
89. Vasstrand E. N., Jensen H. B.: J. Dent. Res. 88, 219, 1980.
90. Venge P., Foucard T., Henriksen J., Håkansson L., Krueger A.: Clin. Chim. Acta 138, 121, 1984.
91. Wasserfall F., Tueber M.: Appl. Environ. Microbiol. 38, 197, 1979.
92. Wecke J., Lahav M., Ginsburg I., Giesbrecht P.: Arch. Microbiol. 131, 116, 1982.

Adres autora: dr Maria Kowalska, ul. Nałkowskich 98/54, 20-470 Lublin

MAŁGORZATA WRÓBLEWSKA

Aktualne poglądy na chorobę aleucką nerek

Instytut Weterynarii w Puławach, Pracownia Badania Chorób Zwierząt Futerkowych
ul. Kaprów 10, 80-316 Gdańsk-Oliwa

Choroba aleucka nerek (plazmocytoza) jest przetrwałym wirusowym zakażeniem charakteryzującym się proliferacją komórek plazmatycznych, hipergammaglobulinemią oraz zapaleniem kłębuszków nerkowych i naczyń krwionośnych. Trwałe zakażenie wirusem powoduje stałą produkcję przeciwciał, natomiast objawy kliniczne u zakażonych nerek wywoływane są przez uszkodzające działanie krążących kompleksów antygen-przeciwciała. Ekstremalna produkcja komórek plazmatycznych oraz hipergammaglobulinemia, jak również szereg innych zjawisk zachodzących w układzie immunologicznym chorego zwierzęcia prowadzą do powstania choroby kompleksu immunologicznego kończącej się zejściem śmiertelnym (3, 26, 50, 53, 55, 57, 59, 65, 88).

Chorobę aleucką (ch.a.) po raz pierwszy opisano w USA w 1956 r. u nerek odmiany aleuckiej (38). Są to norki homozygotyczne dla recesywnego genu jasnej okrywy włosowej (a/a). Zwierzęta o tym typie barwy zaczęto hodować w Oregon w 1941 r. Początkowo obserwowano liczne padnięcia nerek aleuckich i dlatego przyczyną wysokiej śmiertelności wiązano z genem cechy aleuckiej. Ch.a. opisano później w Szwecji (52), w RFN (47), a w 1966 r. w Polsce (72). Występowanie ch.a. na terenie Europy spowodowane zostało importem nerek aleuckich z USA w celu rozjaśnienia okrywy włosowej u ciemnych odmian barwnych tych zwierząt. W 1964 r. opisano przypadki tej choroby u innych odmian barwnych nerek (56).

Badania nad etiologią ch.a. wykazały, że jest ona wywołwana przez wirus (23, 40, 41, 43, 75) należący do rodziny *Parvoviridae* (1, 6, 16, 19, 69). Replikacja wirusa ch.a. przebiega bardzo szybko, z maksymalnym mianem w ciągu 1—2 tyg. po zakażeniu (16, 17, 21, 58, 61), natomiast objawy choroby rozwijają się w dłuższym okresie (26). Do niedawna ch.a. określano mianem powolnej choroby wirusowej, ponieważ spełniała kryteria powolnych zakażeń wirusowych (71). Obecnie wiadomo, że zarówno wirus, jak i wszystkie zmiany patologiczne narządów są ostre u nerek chorych na ch.a. (8, 9, 21, 26, 29, 48, 50, 51, 61). Przeciwciała pow-

stające w organizmie zakażonych nerek nie neutralizują wirusa (57, 59, 60, 61). Obok przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi wirusowemu powstają przeciwciała przeciwko DNA jąder komórek gospodarza (7, 34, 35, 76). Kompleksy przeciwciała-DNA komórkowe wywołują zmiany takie same, jak w przypadku kompleksów przeciwciała-wirus. Zjawisko to, zwane autoimmunoagresją, występuje u ludzi w przebiegu choroby znanej pod nazwą toczeń trzewny (49).

Wirus ch.a. jest dwudziestosześcianem, a jego wielkość określona przy pomocy mikroskopii elektronowej wynosi 22—25 nm (1, 23, 59) w przypadku wirusa namnażanego w warunkach *in vivo* oraz 27,7 nm przy hodowli *in vitro* (5). Ciężar molekularny nie uszkodzonego wirusa waha się w granicach 5,4—6,9 mln, natomiast stała sedymentacji wynosi 125 S (53). Wirus jest odporny na działanie eteru, chloroformu, fluorokarbonu, dezoxycholatu, proteazy, nukleazy oraz 2,5 M KJ przy pH obojętnym (26, 53, 60). Temperatura 56°C nie uszkodza wirusa przez 30 min., natomiast w temp. 5°C i 22°C wirus zachowuje swoje właściwości przez okres 180 dni (24). Punkt izoelektryczny wirusa ch.a. określony przy pomocy elektroogniskowania wynosi 4,0—4,4 (1).

Badania dotyczące budowy wirusa wykazały obecność polipeptydów o ciężarze molekularnym 14 000—30 000 daltonów (6, 69). Wirus namnażany w warunkach *in vivo* niemal zawsze zawiera polipeptydy o niższym ciężarze molekularnym, co związane jest z jego proteolityczną degradacją w organizmie zwierzęcia (6). Laboratoryjny wirus ch.a. G zawiera 2 różne strukturalnie proteiny o ciężarze 85 000 i 75 000 daltonów (6, 19). Wykazano również obecność niestrukturalnego polipeptydu (p 71) w wirusach hodowanych w warunkach *in vivo* (14, 15), jak również *in vitro* (20). Kwas nukleinowy wirusa ch.a. stanowi pojedynczo zwiniętą nić DNA (16, 19, 34, 69). Jedynie w czasie replikacji pojawia się podwójnie zwinięty DNA, tzw. forma replikacyjna pośrednia (RF-DNA), co umożliwia określenie miejsc replikacji wirusa w organizmie zwierzęcia (2, 16, 17, 19, 21, 35).

Wirus ch.a. izolowano z krwi, surowicy, kału, śliny oraz różnych narządów chorych nerek (2, 4, 8, 9, 17, 21, 26, 27, 33, 45, 61, 69, 70). Maksymalne miano replikacji określone w warunkach *in vivo* osiąga wirus¹⁰ dnia po dootrzewnym zakażeniu nerek. Wynosi ono 10^2 — 10^6 /ID 50/g tkanki, po czym w ciągu kilku miesięcy powoli opada do wielkości 10^5 (17, 53, 58, 59, 61). U zakażonych oeseków norczych pochodzących od zdrowych samic wirus został znaleziony w komórkach alveolarnych typu II (9, 10, 14). W przypadku replikacji w warunkach *in vitro* (6, 19, 25, 59) wirus wywołuje efekt cytopatyczny. Początkowo replikacja zachodzi wewnątrz jądra komórkowego, następnie w fazie późniejszej wirus znajdowany jest w cytoplazmie komórkowej. Podobnie jak inne *Parvovirusy* wymaga obecności pewnych enzymów komórkowych wytwarzanych w fazie S cyklu komórkowego (36, 60).

Dotychczas określono 10 izolatów wirusa ch.a. różniących się między sobą wirulentnością, letalnością w stosunku do oeseków nerek, zakaźnością hodowli komórek oraz właściwościami fizykochemicznymi i serologicznymi (1, 13, 18, 19, 27, 30, 36, 60, 61).

Surowica zdrowych nerek zawiera ok. 7 mg/ml białek (54). Wskutek zakażenia wirusem ch.a. obserwuje się 3—10-krotny wzrost poziomu immunoglobulin w stosunku do stanu fizjologicznego (55, 56). W czasie hiperгамmaglobulinemii znacznie wzrasta poziom immunoglobulin klasy G (44, 55, 63, 64), przy czym wzrost ten zależy od genotypu norki oraz zjadliwości wirusa (3, 7, 18, 31, 33, 42, 49, 67). Stwierdzono również nieznaczny wzrost immunoglobulin klasy A oraz M (63, 66). Na hiperгамmaglobulinemii składają się przeciwciała przeciwko antygenowi wirusowemu oraz przeciwciała przeciwko DNA komórkowemu gospodarza (34). Przeciwciała przeciwko DNA komórkowemu opisywano w wielu badaniach nad etiologią i patologią ch.a. i stwierdzono, że ich poziom jest znacznie wyższy u nerek chorych na ch.a., niż u zdrowych (1, 35). Powstające przeciwciała przeciwko DNA są pierwotnie skierowane ku modułowi skręconemu DNA i są coraz bardziej aktywne w miarę rozwoju procesu chorobowego (35).

Wrażliwe na zakażenie wirusem ch.a. są wszystkie odmiany barwne nerek, przy czym norki o genotypie aleuckim wykazują bardziej wyraźne zmiany histopatologiczne oraz wyższy procent śmiertelności u osobników dorosłych, jak również oeseków i szceniąt (3, 8, 18, 26, 31, 32, 61). Przeciwciała przeciwko wirusowi ch.a. opisano u innych gatunków zwierząt oraz ludzi (15, 28, 39, 65), przy czym słabo zaznaczone kliniczne objawy choroby stwierdzono jedynie u tchórzofretok (61). Padacze sugerują jednak, że psy i koty przebywające na fermach mogą być potencjalnymi rezerwuarami

wirusa zakaźnego dla nerek (15). Dotychczas nie stwierdzono również typowych objawów klinicznych ch.a. u ludzi, chociaż opisany przypadek stwardnienia rozsianego u wieloletniego hodowcy nerek może sugerować, iż przyczyną choroby o atypowym przebiegu mógł być wirus ch.a. (39).

Wirus może być przenoszony poziomo 2 drogami: pokarmową i oddechową, przy czym zakażenie drogą pokarmową odgrywa mniej ważną rolę (53). Istotną drogą zakażenia jest transmisja pionowa (8, 10).

Objawy kliniczne klasycznej postaci ch.a. występują w okresie 1—2 mies. po zakażeniu. Pierwszymi oznakami choroby są: wzmożone pragnienie, zmniejszony apetyt, spadek masy ciała, odwodnienie, anemia, krwawienie z jamy ustnej i odbytu oraz w końcowym etapie choroby śpiączka uremiczna (38, 73). Ponadto w zakażonych stadach nerek występują ronienia i duża śmiertelność oeseków. W 1983 r. stwierdzono nową formę kliniczną ch.a., przebiegającą z objawami zapalenia płuc u oeseków pochodzących od samic zdrowych (8). Rozwijające się objawy kliniczne są oznaką uszkodzenia poszczególnych narządów przez stale pogłębiającą się plazmocytozę oraz krążące kompleksy antygen-przeciwciała. Plazmocytoza obejmuje wątrobę, nerki, śledzionę, węzły chłonne, zwłaszcza krezkowe, natomiast stopień proliferacji komórek plazmatycznych jest wzrostem proporcjonalny do poziomu immunoglobulin oraz postępujących zmian histopatologicznych w naczyniach krwionośnych i kłębuszkach nerkowych (29, 35, 48, 49, 51, 56, 61, 66).

Charakterystyczne dla ch.a. zmiany anatomiczno-patologiczne dotyczą wątroby, nerek oraz śledziony (26, 50, 73). Wątroba jest powiększona i w miarę progresji choroby przyciera barwę od pomarańczowo-czerwonej do żółto-brązowej. Czasami powierzchnia wątroby pokryta jest drobnymi wybroczynami lub spotyka się rozległe ogniska krwotoczne obejmujące cały narząd. Woreczek żółciowy jest powiększony, a jego ściany są zgrubiałe. Śledziona jest ciemnoczerwona i w miarę rozwoju choroby ulega 3—4-krotnemu powiększeniu. Nerki są początkowo obrzęknięte, barwy ciemnoczerwonej, następnie barwa ulega zmianie na szaro-żółtą lub szarą. Powierzchnia nerek pokryta jest drobnymi wybroczynami lub szarymi ogniskami. W końcowym stadium choroby są pomarszczone, zmniejszone o nierówną powierzchnię pokrytą bliznami lub cystami wypełnionymi przezroczystym płynem. Na przekroju nerek stwierdza się zatartą granicę pomiędzy warstwą korową i rdzenną.

Padania histologiczne wykazują nacieki komórek plazmatycznych głównie w warstwie korowej nerek wokół kanalików nerkowych, naczyń krwionośnych oraz kłębuszków nerkowych. Infiltracja komórek plazmatycznych i limfoidalnych w warstwie korowej manife-

stuje się zapaleniem śródmiąższowym nerek. Czasami spotyka się ogniska zapalne w miedniczkach nerkowych lub odmiedniczkowe zapalenie nerek. Opisano 4 typy zapaleń kłębuszków nerkowych występujących w przebiegu ch.a. nerek (48). Narządowa okołonaczyniowa infiltracja komórek plazmatycznych i limfoidalnych jest charakterystyczna dla ch.a. i obejmuje zwłaszcza wątrobę, nerki, również śledzionę i węzły chłonne. Zapalenie wątroby przebiega ze śródmiąższową i międzyzrazikową infiltracją oraz proliferacją kanalików żółciowych oraz martwicą komórek wątrobowych. W śledzionie znajdowano ogniska martwicy w wysiękowej formie zapalenia kłębuszków nerkowych (50). Węzły chłonne są powiększone i wykazują zmiany plazmocytozy. U nerek spotyka się również nieropne zapalenie opon mózgowych i mózgu (50). Opisano przypadki anemii pokrwotocznej oraz zapalenia tęczówki u chorych nerek (30).

Padania nad zastosowaniem skutecznych środków profilaktycznych w formie szczepień inaktywowanych wykazały, że stymulacja systemu odpornościowego poprzez szczepienia nie daje efektów, ponieważ polegają jedynie zmian chorobowe w momencie naturalnego zakażenia nerek (57, 62). Jedyną skuteczną metodą zwalczania ch.a. jest diagnostyka zakażeń wirusem nerek oraz eliminowanie chorych zwierząt ze stada. Pierwszym testem wprowadzonym do badań był nieswoisty test jodowy (46) wykazujący wysoki poziom globulin we krwi. Obecnie stosowane są testy swoiste umożliwiające określenie poziomu przeciwciał już 7—9 dnia po zakażeniu (2, 5, 11, 12, 13, 61, 63, 68, 74). Powszechnie stosowanym testem jest immunoelektroforeza przeciwwądrowa bezpośrednia (74, 75) oraz pośrednia (5). Metody te umożliwiają eliminację wszystkich chorych nerek w ciągu 4 lat (22, 37).

Piśmiennictwo

- Aasted B.: Acta path. microbiol. scand. 88, 323, 1980.
- Aasted B., Bloom M. E.: J. clin. Microbiol. 18, 637, 1983.
- Aasted B., Bloom M. E.: Scand. J. Immunol. 19, 411, 1984.
- Aasted B., Bloom M. E., Cohn A., Race R. E., Wolfinbarger J. R.: Scientifur 7, 72, 1983.
- Aasted B., Cohn A.: Acta path. microbiol. immunol. scand. 90, 15, 1982.
- Aasted B., Race R. E., Bloom M. E.: J. Virol. 51, 7, 1984.
- Aasted B., Tierneu G. S., Bloom M. E.: Scand. J. Immunol. 19, 395, 1984.
- Alexandersen S.: Vet. Pathol. 23, 579, 1988.
- Alexandersen S., Bloom M. E.: J. Virol. 61, 81, 1987.
- Alexandersen S., Bloom M. E., Wolfinbarger J., Race R. E.: J. Virol. 61, 2407, 1987.
- Alexandersen S., Hau J.: J. Virol. Meth. 10, 145, 1985.
- Alexandersen S., Hau J., Aasted B., Poulsen O. M.: Electrophoresis 6, 535, 1985.
- Alexandersen S., Hau J., Larsen S.: Acta path. microbiol. immunol. scand. 92, 331, 1984.
- Alexandersen S., Utenthal-Jensen A., Aasted B.: Arch. Virol. 87, 127, 1986.
- Alexandersen S., Utenthal-Jensen A., Hansen M., Aasted B.: Acta path. microbiol. immunol. scand. 93, 195, 1985.
- Bloom M. E., Mayer L. W., Caron C. F.: J. Virol. 45, 977, 1983.
- Bloom M. E., Race R. E., Aasted B., Wolfinbarger J. B.: J. Virol. 55, 696, 1985.
- Bloom M. E., Race R. E., Hadlow W. J., Chesebro B.: J. Immunol. 115, 1034, 1975.
- Bloom M. E., Race R. E., Wolfinbarger J. B.: J. Virol. 35, 833, 1980.
- Bloom M. E., Race R. E., Wolfinbarger J. B.: J. Virol. 43, 698, 1982.
- Bloom M. E., Race R. E., Wolfinbarger J. B.: Intervirology 27, 102, 1987.
- Cho H. J., Greenfield J.: J. clin. Microbiol. 7, 18, 1978.
- Cho H. J., Ingram D. G.: Nature 243, 174, 1973.
- Cho H. J., Ingram D. G.: J. Immunol. Meth. 4, 217, 1974.
- Crandall R. A., Fabricant C. G., Nelson-Rees W. A.: In vitro 9, 178, 1973.
- Eklund C. M., Hadlow W. J., Kennedy R. C., Boyle C. C., Jackson T. A.: J. Inf. Dis. 118, 510, 1963.
- Graham J. R., Leader R. W., Henson J. B.: J. Inf. Dis. 114, 341, 1964.
- McGuire T. C., Crawford T. B.: J. Inf. Dis. 142, 625, 1980.
- McGuire T. C., Perryman L. E., Gorham J. R.: Vet. Microbiol. 4, 17, 1970.
- Hadlow W. J.: Vet. Pathol. 19, 5, 1982.
- Hadlow W. J., Race R. E., Kennedy R. C.: Infect. Immun. 41, 1016, 1983.
- Hadlow W. J., Race R. E., Kennedy R. C.: J. Virol. 50, 38, 1984.
- Hadlow W. J., Race R. E., Kennedy R. C.: J. Virol. 55, 853, 1985.
- Fahn E. C., Fahn P. S.: Infect. Immun. 41, 494, 1983.
- Fahn E. C., Kenyon A. J.: Infect. Immun. 29, 452, 1980.
- Fahn E. C., Ramos L., Kenyon A. J.: Infect. Immun. 15, 204, 1977.
- Hansen M.: Dansk Vet. Tidsskr. 62, 800, 1972.
- Harrisough G. R., Gorham J. R.: Nat. Fur News 28, 11, 1956.
- Henry L. W.: Cancer 44, 273, 1979.
- Henson J. B., Gorham J. R., Leader R. W.: Nature 197, 206, 1963.
- Henson J. B., Gorham J. R., Leader R. W., Wagner B. M.: J. exp. Med. 116, 357, 1982.
- Fuad S., Wilkie B. M.: Inf. Immun. 34, 11, 1981.
- Karstad L., Pridham T. J.: Can. J. comp. Med. vet. sci. 26, 97, 1962.
- Kenyon A. J., Helmboldt C. F.: Am. J. vet. Res. 25, 1535, 1964.
- Kenyon A. J., Helmboldt C. F., Nielsen S. W.: Am. J. vet. Res. 24, 1066, 1963.
- Mollen M. S., Ugalde E. J., Balcazar M. R., Boltvar J. I., Mouran S.: Am. J. clin. Path. 20, 39, 1959.
- Moller T., Heje N.: Medlemsbad Danske Dyrlæg. 44, 57, 1961.
- Müller-Peddinghaus R., Kaden J. R., Meyer zu Schwabedissen H., Trautwein G., Ueberschär S.: Contr. Nephrol. 19, 101, 1980.
- Müller-Peddinghaus R., Meyer zu Schwabedissen H., Kaden J. R., Trautwein G., Ueberschär S.: Zbl. Vet. Med. 27, 1, 1980.
- Müller-Peddinghaus R., Trautwein G.: Zbl. Vet. Med. 30, 424, 1983.
- Müller-Peddinghaus R., Trautwein G.: Zbl. Vet. Med. 30, 487, 1983.
- Obel A. L.: Am. J. vet. Res. 20, 384, 1959.
- Porter D. D., Cho H. J.: Comp. Virol. 16, 233, 1980.
- Porter D. D., Dixon F. J.: Am. J. vet. Res. 27, 335, 1966.
- Porter D. D., Dixon F. J., Larsen A. E.: J. exp. Med. 121, 889, 1965.
- Porter D. D., Larsen A. E.: Am. J. vet. Res. 25, 1256, 1964.
- Porter D. D., Larsen A. E.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 126, 680, 1967.
- Porter D. D., Larsen A. E.: Progr. Med. Virol. 18, 32, 1974.
- Porter D. D., Larsen A. E.: Microbiology. 502, 1977.
- Porter D. D., Larsen A. E., Cor N. A., Porter H. G., Suffin S. C.: Intervirology 8, 129, 1977.
- Porter D. D., Larsen A. E., Porter H. G.: J. exp. Med. 120, 575, 1969.
- Porter D. D., Larsen A. E., Porter H. G.: J. Immunol. 100, 1, 1972.
- Porter D. D., Porter H. G., Larsen A. E., Hadlow W. J.: J. Virol. 59, 745, 1984.
- Porter D. D., Porter H. G., Suffin S. C., Larsen A. E.: Inf. Immun. 43, 463, 1984.
- Porter H. G., Porter D. D., Larsen A. E.: Inf. Immun. 28, 279, 1992.
- Portis J. L., Coe J. E.: Am. J. path. 96, 227, 1979.
- Race R. E., Bloom M. E., Coe J. E.: J. Immunol. 131, 1558, 1983.
- Roth S., Kaaden O. R., Daven S., Moening V.: Intervirology. 29, 211, 1984.
- Shahrabadi M. S., Cho H. J., Marusyk R. G.: J. Virol. 23, 353, 1977.
- Shimizu Y., Inoue K., Tamura S.: Jap. J. vet. Sci. 42, 717, 1980.
- Staurdsson B.: Br. vet. J. 110, 341, 1954.
- Steffen J.: Medycyna wet. 11, 18, 1966.
- Steffen J.: Medycyna wet. 7, 391, 1967.
- Tohtz A., Allisat H., Neubert A., Krieg K., Klingberg B., Strey A.: Mh. Vet. Med. 36, 934, 1981.
- Trautwein G. W., Helmboldt C. F.: Am. J. vet. Res. 23, 1289, 1962.
- Trautwein G. W., Wacker R., Müller-Peddinghaus R.: Zbl. Vet. Med. 28, 748, 1979.

Adres autora: Małgorzata Wróblewska, ul. Bitwy pod Płowcami 2 B m. 6, 81-775 Sopot