

Kliniczne typy sarkoidów koni

ANNA SZCZERBA-TUREK, JAN SIEMIONEK, ANDRZEJ RAŚ*,
ALEKSANDRA PLATT-SAMORAJ, ELŻBIETA MIKULSKA-SKUPIEŃ,
AGATA BANCERZ-KISIEL, WOJCIECH SZWEDA

Katedra Epizootiologii, *Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM,
ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn

Szczerba-Turek A., Siemionek J., Raś A., Platt-Samoraj A., Mikulska-Skupień E., Bancierz-Kisiel A., Szweda W.

Clinical types of equine sarcoids

Summary

Equine sarcoids have been recognized for centuries, but were first characterized by Jackson in 1936. The term sarcoid was originally used to emphasize the clinical and pathological differences from papilloma, fibroma and fibrosarcoma. Sarcoids are the most common skin tumors in horses. They tend to be locally aggressive but they do not metastasize. They affect horses of all ages, types and hair colours without obvious sex predilection and they are commonly encountered worldwide. Sarcoids are recognized as having six different clinical types: verrucose, fibroblastic, occult, nodular, mixed and malignant. All of them can occur at any skin site. The mechanisms of equine sarcoid development are not clear, but papillomaviruses (PV) – BPV-1 and less commonly BPV-2, which belong to the Papillomaviridae family – participate in etiopathogenesis. All PV are strictly species-specific and, even in experimental conditions, do not infect other species. The only known case of cross-species infection is the infection of horses and other Equidae by BPV-1 and BPV-2.

Keywords: equine sarcoids, clinical types, BPV-1, BPV-2

Nowotwory ludzi i zwierząt są rosnącym problemem społecznym i ekonomicznym. Według Polskiej Unii Onkologii, zapadalność ludzi na choroby nowotworowe w Polsce będzie wzrastać w najbliższych latach. Podobne tendencje widoczne są w populacji zwierząt domowych, u których również obserwuje się wzrost zachorowań na choroby nowotworowe (19, 20). Choroby te są jedną z trzech głównych przyczyn zejść śmiertelnych ludzi na świecie, po udarach i innych chorobach układu krążenia (12).

W przypadku chorób nowotworowych tła wirusowego nowotworzenie prawidłowo funkcjonującej komórki jest rezultatem genetycznych modyfikacji, będących często wynikiem zakażenia latentnego oraz obniżonej sprawności układu immunologicznego gospodarza (12). Transformacja nowotworowa, czyli przekształcenie się komórki prawidłowej w nowotworową, jest procesem wieloetapowym, długotrwałym i bardzo złożonym. Nowotwory powstają w wyniku zaburzeń cyklu komórkowego, będących efektem mutacji pojedynczej komórki lub niewielkiej ich liczby. Komórki nowotworowe cechuje utrata zdolności do zaprogramowanej śmierci komórki – apoptozy, nieograniczony potencjał proliferacyjny, autonomiczność czynników wzrostu, brak zahamowania kontaktowego, zdolność do angiogenezy, tworzenia nacieków i powstawania przerzutów oraz brak skutecznego nadzoru immunologicznego (11). Badania nad rolą wirusów mających znaczenie w etiologii nowotworów mogą przyczynić się do opracowa-

nia skuteczniejszych metod zapobiegania przez eliminację lub neutralizację czynników zakaźnych.

Szczególną rolę w etiopatogenezie nowotworów ludzi i zwierząt odgrywają papillomawirusy (PV). Ludzkie PV uczestniczą w patogenezie raka szyjki macicy, raka sromu, raka prącia, raka odbytu (6, 9). Rak szyjki macicy u kobiet wywołany jest przez PV wysokiego ryzyka onkogennego – HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-35 i HPV-56, z rodzaju *Alphapapillomavirus*.

Zwierzęce PV wymienia się natomiast jako czynnik etiologiczny sarkoidów koni oraz nowotworów pęcherza moczowego i przelyku u bydła (3, 4, 28).

Intensywny rozwój badań nad biologią molekularną PV zaowocował powstaniem głównego narzędzia immunoprofilaktyki swoistej – szczepionki zabezpieczającej kobiety przed zakażeniem wybranymi typami PV, a tym samym przed rakiem szyjki macicy (27). Należy zakładać, że wykorzystanie nowoczesnych metod biologii molekularnej pozwoli na wyjaśnienie problematycznej etiopatogenezy sarkoidów koni i z czasem ułatwi eliminację bydłocych PV z populacji koni. W patogenezie sarkoidów interesujące są, nieznane dotąd, przyczyny przełamania bariery międzygatunkowej przez bydłocze PV i wywoływanie zmian nowotworowych u nieswoistych dla nich gatunkowo koni.

Bydłocze PV (*bovine papillomavirus* – BPV) powodują u bydła powstawanie zmian brodawczakowatych i włókniakobrodawczakowatych. Zmiany te są powszechnie występującymi, łagodnymi nowotworami

tkanki łącznej i nabłonkowej. Notowane są sporadycznie lub epizootycznie u bydła w wieku do 2 lat, obserwowano je również u nowo narodzonych cieląt. Dokładnie scharakteryzowano i opisano 6 typów BPV, jednak na stronach National Center for Biotechnology Information – NCBI znajdują się informacje o 10 genomach BPV, zaklasyfikowanych do trzech podrodzin *Delta*-, *Epsilon*- i *Xipapillomavirus* (7). Dzięki zastosowaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) i sekwencjonowania liczba nowych typów BPV szybko wzrasta, niektórzy badacze twierdzą, iż jest ich już ponad 16 (2, 21). Warto także nadmienić, iż jak dotychczas zsekwencjonowano ponad 100 typów ludzkich PV (*human papillomavirus* – HPV).

Bydlęce typy PV – BPV-1 i BPV-2 należą do rodzaju *Deltapapillomavirus* i uważane są za czynnik etiologiczny włókniakobrodawczaków bydła (*fibropapillomata*). BPV-1 powoduje nitkowate włókniakobrodawczaki na skórze strzyków lub bardziej bulwiaste włókniakobrodawczaki błony śluzowej prącia lub pochwy. BPV-2 wywołuje typowe włókniakobrodawczaki skóry, przypominające kalafior lub koralowiec, usytuowane na podbrzuszu, kończynach i/lub kroczu. Do rozwoju zakażenia dochodzi w wyniku powierzchniowych uszkodzeń skóry i błon śluzowych ułatwiających wnikanie wirusów. Dużą rolę w rozprzestrzenianiu się zakażenia w stadzie odgrywa bydło zakażone bezobjawowo, wydalające okresowo wirusy. Zakażenie w populacji bydła szerzy się drogą bezpośrednią, przez krycie naturalne, lub pośrednią, przez urządzenia obory i pastwisk oraz niesterylizowane narzędzia zootechniczne i weterynaryjne. Zakażenie może być również przenoszone przez wektory biologiczne np. pasożyty zewnętrzne skóry.

BPV-1 i BPV-2 są wymieniane jako czynnik etiologiczny sarkoidów koni (1, 5, 21). Po raz pierwszy na ich udział zwrócili uwagę Olson i Cook w 1951 r. (22), a potwierdzili w późniejszych pracach inni badacze (5, 8, 17, 25). Sarkoidy są uważane za najczęściej występujące nowotwory rozwijające się w skórze koni (14, 15, 18). Badania przeprowadzone w Polsce przez Nowaka i Madeja (20) na terenie Dolnego Śląska wykazały, że 90% nowotworów u koni zlokalizowanych jest w skórze i tkance podskórnej. Sarkoid został po raz pierwszy opisany przez Jacksona w 1936 r. (13). Zbadał on sarkoidy klinicznie, histopatologicznie i odróżnił je od powszechnie występujących brodawczaków (*papillomata*), włókniaków (*fibromata*) i włókniakomięsaków (*fibrosarcomata*). Sarkoidy występują u 1-8% koniowatych, bez względu na wiek, płeć, rasę oraz umaszczenie (15). Miejscami predelekcyjnymi do występowania guzów sarkoidowych u koni są: głowa, kończyny, podbrzusze i pachwiny (26). Sarkoidy charakteryzują się małą złośliwością, jednak ze względu na liczne uszkodzenia skóry utrudniają użytkowanie koni oraz powodują straty ekonomiczne (18). Na uwagę zasługuje wielopostaciowość sarkoidu, począwszy od małych, niezauważalnych guzków, do kilkunastocentymetrowych kalafiorowatych, zwisających tworów. Różnorod-

ność postaci sarkoidu nasuwa wiele wątpliwości przy właściwej diagnostyce tego nowotworu i skutecznej terapii. Martens i wsp. (16) na podstawie badań klinicznych i histopatologicznych wyróżnili pięć typów sarkoidów: brodawkowaty, fibroblastyczny, guzowaty, ukryty i mieszany. Niektórzy badacze wyróżniają jeszcze sarkoid typu złośliwego (14, 15, 23). Podejrzewa się, że wielopostaciowość kliniczna sarkoidu jest wynikiem swoistej interakcji PV ze środowiskiem i genotypem gospodarza (18). W poniższym opisie klinicznym sarkoidów przedstawiono klasyfikację według Knottenbelta (14, 15).

Sarkoid typu brodawkowatego (*verrucose sarcoid*) najczęściej występuje w okolicach jamy ustnej i dołu pachwinowego. Wzrost tego typu sarkoidu charakteryzuje hiperkeratyzacja naskórka oraz występowanie charakterystycznego wyłysienia. W wielu przypadkach dochodzi do powstania owrzodzeń. Pod zmienioną skórą wyczuwa się prosówkowe guzki. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić brodawczaki, włókniaki i grzybice skóry. Sarkoid typu brodawkowatego z reguły nie przekracza średnicy 6 cm, charakteryzuje się powolnym wzrostem, rzadko cechuje się rozplemem i może pozostawać niezmieniony przez szereg lat. W przypadku jego usunięcia lub wykonania biopsji może dojść do pobudzenia procesu nowotworowego i przekształcenia się sarkoidu typu brodawkowatego w złośliwy sarkoid typu fibroblastycznego (15).

Sarkoid typu fibroblastycznego (*fibroblastic sarcoid*) ma charakterystyczny wygląd przypominający kalafiorowatą narośl. Miejscami predelekcyjnymi do jego występowania są pachwiny, powieki oraz kończyny. Wielkość tego nowotworu waha się od 5 mm do 20 cm. Wyróżnia się dwa podtypy sarkoidów fibroblastycznych: podtyp 1 uszypułowany i podtyp 2 osadzony na szerokiej podstawie. Podtyp 1 może powstać w każdej okolicy ciała. Klinicznie w jego obrębie można dodatkowo wyróżnić dwie grupy: 1a – posiadającą wąską szypułkę i 1b – osadzoną na szerokiej szypułce. Wąska szypułka skłania lekarzy weterynarii do usunięcia chirurgicznego, co może być przyczyną powikłań związanych z głębokim wrastaniem „korzenia” sarkoidu w tkankę. Sarkoid osadzony na szerokiej szypułce jest zazwyczaj bardziej inwazyjny. Podtyp 2 sarkoidu typu fibroblastycznego osadzony jest na szerokiej podstawie, bez szypuły i jest najbardziej inwazyjnym typem sarkoidu. Przysparza on najwięcej problemów terapeutycznych. Histopatologicznie podtypy 1b i 2 mają taką samą budowę, co, niestety, nie przekłada się na postępowanie terapeutyczne. Sarkoid typu fibroblastycznego może się rozwinąć z każdego innego typu sarkoidu.

Sarkoid typu ukrytego, zwany też płaskim (*occult sarcoid*), jest najłagodniejszym i najbardziej powierzchownym typem sarkoidu. Występuje w skórze w okolicach chrap, oczu, szyi i w innych mało owłosionych miejscach, tj. na przedramieniu, w pachwinach, na udach. Na objętej procesem nowotworzenia skórze liczba włosów, ich gęstość i kolor ulega zmianie. Często występują równocześnie ziarnistości, brodawki lub guz-

ki o średnicy 2-5 mm (14). We wczesnym etapie rozwoju sarkoid typu ukrytego jest niezwykle trudny do rozpoznania. Charakteryzuje się bardzo powolnym wzrostem, a czasami z nieznanymi przyczynami przekształca się w sarkoid fibroblastyczny lub brodawkowaty i wówczas jego wzrost postępuje bardzo szybko. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: grzybice skóry, pęcherzycę liściastą, łysienie plackowate, samoistne bielactwo lub otarcia (14, 15).

Sarkoid typu guzowatego (nodular sarcoid) z punktu widzenia diagnostycznego uważany jest za najłatwiejszy do rozpoznania. Występuje w formie małych, podskórnych, twardych guzów, wyczuwalnych pod klinicznie zdrową skórą. Liczba guzów waha się od jednego do kilku, a ich wielkość jest trudna do określenia i kształtuje się w granicach 0,5-20 cm. Sarkoidy typu guzowatego można podzielić na dwa podtypy: A i B. W podtypie A skóra jest cienka i łatwo przesuwalna na powierzchni guza. W podtypie B skóra jest trudniej przesuwalna, a guz może naciekać do głębszych tkanek. Na skórze pokrywającej guz często występują mniejsze guzki. Bardzo łatwo ulegają one owrzodzeniu i w szybkim tempie mogą się przekształcić w sarkoid złośliwy typu fibroblastycznego. Ten typ sarkoidu najczęściej można spotkać w okolicach krocza, napletka i sporadycznie na powiekach. Sarkoid typu guzowatego wcześniej określano jako sarkoid typu podskórnego. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić reakcję na ciało obce, owrzodzenia, blizny, cysty podskórne lub inne zmiany nowotworowe (15).

Sarkoid typu mieszanego jest kombinacją dwóch lub więcej typów sarkoidów, np. ukrytego i brodawkowatego lub guzowatego i fibroblastycznego. Bardzo często nabiera on cech złośliwych po wykonaniu biopsji lub usunięciu chirurgicznym. Diagnostyka tego typu sarkoidu jest stosunkowo łatwa, ze względu na charakterystyczne objawy kliniczne, występujące w sarkoidach tworzących sarkoid mieszanym.

Sarkoid typu złośliwego najczęściej lokalizuje się w okolicy oczu i charakteryzuje się agresywnymi guzkami oraz pęczkami namacalnego nowotworu. Rośnie zazwyczaj szybko, chociaż odnotowano również przypadki jego powolnego wzrostu (15).

Konie, oprócz tego, iż ulegają zakażeniu BPV-1 i BPV-2, są również zakażane przez 3 specyficzne gatunkowo końskie PV: *Equine papillomavirus* typ 1 (EPV-1), *Equus caballus papillomavirus* typ 1 (EcPV-1) i *Equine papillomavirus* (EPV). EPV-1 i EcPV-1 należą do rodzaju *Zetapapillomavirus*, EPV do niesklasyfikowanych PV. Zakażenia PV u koni mogą również powodować brodawczaki na skórze, zmiany brodawkowate na uszach, tzw. „aural plaques” i brodawczakowatość prącia (10, 24).

Rozpowszechnienie wiedzy odnośnie do występujących, klinicznych typów sarkoidów ma bardzo duże znaczenie dla celów terapeutycznych. Właściwie zdiagnozowany nowotwór, w połączeniu z odpowiednią terapią stwarza możliwość całkowitego wyleczenia. Właściwie zdiagnozowany sarkoid, to sarkoid po rozpoznaniu kli-

nicznym, histopatologicznym i w przypadku dalszych wątpliwości – molekularnym. Dalsze pogłębione badania nad etiopatogenezą i diagnostyką sarkoidów mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania skutecznej immunoprofilaktyki swoistej tego schorzenia u koni.

Piśmiennictwo

1. Amtmann E., Müller H., Sauer G.: Equine connective tumors contain unintegrated bovine papillomavirus DNA. *J. Virol.* 1980, 35, 962-964.
2. Antonsson A., Hansson B. G.: Healthy skin of many animal species harbours Papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *J. Virol.* 2002, 76, 12537-12542.
3. Borzacchiello G., Ambrosio V., Roperto S., Poggiali F., Tsirimonakis E., Venuti A., Campo M. S., Roperto F.: Bovine papillomavirus type 4 in oesophageal papillomas of cattle from the South of Italy. *J. Comp. Path.* 2003, 128, 203-206.
4. Campo M. S.: Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res.* 2002, 89, 249-261.
5. Chambers G., Ellsmore V. A., O'Brien P. M., Reid S. W. J., Love S., Campo M. S., Nasir L.: Association of bovine papillomavirus with equine sarcoid. *J. Gen. Virol.* 2003, 84, 1055-1062.
6. Cupp M. R., Malek R. S., Goellner J. R., Smith T. F., Espy M. J.: The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J. Urol.* 1995, 154, 1024-1029.
7. De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H. U., zur Hausen H.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004, 324, 17-27.
8. England J. J., Watson R. E., Larson K. A.: Virus like particles in an equine sarcoid cell line. *Am. J. Vet. Res.* 1973, 34, 1601-1603.
9. Ferenczy A., Franco E.: Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002, 3, 11-16.
10. Ghim S. J., Rector A., Delius H., Sundberg J. P., Jensen A. B., Van Ranst M.: Equine papillomavirus type 1: complete nucleotide sequence and characterization of recombinant virus-like particles composed of the EcPV-1 major capsid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 324, 1108-1115.
11. Hanahan D., Weinberg R. A.: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, 100, 57-70.
12. Hausen H. Z.: Viruses in human cancers*. *Current Science* 2001, 81, 523-527.
13. Jackson C.: The incidence and pathology of tumors of domestic animals in South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* 1936, 6, 378-385.
14. Knottenbelt D. C.: A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clin. Tech. Equine Pract.* 2005, 4, 278-295.
15. Knottenbelt D. C., Kelly D. F.: The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. *Vet. Ophthalmol.* 2000, 3, 169-191.
16. Martens A., De Moor A., Demeulemeester J., Ducatelle R.: Histopathological characteristics of five clinical types of equine sarcoid. *Res. Vet. Sci.* 2000, 69, 295-300.
17. Martens A., De Moor A., Demeulemeester J., Peelman L.: Polymerase chain reaction analysis of the surgical margins of equine sarcoids for bovine papillomavirus DNA. *Vet. Surg.* 2000, 30, 460-467.
18. Marti E., Lazary S., Antczak D. F., Gerber H.: Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 1993, 25, 397-407.
19. Michalska Z., Michalski Z.: Występowanie nowotworów u zwierząt domowych we Wrocławiu i na Dolnym Śląsku w latach 1976-1995. *Medycyna Wet.* 1997, 53, 263-267.
20. Nowak M., Madej J. A.: Występowanie nowotworów u zwierząt domowych na terenie Dolnego Śląska w latach 2000-2004. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 900-904.
21. Ogawa T., Tomita Y., Okada M., Shinozaki K., Kubonoya H., Kaiho I., Shirasawa H.: Broad-spectrum detection of papillomaviruses in bovine teat papillomas and healthy teat skin. *J. Gen. Virol.* 2004, 85, 2191-2197.
22. Olson C., Cook R. H.: Cutaneous sarcoma-like lesions of the horse caused by the agent of bovine papilloma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1951, 77, 281-284.
23. Pascoe R. R., Knottenbelt D.: Neoplastic conditions, [w:] Pascoe R. R., Knottenbelt D. (eds): *Manual of Equine Dermatology*. Saunders W. B. Company Ltd, London 1999, 244-248.
24. Postey R. C., Appleyard G. D., Kidney B. A.: Evaluation of equine papillomas, aural plaques, and sarcoids for the presence of equine papillomavirus DNA and papillomavirus antigen. *Can. J. Vet. Res.* 2007, 71, 28-33.
25. Reid S. W. J., Smith K. T., Jarrett W. F. H.: Detection, cloning and characterization of papillomaviral DNA present in sarcoid tumours of *Equus asinus*. *Vet. Rec.* 1994, 135, 430-432.
26. Wiśniewski E., Janiszewski J.: Nowotwory skóry u koni. *Medycyna Wet.* 1994, 50, 212-215.
27. Wright T. C., Bosch F. X., Franco E. L., Cuzick J., Schiller J. T., Garnett G. P., Meheus A.: Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006, 24S3, 251-261.
28. Yuan Z. Q., Gallagher A., Gault E. A., Campo M. S., Nasir L.: Bovine papillomavirus infection in equine sarcoids and in bovine bladder cancer. *Vet. J.* 2007, 174, 599-604.

Adres autora: dr Anna Szczerba-Turek, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn; e-mail: a.szczerba@uwm.edu.pl