

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNĄ

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CHASOPISMO POŚWIECONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA,
prof. dr Stanisław WOŁOSZYN

Sekretarz naukowy: doc. dr Elżbieta PEŁCZYŃSKA

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Henryk BALBIERZ, prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Stanisław CAKAŁA, prof. dr Zygmunt EWY, doc. dr Stefan JAKUBOWSKI, prof. dr Lech JASKOWSKI, prof. dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Tadeusz KRZYMOWSKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, dyr. dr Henryk LIS, doc. dr Władysław LUTYŃSKI, prof. dr Edward PINKIEWICZ, prof. dr Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Abdon STRYSZAK, prof. dr Eustachy SZELIGOWSKI, doc. dr Krzysztof ŚWIEŻYŃSKI, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Janusz WELENTO, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

JANUSZ WAWRZKIEWICZ, KRYSTYNA WAWRZKIEWICZ
Lublin

Defekty immunologiczne

Choroby z niedoboru immunologicznego występują stosunkowo rzadko, niemniej jednak budzą duże zainteresowanie nie tylko z punktu widzenia teoretycznego, ale również praktycznego. Poznanie etiologii i patogenezы tych zaburzeń wyjaśnia bowiem niezrozumiałe dotąd mechanizmy, leżące u podstaw niektórych chorób ludzi i zwierząt.

Uszkodzenie układu immunologicznego może mieć podłoże wrodzone, dziedziczne lub też może powstać *de novo* w wyniku oddziaływania czynników środowiskowych. Szczególnie choroby zakażne oraz stosowanie antybiotyków, preparatów cytostatycznych i immunosupresyjnych stanowi częstą przyczynę defektów immunologicznych. Defekty te mogą dotyczyć granulocytów i makrofagów, a więc komórek biorących bezpośredni udział w procesach pino cytocytozy i fagocytozy, jak również limfocytów T — odpowiedzialnych za odporność typu komórkowego lub B — decydujących o odporności humoralnej. Odmienną nieprawidłowością nie związaną bezpośrednio z uszkodzeniem układu immunologicznego, ale występującą często u nowo narodzonych ssaków, jest zjawisko nieprzechodzenia przeciwciał przez barierę jelitową.

W zależności od typu i stopnia zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego dochodzi do hipofunkcji odpowiedzi immunologicznej, co z kolei zwiększa za-

padalność ludzi i zwierząt na schorzenia wywołane nawet przez stosunkowo mało patogenne zarazki.

Defekty mikrofagów i makrofagów

Mikrofagi czyli granulocyty, zwłaszcza obojętnochłonne, stanowią pierwszą linię obrony organizmu przed inwazją drobnoustrojów, głównie bakterii i grzybów. Dzięki chemotaksji granulocyty przenikają już w ciągu kilkunastu minut do miejsca inwazji, gdzie rozpoczynają akcję pochłaniania i wewnątrzkomórkowego niszczenia zarazków. W tym czasie obserwuje się charakterystyczne zmiany morfologiczne i biochemiczne, towarzyszące poszczególnym etapom fagocytozy. Następuje wzrost zużycia tlenu, który ulega konwersji między innymi do nadtlenu wodoru. Powstający nadtlenek wodoru zużywany jest przez enzym mieloperoksydazę (MPO) i służy do utleniania jonów chlorkowych. MPO katalizuje reakcje chlorowania tworząc wraz z chlorkami i nadtlenkami zespół czynników koniecznych do prawidłowej, bójczej działalności granulocytów. Bliższe poznanie zjawisk fizjologicznych i biochemicznych, związanych z fagocytozą i wewnątrzkomórkowym zabijaniem, pozwoliło wyjaśnić niektóre spośród wielorakich defektów dotyczących leukocytów, przy czym większość z nich odnosi się do zaburzeń metabolicznych.

Najlepiej poznana dziedziczna jednostką chorobową wieku dziecięcego, związana z niewydolnością układu fagocytarnego, jest chorobą zianiniakową — CGD (chronic granulomatous disease), opisana po raz pierwszy w 1957 r. (10). Pierwszy etap fagocytozy, tj. pochłanianie zarazków, przebiega przy CGD normalnie, natomiast proces zabijania niektórych bakterii, które nie wytwarzają H_2O_2 , ulega wyraźnemu przedłużeniu. Ten defekt bakteriobójczy leukocytów CGD spowodowany jest obniżoną konsumpcją tlenu, zmienioną aktywnością enzymatyczną monofosforanu heksozy (5, 44) i spadkiem ilości wytwarzanego podczas fagocytozy H_2O_2 (46). Niedobór nadtlenu wodoru utrudnia wydzielanie się cząsteczek tlenu jako wolnych rodników niezbędnych do czynności bakteriobójczej fagocytów (33). Konsekwencją tego zaburzenia jest przewlekłe ropne zapalenie węzłów chłonnych, zapalenie szpiku kostnego i płuc w wyniku zakażenia najczęściej takimi zarazkami, jak *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *E. coli* oraz bakteriami z rodzaju *Proteus* czy *Klebsiella*. Copper i wsp. (25) opisali przypadek choroby podobny do CGD u osoby dorosłej z objawami posocznicy na tle *E. coli*. Okazało się, że leukocyty chorej, przy zachowaniu właściwości fagocytarnych, utraciły zdolność niszczenia niektórych gatunków bakterii, jak *S. aureus*, *E. coli* i *S. marcescens*; natomiast *S. faecalis* wytwarzający H_2O_2 uległ szybkiemu zabiciu. Słaba bakteriobójczość komórek, podobnie jak w przypadku CGD, związana była z defektywną aktywnością monofosforanu heksozy i minimalnym wytwarzaniem nadtlenu wodoru. Ponadto w odróżnieniu od krwinek białych pochodzących od chorych z CGD, leukocyty pacjentki wykazywały brak hydrogenazy 6-fosforanu glukozy.

Podobnie niedobór innego enzymu fagocytów — kinazy fosfoglicerynianowej, uniemożliwiając utrzymanie odpowiedniego stężenia ATP (13), powoduje hipofunkcję właściwości bakteriobójczych. Granulocyty ludzkie, w których wykazano obniżenie ilości tego enzymu, cechowały się przy normalnie zachowanych zdolnościach żernych, obniżoną aktywnością bakteriobójczą w stosunku do gronkowca złocistego.

Niekiedy w granulocytach obojętnochłonnych, pobierających normalną ilość tlenu i wykazujących właściwe utlenianie glukozy, ma miejsce inna nieprawidłowość, a mianowicie wadliwa lokalizacja peroksydazy — enzymu biorącego udział w niszczeniu sfagocytowanych drobnoustrojów (85). Stwierdzono, że enzym ten gromadząc się wyłącznie w ziarnistościach granulocytów nie przedostaje się do fagosomów, tj. pęcherzyków zawierających pochłonięte zarazki. W takich przypadkach proces destrukcji drobnoustrojów z rodzaju *Staphylococcus*, *Streptococcus* czy *Diplococcus* jest znacznie opóźniony. Możliwość jednak ostatecznego niszczenia tych

zarazków tłumaczy się przenikaniem na drodze fuzji peroksydazy z ziarnistością olbrzymich do fagosomów. Zaburzenia tego typu o charakterze dziedzicznym spotyka się w przypadku syndromu Chediak-Higashi, charakteryzującego się przejściowym albinizmem skórny, okołooocznym, neutropenią oraz obecnością olbrzymich, nienormalnych lizosomów w większości komórek granulocytarnych (11). Podobne zaburzenia stwierdzono u norek (52) i bydła (73) oraz u myszy (9, 57).

Innego rodzaju anomalią immunologiczną jest całkowity brak mieloperoksydazy w neutrofilach. Przypadek taki opisali Lehrer i Cline (53), a dotyczył on pacjenta z rozsianą kandydozą. Brak mieloperoksydazy był przekazywany dziedzicznie i powodował, że granulocyty, jakkolwiek zachowały nie zmienioną zdolność pochłaniania grzybów z rodzaju *Candida*, to jednak nie niszczyły ich. W przypadkach tych aktywność bakteriobójcza w stosunku do ziarniaków była również osłabiona. Autorzy sugerują, iż MPO jest główną determinantą grzybobójczości ludzkich neutrofilów.

Upośledzenia czynności fagocytów mogą wiązać się nie tylko z defektami enzymatycznymi, ale dotyczyć mogą także wypaczeń w poruszaniu się komórek, ich właściwościach żernych lub wreszcie mogą być wynikiem po prostu niedoborów ilościowych leukocytów (granulocytopenia lub agranulocytoza). Stwierdzono np., że niedobór ATP spowodowany brakiem kinazy fosfoglicerynianowej w leukocytach osłabia ich reakcję na bodźce chemiczne, a także obniża sprawność pochłaniania obcych cząsteczek (82). Niedobór dopełniacza jako czynnika chemotaktycznego może być również przyczyną obniżonej i zaburzonej ruchliwości granulocytów. U pacjentów z postępującym gościem stawowym, marskością wątroby, ostrymi infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi granulocyty cechują się osłabioną adhezywnością i zdolnościami żernymi, a u chorych na cukrzycę oraz z nawrotowymi zakażeniami grzybiczymi — upośledzoną chemotaksją i pochłanianiem (82). Zaburzenia w chemotaksji granulocytów wykazano u ludzi (21), norek (22) i myszy (35) również w przypadku syndromu Chediak-Higashi.

Omawiane defekty i nieprawidłowości mikro-fagów wpływają w większym lub mniejszym stopniu negatywnie na sprawne funkcjonowanie nieswoistych mechanizmów obronnych makroorganizmu. O roli granulocytów w systemie obronnym świadczy fakt, iż osoby z wykazaną dysfunkcją fagocytów często zapadają na schorzenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe o ciężkim przebiegu klinicznym, a wskaźnik śmiertelności wśród nich jest kilkakrotnie wyższy, niż u chorych z normalnie zachowanym metabolizmem komórkowym. Solberg i Hellum (93) wykazali spośród 100 pacjentów cierpiących na przewlekłe infekcje bakteryjne u 32 istotne obniżenie aktywności mikro-fagów. Granulocyty

ludzi z przewlekłą białaczką granulocytarną cechuje osłabiona zdolność migrowania (7, 90), zmniejszona aktywność fagocytyzacji bakterii (97) i obniżony metabolizm węglowodanowy, co wiąże się z zaburzeniami w aktywności wielu enzymów (8, 100). Niezależnie od trwałych, dziedzicznych zaburzeń często spotyka się tylko częściowe, czasowe odchylenia w ilości lub funkcji granulocytów jako rezultat stosowanej terapii (103).

Defekty immunologiczne mogą dotyczyć również innej grupy komórek szeregu białokrwinkowego, a mianowicie makrofagów. Stwierdzono między innymi brak receptora błonowego dla IgG na monocytach pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha, zaburzenia czynności receptorów dla limfokiny hamującej migrację makrofagów w przypadkach przewlekłych grzybic u ludzi (38), czy wreszcie defekt chemotaksji monocytów przy chronicznej kandydozie (96) i w zespole Chediak-Higashi (36).

Zaburzenia w systemie dopełniacza

Podobnie jak anomalie w funkcjonowaniu mikro- i makrofagów, tak samo zaburzenia w komponentach dopełniacza powodują pojawienie się immunologicznych defektów rzutujących na odporność makroorganizmu. Stwierdzono np., że niedobór składnika C₂ objawia się stosunkowo częstym występowaniem gościca młodocianych, toczniem układowym i dychawicą oskrzelową, a C₃ — zwiększoną skłonnością do zakażeń (1). Przy obniżonej ilości C₅ nie dochodzi do agregacji płytek krwi, a niedobór C₆ przejawia się skazą krwiotoczną. Rozmaite schorzenia skóry i nerek obserwuje się szczególnie często w wypadku braku C_{1r} (28). Niedobory w składnikach dopełniacza jako czynnika opsonizującego i jednego ze składników chemotaktycznych wpływają także niekorzystnie na sam proces fagocytozy. Trzeba jednak podkreślić, że deficyt komponentów początkowych dróg aktywacji nie powoduje zwykle cięższych zaburzeń, dzięki możliwości aktywacji całego procesu nie tylko na drodze klasycznej, ale też alternatywnej.

Zaburzenia w odporności humoralnej

Zaburzenia odpowiedzi humoralnej związane są z reguły z defektami komórek typu B, aczkolwiek układu tego nie należy traktować jako odizolowanego systemu autonomicznego. Wytwarzanie przeciwciał stanowi bowiem wypadkową interakcji całego układu immunologicznego, na który wpływ mają nie tylko wspomniane komórki B, ale i komórki pomocnicze (13, 47), supresyjne (17, 101, 102) i makrofagi (86). Obecnie wyróżnia się kilka rodzajów zaburzeń typu immunodeficytowego, mających swe odbicie w nieprawidłowościach odporności humoralnej. Najlepiej poznane zarówno u ludzi, jak i u zwierząt to: agammaglobulinemia (14, 29,

60), selektywny niedobór immunoglobulin (45, 51, 76), hipogammaglobulinemia (32, 37, 49, 66) oraz hipogammaglobulinemia przejściowa (66).

Agammaglobulinemię po raz pierwszy opisał u dzieci w 1951 r. (14). Stwierdza się wówczas przyżyciowo wybitne obniżenie gammaglobulin, a tym samym deficyt przeciwciał klasy IgG (u żebrat również IgG (T)) oraz całkowity brak IgM i IgA (29, 60). U 3-miesięcznego cięcia np. wykazano ponad 10-krotne obniżenie poziomu gammaglobulin w porównaniu do wartości fizjologicznych (74). W wyniku wypaczonej aktywności limfocytów B, bądź też trudności w wytwarzaniu funkcjonalnych limfocytów B, wprowadzony *in vivo* antygen nie powoduje humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Dodatnia natomiast reakcja skórna po podaniu fitohemaglutyniny (PHA) i pozytywna odpowiedź limfocytów *in vitro* na mitogeny (PHA, konkanawalina A i wyciąg ze szkarłatki), świadczą o zachowaniu kompetencji układu immunologicznego typu komórkowego (29). Agammaglobulinemia u ludzi jest determinowana genetycznie i wydaje się być związana z płcią, podobnie jak i u koni arabskich, u których ten defekt immunologiczny pojawia się tylko u samców (80). Nienormalny gen przekazywany dziedzicznie prawdopodobnie uniemożliwia różnicowanie się limfocytów B. Objawy chorobowe w przypadkach agammaglobulinemii pojawiają się u dzieci płci męskiej zwykle między 3 a 24 miesiącem życia; u młodszych biernie przekazywane przeciwciała chronią ustrój przed zachorowaniem. Do najczęstszych schorzeń na tle bakteryjnym należą zapalenie płuc i ucha środkowego, rzadziej natomiast dochodzi do posocznicy, zapalenia szpiku kostnego lub zapalenia stawów i opon mózgowo-rdzeniowych (30). Choroby o etiologii wirusowej są znacznie rzadsze, aczkolwiek stosowanie szczepionek, np. przeciwko chorobie Heinego-Medina nie prowadzi do produkcji przeciwciał. Dzieci takie po immunizacji są długo siewcami zarazki, a u niektórych dochodzi do postępującego uszkodzenia mózgu, objawiającego się drgawkami i zaburzeniami umysłowymi (34, 68).

Charakterystyczną cechą agammaglobulinemii są małe, trudno wyczuwalne węzły chłonne, w których badaniom histologicznym stwierdza się zatarcie normalnej struktury i brak centrów rozrodczych. Grudki chłonne śledziony są słabo zaznaczone, w miazdze czerwonej występuje nadmiar hemosyderyny, a w warstwie brzeżnej brak komórek plazmatycznych (29).

Podobnie selektywny niedobór IgA w ustroju spowodowany jest prawdopodobnie zaburzeniami powstałymi w końcowym etapie różnicowania się komórek B bądź też trudnościami w wydzielaniu IgA przez plazmocyty (20). Może być również wynikiem nieprawidłowej funkcji grasicy, która w szczególny sposób rzutuje na syntezę tych immunoglobulin (56). Defekt ten wykazywany stosunkowo często (w Europie 1

na 500—1000) u ludzi (30, 45, 51), rzadziej u ptaków i koni, wyraża się bardzo znacznym spadkiem stężenia, a nawet całkowitym brakiem globulin klasy A w surowicy. Wraz z obniżeniem się poziomu surowiczych IgA maleje również liczba komórek plazmatycznych podśluzówki, syntetyzujących IgA w obrębie błon śluzowych (89). Brak zaś głównej immunoglobuliny odgrywającej istotną rolę w ochronie między innymi przewodu pokarmowego i układu oddechowego sprzyja nasilaniu się infekcji. Ten defekt immunologiczny organizm stara się wyrównać zastępując brak komórek produkujących IgA w *lamina propria* jelita, komórkami syntetyzującymi IgM. Dzięki temu substytucyjnemu działaniu przeciwciał IgM, u osób z omawianą dysfunkcją układu immunologicznego nie zawsze dochodzi do większych odchyśleń od stanu fizjologicznego (70). Obserwuje się u nich jednak większą podatność na infekcje układu pokarmowego i oddechowego (2, 70, 87), obecność przeciwciał przeciwko niektórym składnikom pokarmowym (2, 15), występowanie zespołu słabego wchłaniania (3), chorób o charakterze autoimmunizacyjnym — np. niedokrwistości hemolitycznej (88) oraz reakcji alergicznych (70). O kompensacyjnym wzroście immunoglobulin klasy G lub M w przypadkach deficytu IgA donoszą również Buff i Tomasi (16). Fakt wyraźnej predyspozycji rodzinnej wskazuje na genetyczne podłoże tego niedoboru immunologicznego, przy czym sposób dziedziczenia nie wydaje się być jednolity (39, 70).

U dzieci opisano ponadto zespół chorobowy wiążący się z brakiem lub wybitnym obniżeniem w płynach ustrojowych i nabłonku błon śluzowych komponentu wydzielniczego SC. Komponent ten, syntetyzowany przez komórki nabłonka jelit, wiążąc się z dimerami IgA chroni je przed proteolitycznym działaniem enzymów trawiennych, a także proteaz bakterii jelitowych. Orga i wsp. (71) badając popłuczyny z tkanki oskrzelowej i płucnej, krew, próbki śledziony i gruczoły zmarłych dzieci w wyniku tzw. „zespołu nagłej śmierci” stwierdzili u nich wyraźny deficyt składnika SC. Podobnie u chłopca cierpiącego na przewlekłą kandydozę wykazano w ślinie i śluzie jelitowym brak wolnego komponentu SC oraz obniżoną zawartość immunoglobulin wydzielniczych SIgA (95). Niekiedy, mimo występowania w nadmiarze komponentu wydzielniczego nie dochodzi do związania go z IgA i do utworzenia wydzielniczych SIgA.

Zjawisko deficytu IgA u ptaków opisali Lawrence i wsp. (51), wykazując wyraźnie zmniejszoną ilość komórek produkujących IgA we wszystkich tkankach i narządach ptaków, przy nie zmienionej lub powiększonej nawet zawartości komórek wydzielających IgG i IgM. Obniżone o około 50%, w porównaniu do kontroli, stężenie IgA w surowicy obserwowano również u koni z chroniczną biegunką (98), u których

równocześnie koncentracja IgG w surowicy była wyraźnie wyższa niż u koni zdrowych.

Selektywny niedobór IgM obserwowany u koni stanowi inne zaburzenie immunologiczne. Występuje ono znacznie częściej niż agammaglobulinemia (76) i cechuje się dwukrotnie niższym od normalnego poziomem IgM, przy niezmienionym stężeniu pozostałych klas immunoglobulin. Liczba limfocytów w tych przypadkach nie odbiega od normy fizjologicznej, a ich odpowiedź *in vitro* na stymulacyjne działanie fitolektyny jest prawidłowe (79). Deem i wsp. (29) opisują niedobór IgM u 4—8 miesięcznych źrebiąt i z faktem tym wiążą zwiększoną ich wrażliwość na infekcje układu oddechowego. Selektywny niedobór IgM u koni może niekiedy ulec u starszych zwierząt spontanicznemu unormowaniu (76).

Hipogammaglobulinemię spowodowaną zaburzeniami w przenikaniu przeciwciał wraz z siarą przez barierę jelitową, obserwuje się u zwierząt jednokopytnych (66) i przeżuwaczy (12, 32, 37, 49) znacznie częściej niż inne wypaczenia immunologiczne. Perryman i McGuire (76) przebadali 2092 konie i stwierdzili u 416 (około 20%) zaburzenia typu immunologicznego, w tym u 127 sztuk właśnie hipogammaglobulinemię związaną z trudnościami w absorpcji przeciwciał kolostralnych. Normalnie immunoglobuliny siarowe są absorbowane intensywnie przez okres pierwszych 12 godzin życia źrebięcia (48), potem wraz z upływem czasu są katabolizowane, a następnie syntetyzowane czynnie przez zwierzę. Przyjmuje się, że przy właściwym przekazywaniu przeciwciał stężenie ich w surowicy nowo narodzonych zwierząt przekracza 400 mg/100 ml surowicy. Koncentracja od 200—400 mg/100 ml surowicy wskazuje na częściowe zaburzenia w procesie absorpcji, a wartość poniżej 200 mg/100 ml dowodzi braku absorpcji immunoglobulin (63). Przyczyna czy też przyczyny tej immunologicznej nieprawidłowości nie zostały dotąd jednoznacznie wyjaśnione. Należy sądzić, że albo siara nie zawiera odpowiedniej ilości immunoglobulin, lub też nowo narodzone zwierzę nie może ich w dostatecznej mierze wykorzystać (62). W tym drugim wariantcie hipogammaglobulinemia miałaby być rezultatem zaburzeń w samym mechanizmie absorpcji przeciwciał (48), albo wynikiem szkodliwego działania hipotetycznego czynnika zawartego w gruczole mlecznym. Zdaniem McGuire i wsp. (67) w większości przypadków jakość siary odgrywa mniejszą rolę niż czynniki decydujące o absorpcji przeciwciał. To zaburzenie immunologiczne nie wydaje się mieć tła dziedzicznego, przynajmniej u źrebiąt. Stany hipogammaglobulinemii źrebiąt (66, 91), cieląt (12, 32, 67), czy jagniąt (41) stanowią często przyczynę uporczywych, nie poddających się klinicznemu leczeniu biegunek.

Przejęciowa hipogammaglobulinemia może być uwarunkowana opóźnioną syntezą immu-

noglobulin przy normalnej liczbie i funkcji limfocytów B oraz właściwej odpowiedzi komórek T na stymulację fitolektyną, bądź też rezultatem nadmiernego katabolizmu białek. Zaburzenie to stwierdza się u zwierząt nieco starszych, u źrebiąt np. ostrą hipogammaglobulinemię, której towarzyszą często rozmaite infekcje, obserwuje się dopiero między 54 a 93 dniem życia. Wcześniej bowiem pobrane wraz z siarą przeciwciała chronią organizm przed deficytem globulin.

Zaburzenia w odporności komórkowej

Defekt immunologiczny może dotyczyć prawie wyłącznie odporności komórkowej, przy niezachwianej odpowiedzi humoralnej. Brak np. enzymu fosforylasy nukleozydu puryny (PNP) uniemożliwia degradację kwasów nukleinowych i nukleotydów na etapie przemiany nukleozydów (dezoksyinozyna, dezoksyguanozyna) w hipoksantynę i guaninę. Dezoksyinozyna i dezoksyguanozyna mogą wówczas ulec fosforylacji i syntezie do neukleotydów — dezoksyinozynomonofosforanu (dIMP) i dezoksyguanozynomonofosforanu (dGMP), które podlegają dalszemu metabolizmowi do dezoksyguanozynotrójfosforanu (dGTP) — substancji potencjalnie toksycznej dla limfocytów, a wykazywanej w nadmiarze w krwinkach czerwonych pobranych od chorych z PNP (58). U pacjentów takich obserwuje się objawy ostrej limfopenii, przy czym tylko 20—50% limfocytów tworzy rozetki E. Brak również reakcji nadwrażliwości typu późnego, a limfocyty nie ulegają transformacji po zadziałaniu fitohemaglutyniną. W moczu stwierdza się duże ilości związków purynowych w postaci inozyny, guanozyny oraz dezoksyinozyny i dezoksyguanozyny. Badanie anatomopatologiczne wykazuje silny niedorozwój grasicy i migdałków. Grasica przerosnięta jest tkanką tłuszczową, a słabo zarysowana kora zawiera obniżoną liczbę limfocytów, przy zwiększonej ilości komórek kształtu wrzecionowatego, naczyń krwionośnych oraz ciałek Hassalla. Migdałki i węzły chłonne są słabo zróżnicowane, brak jest centrów rozrodczych. Metodą immunofluorescencyjną wykrywa się w węzłach chłonnych i śledzionie komórki plazmatyczne, wykazujące obecność IgG, IgM i IgA (4). Dysfunkcja odporności typu komórkowego może być spowodowana nie tylko obniżoną liczbą komórek T — potencjalnie zdolnych do reakcji pod wpływem działania antygeny, ale również obecnością odmiennej subpopulacji limfocytów T, tj. komórek supresyjnych. Stobo i wsp. (94) badając 14 pacjentów ze zlokalizowaną lub rozsianą grzybicą stwierdzili u części z nich hiporeaktywność na antygen grzybowy, związaną z nadmiarem komórek supresyjnych blokujących komórki T.

Chorzy z przewlekłą lub postępującą kokcydiodiomikozą wykazują także wyraźny defekt odporności komórkowej, słabo bowiem reagują

na śródskórne podanie swoistego alergenu, a ich limfocyty wykazują obniżoną reaktywność *in vitro*. Komórkowa anergia u większości pacjentów jest specyficzna dla infekcji *C. immitis*, ale niekiedy obserwuje się anergię uogólnioną (18, 27, 72, 83). W przeciwieństwie do obniżonej aktywności komórek T występuje często hiperreaktywność komórek B, w następstwie czego dochodzi do poliklonalnej gammapatii (26).

Innego typu zaburzenia stwierdzono ostatnio u myszy (84), u których na skutek mutacji genu „beżowego” następuje całkowite wyłączenie z systemu obronnego limfocytów K (killer cells), posiadających właściwości niszczenia komórek nowotworowych (55) lub zakażonych wirusami (31, 69).

Skojarzone zaburzenia w odporności

Bardzo rzadkim schorzeniem występującym u ludzi, a charakteryzującym się zaburzeniami zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej, jest dziedziczny brak enzymu dezaminazy adenozy (ADA), w wyniku czego dochodzi do blokowania dezaminacji adenozy i dezoksyadenozy. Nagromadzona adenozyzna może powodować podwyższenie stężenia cyklicznego adenozyynomonofosforanu w limfocytach hamując w ten sposób odpowiedź immunologiczną (104), bądź też może ulec przemianie w działającą cytotoksycznie i immunosupresyjnie S-adenozylohomocysteinę (50). Większość autorów (19, 23, 24, 40, 99) uważa jednak, że przy niedoborze ADA dochodzi najprawdopodobniej do zablokowania enzymu reduktazy rybonukleotydu (RR), która przekształca adenozyndwufosforan (ADP) guanozyndwufosforan (GDP), urydynodwufosforan (UDP) oraz cytydynodwufosforan (CDP) w dADP, dGDP, dUDP i dCDP. Reakcje te prowadzą do syntezy dezoksyrybonukleotydów — fosforanu dRNP. Brak RR uniemożliwia dostarczenie podstawowego substytutu — dRNP do syntezy DNA, wywołując w ten sposób ciężki skojarzony niedobór immunologiczny (CID). Anomalia ta występuje rzadziej w populacji rasy białej (około 1/1 300 000), a częściej (około 1/80 000) u rasy czarnej (42).

Występowanie skojarzonego niedoboru immunologicznego wykazano także u koni arabskich (64), przy czym proces chorobowy w tym przypadku nie jest wynikiem braku ADA, ale spowodowany jest innym defektem lub defektami enzymatycznymi, ważnymi dla metabolizmu związków purynowych i pirymidynowych (75). CID występuje u 2—3% koni arabskich (81) i ujawnia się, dzięki obecności immunoglobulin przekazywanych z siarą, dopiero w 2 miesiącu życia. Brak reaktywności ustroju powoduje, że banalna nawet infekcja spowodowana np. adenowirusami czy pospolitym pasożytem płuc *Pneumocystis carinii* (78) kończy się z reguły zejściem śmiertelnym. W warunkach naturalnych źrebięta z CID nie przeżywają zwykle dłużej niż 5 miesięcy mimo stosowa-

nej terapii (59, 78, 92). U nowo narodzonych źrebiąt stwierdza się limfopenię (mniej niż 9×10^8 komórek na 1 litr, co się równa poniżej 900 komórek na 1 mm³) i brak reakcji limfocytów *in vitro* na fitohemaglutyninę, konkanawalinę lub lipopolisacharyd (54, 77). Monocyty i granulocyty obojętnochłonne występują w niezmiennionych ilościach i zachowują normalne właściwości fagocytarne (6). Brak jest natomiast we krwi obwodowej komórek typu B oraz przeciwciał klasy IgM, które u zdrowych źrebiąt są syntetyzowane począwszy od 190 dnia życia płodowego. Mimo immunizacji takich zwierząt nie wykrywa się u nich swoistych przeciwciał, nie wykazują one również reakcji nadwrażliwości późnej na dwunitrochlorobenzen lub fitohemaglutyninę (43, 54, 61). Tkanka limfoidalna padłych sztuk wykazuje niedorozwój, grasicą zawiera dużo elementów tkanki tłuszczowej z wyspami komórek nabłonkowych oraz ciążkami Hassalla (65). Torbielowate ogniska posiadają zmineralizowane resztki komórek. Węzły chłonne pozbawione są pęcherzyków i zróżnicowania koroworzeniowego; brak jest limfocytów i komórek plazmatycznych. Podobnie śledziona nie zawiera limfocytów oraz kolagennej tkanki podścieliskowej w miejscach, gdzie zwykle występują limfocyty B.

Defekty immunologiczne są jeszcze ciągle niedoceniane w patogenezie wielu chorób zakaźnych i inwazyjnych. Prowadzone ostatnio badania, szczególnie w odniesieniu do zaburzeń komórek immunologicznie kompetentnych, umożliwiają w wielu przypadkach właściwe postawienie diagnozy i zastosowanie specyficznego leczenia. Ma to ogromne znaczenie, zwłaszcza w medycynie, pozwala bowiem niejednokrotnie ratować życie dzieciom urodzonym z niedoborami immunologicznymi. Istnienie podobnych dziedzicznych niedoborów immunologicznych u zwierząt zwraca uwagę hodowców i służby weterynaryjnej na problem selekcji pod kątem doboru rozplodników o prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza w stacjach inseminacji.

Piśmiennictwo

- Alper C. A., Abramson N., Johnston R. B.: New Engl. J. Med. 282, 349, 1970.
- Ammann A. J., Hong R.: Medicine 50, 223, 1971.
- Ammann A. J., Hong R.: Medicine 50, 223, 1972.
- Ammann A. J., Nara D. W., Allen R.: Clin. Immunol. Immunopathol. 10, 262, 1978.
- Baehner R. L., Nathan D. G.: Science (Washington) 155, 835, 1967.
- Banks K. L., McGuire T. C.: Immunology 28, 581, 1975.
- Bauer B., Adorf A.: Klin. Wschr. 10, 179, 1954.
- Beck W. S.: J. biol. Chem. 232, 271, 1958.
- Bennett J. M., Blume R. S., Wolff S. M.: J. Lab. clin. Med. 73, 225, 1969.
- Berendes H., Bridges R. A., Good R. A.: Minn. Med. 40, 309, 1957.
- Blume R. S., Wolff S. M.: Medicine 51, 247, 1972.
- Boud J. W.: Vet. Rec. 90, 645, 1972.
- Broder S.: J. clin. Invest. 58, 1297, 1976.
- Bruton O. C.: Pediatrics 9, 722, 1952.
- Buckley R. H., Dees S. C.: New Engl. J. Med. 281, 465, 1969.
- Bull D. M., Tomasi T. B.: Gastroenterology 54, 313, 1968.
- Cantor H., Shen R. W., Boyse E. A.: J. exp. Med. 143, 1391, 1976.
- Catanzaro A., Spiller L., Moser K. M.: Cell. Immunol. 15, 360, 1975.
- Chan T.: Cell 14, 523, 1978.
- Choi Y. S., Biggar W. D., Good R. A.: Lancet 1, 1149, 1972.
- Clark R. A., Kimball H. R.: J. clin. Invest. 50, 2645, 1971.
- Clark R. A., Kimball H. R., Padgett G. A.: Blood 39, 677, 1972.
- Cohen A., i wsp.: Proc. Natn. Acad. Sci., USA, 75, 472, 1978.
- Coleman M. S., Donofrio J., Hutton J. J., Hahn L.: J. biol. Chem. 253, 1619, 1978.
- Cooper M. R., i wsp.: J. clin. Invest. 51, 769, 1972.
- Cox R. A., Arnold D. R.: J. Immun. 123, 1, 1979.
- Cox R. A., Vivas J. R.: Cell. Immunol. 31, 130, 1977.
- Day N. K., i wsp.: J. clin. Invest. 51, 1102, 1972.
- Deem D. A., Traver D. S., Thacker H. L.: J. Am. vet. med. Ass. 175, 469, 1979.
- Denman A. M.: Br. med. J. 281, 1376, 1980.
- Drachman R. J., Root R. K., Wood W. B.: J. exp. Med. 124, 227, 1966.
- Fey H., Margadant A.: Path. Microbiol. 24, 970, 1961.
- Fidovich J.: New Engl. J. Med. 290, 624, 1974.
- Fontan D., Micheau M., Guillard J. M., Verger P.: Arch. Fr. Pediatr. 32, 581, 1975.
- Gallin J. I., Bujak J. S., Patten E., Wolff S. M.: Blood, 43, 201, 1974.
- Gallin J. I., Klimerman J. A., Padgett G. A., Wolff S. M.: Blood, 45, 863, 1975.
- Gay C. C.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 176, 336, 1971.
- Górski A.: Pol. Arch. Med. wewn. 57, 345, 1977.
- Grundbacher F. J.: J. Med. Genetics, 9, 344, 1972.
- Gudas L. J., Ullman B., Cohen A., Martin D. W.: Cell, 14, 531, 1978.
- Halliday R.: Nature, 205, 614, 1965.
- Hirschhorn R.: Inborn errors of specific immunity. N.Y. Academic Press 1979, s. 5.
- Hodgin E. C., McGuire T. C., Perryman L. E., Grant B. D.: Am. J. vet. Res. 39, 1161, 1978.
- Holmes B., Page A. R., Good R. A.: J. clin. Invest. 46, 1422, 1967.
- Horowitz S. D., Hong R.: Monogr. Allergy, 10, 1, 1977.
- Iyer G. Y. N., Islam D. F. M., Quastel J. H.: Nature, London, 192, 535, 1961.
- Jadinski J., Cantor H., Tadakuma T., Peavy D. L., Pierce C. W.: J. exp. Med. 143, 1382, 1976.
- Jeffcott L. B.: Biol. Rev. 47, 439, 1972.
- Klaus G. G. B., Bennet A., Jones E. W.: Immunol. 16, 293, 1969.
- Kreolich N. M., Martin D. W.: Cell 12, 931, 1977.
- Lawrance E. C., Arnaud-Battandier F., Koski I. R., Dooley N. J., Muchmore A. V., Blaese R. M.: J. Immun. 123, 1767, 1979.
- Leader R. W., Padgett G. A., Gorham J. R.: Blood 22, 477, 1963.
- Lehrer R. J., Cline M. J.: J. clin. Invest. 48, 1478, 1969.
- Lew A. M., Hosking C. S., Sludert M. J.: Am. J. vet. Res. 41, 1161, 1980.
- Lipscomb H., Dobson H. L., Green J. A.: South. Med. J. 52, 16, 1959.
- Luft S.: Immunologia Polska 4, 107, 1979.
- Lutener M. A., Lowrie C. T., Jordan H. W.: J. Hered. 58, 299, 1967.
- Martin D. W., Gudas L. J., Cokan A., Ammann A. J.: Clin. Res. 26, 501, 1978.
- McChesney A. E., i wsp.: Am. J. vet. Res. 35, 1015, 1974.
- McGuire T. C., Banks K. L., Evans D. R., Poppie M. J.: Am. J. vet. Res. 37, 41, 1976.
- Guire T. C., Banks K. L., Poppie M. J.: Clin. Immunol. Immunopathol. 3, 555, 1975.
- McGuire T. C., Crawford T. B.: Am. J. vet. Res. 34, 1299, 1973.
- McGuire T. C., Crawford T. B., Hallowell A. L., i wsp.: J. Am. vet. med. Ass. 170, 1302, 1977.
- McGuire T. C., Poppie M. J.: Infect. Immun. 8, 272, 1973.
- McGuire T. C., Poppie M. J., Banks K. L.: J. Am. vet. Med. Ass. 164, 70, 1974.
- McGuire T. C., Poppie M. J., Banks K. L.: J. Am. vet. med. Ass. 166, 71, 1975.
- McGuire T. C., i wsp.: J. Am. vet. med. Ass. 169, 713, 1976.
- Medici M. A., Kagen B. M., Gatti R. A.: J. Pediatr. 93, 73, 1978.
- Mowat A. G., Baum J.: New Engl. J. Med. 284, 621, 1971.
- Neil P., Ammann A. J., Hong R., Stiehm E. R.: Pediatrics 49, 71, 1972.
- Ogra P. L., Ogra S. S., Coppola P. R.: Lancet 11, 7931, 387, 1975.
- Opetz G., Scheer M. J.: J. infect. Dis. 32, 250, 1975.
- Padgett G. A., Leader R. W., Gorham J. R., O'Mary C. C.: Genetics (Austin Texas) 49, 505, 1965.
- Perk K., Lobl K.: Am. J. vet. Res. 23, 171, 1962.
- Perryman L. E., Magnuson N. S., Torbeck R. L., i wsp.: Inborn errors of specific immunity, New York, Academic Press s. 391, 1979.
- Perryman L. E., McGuire T. C.: J. Am. vet. med. Ass. 176, 1374, 1980.
- Perryman L. E., McGuire T. C.: Transplantation 25, 50, 1978.
- Perryman L. E., McGuire T. C., Crawford T. B.: J. vet. Res. 39, 1043, 1978.
- Perryman L. E., McGuire T. C., Hilbert B. J.: J. Am. vet. med. Ass. 170, 212, 1977.
- Perryman L. E., Torbeck R. L.: J. Am. vet. med. Ass.: 176, 1250, 1980.
- Poppie M. J., McGuire T. C.: J. Am. vet. med. Ass. 170, 31, 1977.
- Prokopowicz J.: Prz. Lek. 37, 721, 1980.

83. Rea T. H., Einstein H., Levan N. E.: J. invest. Derm. 66, 34, 1976.
84. Roder J. C., Lohmann-Matthes M. L., Domzig W., Wigzell H.: J. Immun. 123, 2174, 1979.
85. Root R. K., Rosenthal A. S., Balestra D. J.: J. clin. Invest. 51, 649, 1972.
86. Rosenberg S. A., Lipsky P. E.: J. Immun. 122, 926, 1979.
87. Rowińska-Zakrzewska E.: Pneumologia Polska 45, 185, 1977.
88. Sandler S. G., Zlotnick A.: Archs. intern. Med. 136, 93, 1976.
89. Savilahti E.: Clin. exp. Immun. 13, 395, 1973.
90. Sierko J., Szniogiel Z.: Hematol. Cracoviensia 4947, 877, 1957.
91. Sitarz E., Pytowski S.: Medycyna Wet. 24, 34, 1968.
92. Snyder S. P., England J. J., McChesney A. E.: Vet. Pathol. 15, 12, 1978.
93. Solberg C. O., Hellum K. B.: Klin. Wschr. 10, 179, 1954.
94. Stobo J. D., Pauls S., Van Scoy R. E., Hermans P. E.: J. clin. Invest. 57, 319, 1976.
95. Strober W., Krakauer R., Kleeveman H. L., Reynolds H. Y., Nelson D. L.: New Engl. J. Med. 294, 351, 1976.
96. Synderman R., Altman L. C., Frankel A., Blaese R. M.: Ann. int. Med. 78, 509, 1973.
97. Szniogiel Z., Doleżal J., Kaczorowska A.: Pol. Tyg. Lek. 2, 95, 1957.
98. Targowski S. P.: Am. J. vet. Res. 37, 29, 1976.
99. Ullman B., Gudas L. J., Cohen A., Martin D. W.: Cell 14, 365, 1978.
100. Valentine W. N.: Amer. J. Med. 28, 699, 1960.
101. Waldmann T. A.: Ann. Allergy 39, 79, 1977.
102. Waldmann T. A., Durm M., Broder S., Blackman M., Blaese R. M., Strober W.: Lancet 2, 609, 1974.
103. Ward P. A.: J. exp. Med. 124, 209, 1966.
104. Woldberg G., Zimmerman T. P., Hemstra K., Whiston M., Chu L. C.: Science 187, 957, 1975.

Adres autora: prof. dr Janusz Wawrzukiewicz, ul. B. Chrobrego 1/19, 20-611 Lublin.

ZYGMUNT CYGAN, IRENA BARCZ, TADEUSZ SIKORSKI

Enzootia botulizmu w stadzie kur — niosek

Zakład Higieny Weterynaryjnej, ul. Słowicza 2, 20-336 Lublin

Botulizm ptaków znany jest od dawna jako tzw. paraliż mięśni szyi — „limberneck disease” (13) i zachodnia choroba kaczek — „western duck disease” (4). Został on opisany u 69 gatunków ptaków należących do 21 rodzin, w tym także u kur (1, 3, 8, 10, 11, 12, 14). Pod względem etiopatogenetycznym wiąże się zwykle z działaniem neurotoksyny *Cl. botulinum* C (3, 12, 13), rzadziej A (10). Jad ten wywołuje charakterystyczne objawy porażenia wiotkich i stan silnej prostracji (6). Podobne symptomy były w przeszłości często błędnie interpretowane i dlatego Kongres OIE z 1954 r. uznał za celowe — w takich przypadkach — badanie w kierunku botulizmu. Podkreślić przy tym należy, że schorzenie to — pomimo występowania w różnych krajach (1, 5, 13) — nie zostało dotychczas stwierdzone u kur w Polsce.

Podjęte w niniejszej pracy badania polegały na zebraniu danych wywiadu, przeprowadzeniu analiz laboratoryjnych i opisie enzootii, przebiegającej w stadzie kur — niosek z objawami porażenia sugerującymi botulizm.

Wywiad. Schorzenie wystąpiło w miejscowości „S” na fermie liczącej 4814 kur — niosek, w wieku 32 tygodni, rasy mieszanej, stanowiącej krzyżówkę rodajlendów i saseksów. Przed wybuchem enzootii stwierdzano w stadzie jedynie pojedyncze upadki na tle choroby Mareka. Kury żywiono mieszanką DJ1 oraz owsem (30—40 kg dziennie) z uwzględnieniem w racji dziennej dodatku 30 kg marchwi i 3—4 kg cebuli (względnie 1 kg czosnku). Powyższe dodatki były — bezpośrednio przed podaniem — mielone, a następnie dokładnie mieszane z paszą DJ1 i owsem. Poza tym dawkę dzienną karmy uzupełniano mieszanką MM (10 kg), polfamiksem Z (1 kg), a co 2—3 dni także avimiksem w ilości 3 kg. Stosowane w żywieniu pasze i dodatki w dniu wizytacji fermy nie wykazywały — pod względem makroskopowym — ewidentnych cech zepsucia tj. zmienionej woni, zawilgocenia i zbrylenia.

Jednak pojedyncze worki, tej samej partii mieszanki DJ1, różniły się kolorem, a z wywiadu wynikało, że w skarmianym owsie znajdowano zmumifikowane trupy drobnych gryzoni. W końcu podkreślić należy ogólnie dobre warunki wychowu i pielęgnacji kur (temperatura 14—16°C, wentylacja bardzo sprawna, a wilgotność względna 70%).

Właściciel wiązał początkowe zachorowania ze zmianą mieszanki DJ1 oraz ze zwiększoną aktywnością wprowadzonych do stada nowych kogutów. Ponieważ zastosowane zabiegi, w postaci zmiany mieszanki oraz odłączenia kogutów od kur, nie przyniosły spodziewanej poprawy, a wręcz odwrotnie — nasiliły się objawy porażenia i upadki — właściciel — w 5 dniu trwania enzootii powiadomił miejscowy Zakład Higieny Weterynaryjnej.

Badania laboratoryjne. Do badań pobrano 4 kury padłe i 4 kury chore, a poza tym także próbki mieszanki DJ1 i owsa. Ptaki sekcjonowano, po czym z ich narządów oraz z pobranej paszy (50% zawiesina w pf) dokonywano wysiewów w kierunku mikroflory tlenowej i beztlenowej. Czas inkubacji — w przypadku hodowli w podłożu Wrzóska z 0,5% glukozy — w 37°C wynosił 6 dni. Ponadto z mięszo-watrobę, z zawartości wola, międca i jelit oraz z próbek karmy sporządzano 50% ekstrakty w płynie fizjologicznym z dodatkiem penicyliny (400 j/ml) i streptomycyny (200 µg/ml), a następnie po wirowaniu przy 4500 obr./min. przez 45 minut wprowadzano do otrzewnowo białym myszkom w ilości 0,5 ml w postaci: a) natywnej i b) ogrzanej 15 minut w 100°C. Poszukiwano również toksyny w płynie nadosadowym z 6 dniowej hodowli w podłożu Wrzóska. Czas obserwacji zakażonych myszy wynosił 3—4 dni. Identyfikację toksyny botulinowej przeprowadzano na białych myszach metodą seroneutralizacji z wykorzystaniem monowalentnych surowic antytoksynicznych przeciwko *Cl. botulinum* C i D („Minzdraw”, ZSRR) oraz diagnostycznych surowic przeciwbotulinowych A, B, E i F (WSS, Warszawa). W tym celu nadosadowego hodowli z podłoża Wrzóska i 0,1 ml surowicy. Czas wiązania reagentów w 37°C wynosił 45 minut (zwierzęta obserwowano przez 4 dni).

Wykrycie toksyny botulinowej. Badania wykazały toksyczność dla myszy wszystkich ekstraktów spo-