

ZBIGNIEW CHŁAP, KALINA KAWECKA-JASZCZ, TADEUSZ SZUPERSKI

W sprawie nietypowych odczynów białaczkopodobnych u bydła

Zakład Anatomii Patologicznej
Akademii Medycznej w Krakowie
Kierownik: prof. dr J. KOWALCZYKOWAKatedra Anatomii Patologicznej Wydziału Weterynarii WSR
w Olsztynie
Kierownik: doc. dr T. SZUPERSKI

Zwrócenie uwagi na wzrost zapadalności bydła na białaczkę, szczególnie limfatyczną, stało się powodem bardzo licznych i wielokierunkowych badań tego zagadnienia.

W obszernym dziś piśmiennictwie dotyczącym białaczki bydła znajdujemy nie tylko prace bezspornie potwierdzające ten wzrost w wielu krajach, lecz również opisujące warunki środowiskowe (4, 5, 18), geograficzne (2, 15, 17, 19), podłoże genetyczne (1, 5, 6), czynniki etiologiczne (8, 14) mające wpływ na rozwój białaczki u bydła. Organizowane są liczne konferencje i sympozja poświęcone białaczce (4, 5, 17).

W wielu pracach dotyczących powiązań między białaczką ludzką a bydłą (5, 11) bardzo słusznie podkreśla się istnienie wspólnego „środowiska rakogenego” dla człowieka i bydła: wykazano bowiem, że zasadnicze czynniki rakotwórcze z jakimi styka się człowiek działają również w środowisku zwierzęcym, a co najważniejsze, że ilość ich w ostatnich czasach znacznie wzrasta. Wzrasta również sposobność do zetknięcia się z nimi, co w konsekwencji przedłuża czas ekspozycji ustroju na wspomniane czynniki rakotwórcze.

Szczegółowym badaniom podlegają obecnie obserwacje poczynione już dość dawno przez wielu badaczy jak Dobberstein, Goetze, Thorrell, Bendixen i inni, a dotyczące częstszego występowania białaczek w dużych stadach bydła endemicznie i rodzinnie (2, 7).

Część autorów dopatruje się w tym wpływu sztucznego wychowu i genetycznej selekcji zwierząt. Część zaś przytacza szereg dowodów mających przemawiać za zakaźną etiologią białaczek u bydła.

Wśród dowodów „infekcyjności” białaczek wskazuje się m. in. na fakt zapadalności zdrowych osobników po wprowadzeniu ich do stad białaczkowych, a objawiającej się wzrostem limfocytozy we krwi u sztuki nowoprowadzonej (17, 20).

Jednak należy stwierdzić, iż w wielu doniesieniach brak jest dokładnych danych czy wzrost limfocytozy miał charakter przejściowy czy też był wynikiem rozpoczynającej się białaczki.

Szereg autorów doniosło o izolowaniu z materiału białaczkowego cieląt wirusów posiadających własności cytopatogenne *in vitro*, a guzotwórcze dla gryzoni. Interesujący jest fakt, że wirusy te wprowadzone ponownie cielęciu miały powodować rozplam białaczkopodobny elementów węzła chłonnego. Miałyby to o wiele większe znaczenie dla badań biologiczno-etologicznych niż opisy licznych ciał wirusopo-

dobnych w komórkach białaczkowych bydła widzianych w mikroskopie elektronowym. Prace powyższe rzucają pewne światło na fakt istnienia białaczkopodobnych form rozplamu białokrwinkowego bydła. Sprawa ta jest niezmiernie interesująca chodzi bowiem o ustalenie czy obserwowane wysokie wartości limfocytozy mają charakter przejściowego odczynu związanego np. z infekcją, okresem młeczości, ciążą itp., czy są to postaci wczesnego rozplamu wiodącego do białaczki lub innych form systemowego rozrostu układu białokrwinkowego.

Wzrastająca w tak szybkim tempie ilość doniesień wymaga ich usystematyzowania, ogólnej syntezy i badań zespołowych ogólnokrajowych czy nawet ogólnoswiatowych jak tego domaga się wielu naukowców i międzynarodowe organizacje jak UNESCO i WHO.

W realizacji tych postulatów jedną z bardzo ważnych przeszkód jest brak dokładnej dokumentacji histopatologicznej w wielu pracach.

Określenie typu białaczki, stopnia wyróżnicowania, rozległości i sposobu zajęcia poszczególnych narządów winno być w badaniach statystyczno-porównawczych dokładnie podawane.

Kryteria hematologiczne, o ile nie opierają się o dokładne, kilkakrotnie powtarzane badania krwi obwodowej, a przede wszystkim szpiku, punkcję węzłów chłonnych są niewystarczające. Opracowany przez Bendixena i Goetze „klucz białaczkowy” można uważać dziś jedynie za badania selekcyjne (9, 17).

Nasze poprzednie badania miały na celu ustalenie kryteriów morfologicznych rozpoznawania białaczek u bydła. Wśród opracowanego materiału zweryfikowano histologicznie między innymi 8 przypadków białaczki limfatycznej. Natomiast w 10 przypadkach mimo wyraźnych zmian makroskopowych i wskaźników hematologicznych, histologicznie nie stwierdzono białaczki. Były to przypadki, które ogólnie można określić jako nietypowe odczyny „białaczkopodobne”.

Wobec trwającej w piśmiennictwie dyskusji na ten temat postanowiliśmy szczegółowo opracować obraz histologiczny tych przypadków.

Materiał i metody

Przebadano histologicznie wycinki z wielu narządów wewnętrznych 35 zwierząt: cieląt i krów w wieku od 4 miesięcy do 12 lat, wyselekcjonowanych spośród 3 000 sztuk bydła.

We wszystkich badanych przypadkach podstawę do badania stanowiło wyraźne powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i innych narządów uzupełnione badaniem hematologicznym z określeniem limfo-

cytozy mogącej budzić podejrzenie w kierunku białaczki. Do badania pobierano wycinki z węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, nerek i szpiku, ponadto z mięśnia sercowego oraz płuc i innych narządów.

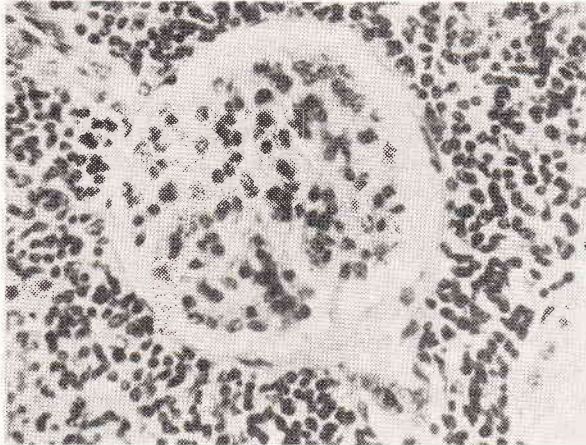
Wycinki utrwalano w 10% formalinie. Rozmazy krwi obwodowej barwiono metodą Giemzy.

Wycinki barwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną. Z barwień dodatkowych stosowano barwienie wg Schiffa (PAS), barwienie na włókna retikulino-owe oraz metodę trójbarwną wg Massona.

Materiał kontrolny stanowiły wycinki z narządów zwierząt zdrowych jak i przypadki typowej białaczki opracowane w analogiczny sposób.

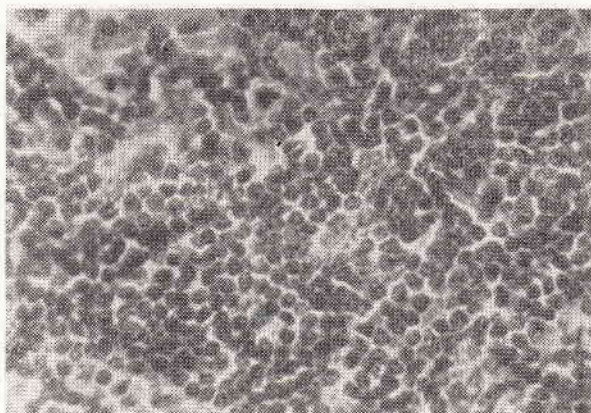
Wyniki

Wśród przebadanej grupy 35 zwierząt stwierdzono histologicznie: 8 przypadków typowych białaczek limfatycznych (Ryc. 1), 10 przypadków nietypowego rozrostu układu limfatycznego (Ryc. 2—4), 6 przypad-



Ryc. 1. Nacieki białaczkowy w nerce. Przypadek nr 800. Pow. około 400×. Barw. HE.

ków nowotworów złośliwych, (głównie raki z przewodu pokarmowego) i niezłośliwych (*neurofibromatosis*) oraz 11 przypadków powiększenia węzłów chłonnych i śledziony na tle zapalnym. Wybrane przypadki nietypowego rozrostu układu limfatycznego opracowano szczegółowo zwracając głównie uwagę na zachowanie się węzłów chłonnych, śledziony i szpiku.



Ryc. 2. Rozplm młodych komórek układu limfatycznego w węzle chłonnym. Przypadek nr 671. Pow. około 250×. Barw. HE.

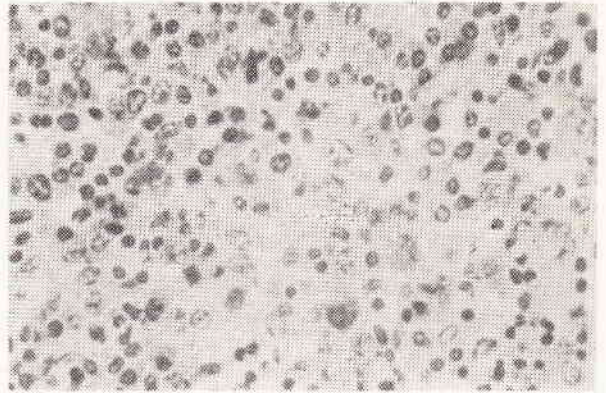
Makroskopowo stwierdzano (tab. 1) w części opracowanych przypadków (334, 510, 620, 622, 671) systemowe powiększenie prawie wszystkich węzłów chłonnych, natomiast w pozostałych 5-ciu przypadkach obserwowano powiększenie węzłów chłonnych jedynie w pojedynczych grupach, bez wyraźnej pre-

dystrybucji do określonych okolic ciała. Konsystencja powiększonych węzłów chłonnych była wzmocniona, nie tworzyły one pakietów. Na przekrojach węzłów były barwy szaro-białej, wilgotne, o zatartej prawidłowej strukturze.

W kilku przypadkach stwierdzono wyraźne powiększenie grudek chłonnych. Były to przypadki 508, 550, 671. W pozostałych śledziona nie była powiększona, a jedynie zwracał uwagę na przekrojach rozrost grudek chłonnych. Dość znaczne powiększenie wątroby obserwowano w przypadku 334 i 552, jednak bez zmian w konsystencji i budowie narządu.

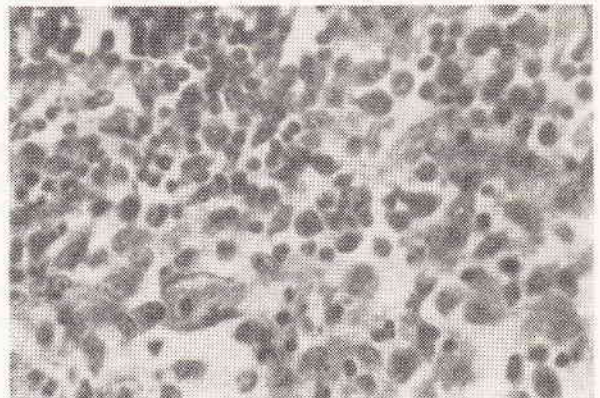
U dwóch zwierząt (przypadek nr 334, 668) stwierdzono w przewodach żółciowych wewnątrzwątrobowych liczne pasożyty (*motylca wątrobową*). Szpik w badanych przypadkach był szaro-żółty.

Histologicznie (tab. 1) w dwu przypadkach (550 i 671), w których stwierdzano białaczkopodobny rozplm układu limfatycznego struk-



Ryc. 3. Rozrost układu siateczkowo-śródbłonkowego w węzle chłonnym z obecnością komórek pre-Sternbergowskich, paraneoplazmatycznych i eozynofiliów. Przypadek 552. Pow. około 250×. Barw. HE.

tura węzłów była prawie całkowicie zatarta przez rozplm młodych postaci komórek układu limfatycznego z zatarciem całkowitym granic centrów rozmnażania, widoczne były dość liczne mitozy. Nie stwierdzano jednak nigdzie naciekania torebki ani nacieków podtorebkowych, jak to ma miejsce w zaawansowanych postaciach białaczki. W wycinkach ze śledziony,



Ryc. 4. Rozrost układu siateczkowo-śródbłonkowego w węzle chłonnym. Przypadek nr 508. Pow. około 600×. Barw. HE.

nerki i szpiku z przypadku Nr 671 nie stwierdzono nacieków i rozrostu układu limfatycznego (Ryc. 2). W drugim przypadku (nr 550) stwierdzono nieznaczne zatarcie budowy śledziony z rozplmem podobnym do obrazu węzłów chłonnych, a w kapilarach wątroby i nerek stwierdzono w tym przypadku liczne limfoblasty. Pojedyncze limfoblasty spostrzegano także w mięszu wątroby i nerek.

Tab. 1. Węzły chłonne

Opis krowy	Numer badania	Obraz makroskopowy	Obraz mikroskopowy
Krowa biało-czarna l. 6	334	pojedyncze węzły chłonne nieznacznie powiększone	Rozplem układu limfatycznego częściowo zacierający strukturę węzłów. Pojedyncze grudki chłonne widoczne. Nieliczne mitozy. Zmiana o charakterze niebiałaczkowym (odczynowym?)
Krowa czarno-biała l. 8	500	Prawie wszystkie węzły chłonne znacznie powiększone. Śledziona nieznacznie powiększona	Rozplem układu limfatycznego z wybitną eozynofilią, zatarciem całkowitą struktury węzła. Nie ma jednak cech białaczki.
Krowa czarno-biała l. 10	508	Poszczególne grupy węzłów chłonnych kilkakrotnie powiększone (węzły zagardzielowe, szyjne, pachwinowe i podkolanowe). Znaczne powiększenie śledziony.	Rozplem komórek śródbłonka z postaciami paratypowymi z mitozami. Obraz przypomina rozrosty spotykane w siatkowicach (endotheloreticulosis?)
Krowa czarno-biała l. 3	510	Prawie wszystkie węzły chłonne nieznacznie powiększone.	Zatarcie struktury węzłów chłonnych, zanik grudek, nacieki plazmocytów i paraplazmocytów, rozpoczynające się włóknienie.
Krowa czarno-biała l. 12	550	Poszczególne grupy węzłów chłonnych dość znacznie powiększone. Nieznaczne powiększenie śledziony.	Brak cech białaczki. Prawie całkowicie zatarta struktura węzłów przez monotony rozplem białaczkopodobny młodych postaci układu limfatycznego, dość liczne mitozy.
Krowa czarno-biała l. 8	552	Węzły chłonne kilkanaście razy powiększone. Ponadto powiększenie śledziony i wątroby.	Zatarcie budowy, eozynofile, komórki o typie pre-Sternberga. Obraz w całości przypomina wczesne stadia ziarnicy złośliwej.
Krowa czarno-biała l. 5	620	Nieznaczne powiększenie poszczególnych grup węzłów chłonnych (węzły śródpiersiowe).	Struktura węzłów całkowicie zatarta przez odczynowy rozplem układu siateczkowo-śródbłonkowego z obecnością plazmocytów i paraplazmocytów. Brak cech białaczki.
Krowa czarno-biała	622	Pojedyncze grupy węzłów chłonnych powiększone 2 do 3 ×	Zatarcie struktury węzłów chłonnych przez rozplem komórek siateczki i plazmocytów, dość liczne mitozy. Obraz może odpowiadać rozrostowi odczynowemu śródbłonkowo-plazmatyczno-komórkowemu.
Krowa czerwona l. 4	668	Pojedyncze węzły chłonne powiększone nieznacznie.	Odczynowy rozplem układu limfatycznego częściowo zacierający strukturę węzłów, bez cech białaczki.
Krowa czarno-biała l. 12	671	Większość węzłów chłonnych (zaotrzewne, pachwinowe) powiększone. Ponadto powiększenie śledziony.	Prawie zupełne zatarcie struktury węzłów przez rozplem białaczkopodobny układu limfatycznego. Młode postacie — limfoblasty. Liczne mitozy.

Przypadek nr 552 określono jako obraz przypominający wczesne stadia ziarnicy złośliwej (Ryc. 3). Struktura węzłów była zatarta z wyraźnym rozrostem komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego cechujących się znacznym polimorfizmem, a nawet atypowością cytologiczną. Obecność licznych eozynofiliów oraz komórek pre-Sternbergowskich, a także komórek paraplazmowych stanowiła dalsze przesłanki do powyższego rozpoznania.

Zupełnie inny obraz histologiczny obserwowano w przypadku nr 508, gdzie struktura węzłów była zatarta przez znaczny rozrost prawie wyłącznie komórek śródbłonka. Komórki te tworzyły lite pasma, wśród których wylaniały się duże jasne komórki o kwasochłonnej cytoplazmie i niekształtnym brylowatym jądrze. Występowały liczne mitozy. Obraz taki mógłby się mieścić w grupie siatkowic, względnie rozrostów odczynowych układu siateczkowo-śródbłonkowego (Ryc. 4).

W pozostałych trzech przypadkach 552, 620, 622 w węzłach chłonnych obserwowano jedynie nieznaczne zatarcie budowy z zachowaniem centrów rozmnażania, natomiast występowały liczne nacieki plazmocytów, paraplazmocytów. Zmiany te nie miały jednak żadnych cech proliferacji białaczkowych.

Dyskusja

Przedstawiony materiał własny aczkolwiek niewielki może jednak stanowić ilustrację kilku problemów poruszonych we wstępie. W pierwszym rzędzie chodzi nam o podkreślenie, iż do pełnego rozpoznania białaczki u bydła jest konieczne wykonanie nie tylko badań hematologicznych, ale przede wszystkim histopatologicznych. W żadnym wypadku nie można uznać jako kryteria wystarczające: badanie

palpacyjne makroskopowe zwierząt, ani też ocena makroskopowa w czasie sekcji zmienionych patologicznie narządów. Podejrzenie co do białaczki, w związku z obserwowanym u zwierzęcia powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony na tle infekcyjnym, względnie w innych odczynowych rozrostach układu siateczkowo-śródbłonkowego zdarza się na porządku dziennym jeśli opieramy się wyłącznie o badanie makroskopowe. W naszym materiale 6 przypadków z rozsiewem nowotworowym oceniono wstępnie makroskopowo jako zmiany białaczkowe.

Inne zagadnienie dotyczy badań hematologicznych krwi obwodowej, ujawniających dość często wysokie miana limfocytozy. Z bogatego piśmiennictwa na ten temat (3, 18) jak i z własnych doświadczeń wynika kilka istotnych stwierdzeń.

Poza zastrzeżeniami natury technicznej, a więc koniecznością odpowiedniego pobrania krwi i specjalistyczną właściwą oceną jest sprawą bardzo istotną wielokrotne badanie krwi we właściwych odstępach czasu.

Jednorazowe stwierdzenie limfocytozy (czy rzadziej leukocytozy) nawet przy wysokich mianach nie może stanowić kryteriów rozpoznawczych białaczki.

W patologii narządu krwiotwórczego znanych jest wiele stanów, w których możemy się liczyć z limfocytozą i to znacznego stopnia. Należą tu zarówno choroby infekcyjne zwłaszcza przewlekłe (*mastitis chronica, tuberculosis, brucellosis*), zakażenia pierwotniakowe, choroby wirusowe, zaburzenia hormonalne (mleczność, stany po porodach), a także choroby nowotworowe, w których limfocytoza może być wynikiem rozległych przerzutów do węzłów chłonnych oraz kości i szpiku.

Z drugiej strony szczegółowsze badania anatomiczne (6, 20) wskazują na fakt istnienia szeregu innych niż białaczka limfatyczna hemopatii u bydła. Spotyka się opisy takich postaci jak białaczki erytroblastyczne, szpikowe, monocytarne, plazmatyczno-komórkowe (21). W tej grupie mieszczą się przypadki cytowane w obecnej pracy, a przypominające morfologicznie ziarnicę złośliwą, czy też siatkowico-śródbłonkowie. Przypadki te zostały opracowane szerzej również ze względu na występującą towarzyszącą im limfocytozę badaną przyżyciowo.

Sprawą niezupełnie rozstrzygniętą pozostaną nadal te przypadki, które najogólniej można ocenić jako „odczyny białaczkopodobne”. Zatarcie struktury węzła chłonnego, proliferacja limfocytów (limfoblastów), zajęcie wielu węzłów chłonnych i śledziony upodabnia je do białaczki. Przeciwno zakwalifikowaniu ich do grupy białaczek przemawia: brak nacieków białaczkowych w narządach wewnętrznych, brak nacieków w szpiku, nieprzechodzenie na-

cieków na torebkę węzła i pozostawanie w części węzła prawidłowego utkanka chłonnego. Ponadto grupy węzłów chłonnych są zwykle powiększone nieznacznie, nie występują w pakietach.

Czy są to postaci wczesnego okresu białaczki, czy też należy je traktować jako odczynowe rozplemy układu limfatycznego na nieznaną czynnik (?) — sprawa ta wymagałaby dalszego opracowania w oparciu o większy materiał pozwalający równocześnie na przeprowadzenie dłuższych obserwacji przyżyciowych.

Piśmiennictwo

1. Aleksandrowicz J., Sznajd J., Urbańczyk J.: Choroba białaczkowa. PZWL, Warszawa 1957.
2. Bendixen H. J.: *Medycyna Wet.* 21, 257, 1965.
3. Bendixen H. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1241, 1963.
4. Campbell J. C.: VIII Int. Can. Congress Moscow 1962 (Abstract of Papers).
5. Clemmensen J.: VIII Int. Can. Congress Moscow 1962 (Abstract of Papers).
6. Croshaw J. E., Alet J. D. A., Marscham R. R., Hare W. C. D., Switzer J., Ipsem J., Dutscher R. M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1193, 1963.
7. Lobberstein J.: *Monatsch. für Vet. Med.* 6, 259, 1958.
8. Dutcher R. M., Szekely I., Corriel L. N., Marschan R. R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1149, 1963.
9. Fitutow P. D.: *Medycyna Wet.* 21, 329, 1965.
10. Gross L.: *Oncogenic Viruses*. Pergamon Press 349, 1961.
11. Hueber W. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 963, 1963.
12. Huebner R. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 103, 1129, 1963.
13. Hugoson G.: *Acta Vet. Scand. Suppl.* 22, 1967.
14. McKercher D. G., Wada E. M., Staub O. C., Theilen G. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1163, 1963.
15. Meuszyński S.: *Medycyna Wet.* 4, 193, 1965.
16. Papparella V., Cali A., Rossi G. B., Iacobelli A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1173, 1963.
17. Perman V., Sorensen D. K., Anderson R. K., Sautter J. H.: *Studies on Bovine Leukemia in Minnesota Conference of Bovine Leukemia, September 17, 1964.*
18. Reisinger R. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 855, 1963.
19. Theilen G. H., Appleman R. D., Wixon H. G.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1203, 1963.
20. Weber W. T.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 108, 1271, 1963.
21. Wiesner E.: Białaczki bydła. PWRiL, W-wa 1965.

Adres autora: doc. dr Tadeusz Szuperski, Olsztyn-Kortowo, WSR.

ŁOGWINOW D.D., WOLWACZ N. D.: Patogenetyczne leczenie krów przy zapaleniu wymienia. (Patogenicznej terapii korow pri mastitach). *Wietier-naria, Moskwa*, 45, 12, 92, 1963.

Autorzy na podstawie przeprowadzonych doświadczeń dochodzą do wniosku, że dowymieniowe wlewianie antybiotyków przy zapaleniu wymienia jest metodą niewłaściwą i niebezpieczną, gdyż powoduje dodatkowe podrażnienie tkanek, pobudza rozrost grzybów i stwarza pomyślnie warunki dla powstawania postaci drobnoustrojów antybiotykoopornych.

Autorzy zalecają metodę własną. Polega ona na intraarterialnym wprowadzeniu 100 ml jałowego 10% roztworu nowokainy. W tym celu na tylnym brzegu w połowie długości czwartego prawego wyrostka poprzeczno-żebrowego kręgu lędźwiowego wkłuwają się igłą długości 15–18 cm pod kątem 25–30° do linii środkowej aż do oparcia się jej o trzon kręgu, poczym koniec igły przesuwa się o 0,5 cm w prawo i wbija w głąb na dalsze 4–5 cm. Po przebicciu aorty pojawia się pulsujący strumień krwi. Metodę zastosowano u 51 krów chorych na różne formy zapalenia wymienia (w tym: 9 — *mastitis serosa*, 23 — *m. catharrhalis*, 11 — *m. fibrinosa*, 8 — *m. purulenta*). Pełne wyleczenie z przywróceniem laktacji osiągnięto po 1 zabiegu — u 19 krów, po 2 zabiegach — u 17 i po 3 i więcej iniekcjach — u 15 zwierząt.

T. J.