

Przebieg i rozpoznawanie martwicy kory mózgowej u młodego bydła opasowego

WOJCIECH ŁOPUSZYŃSKI, ŁUKASZ ADASZEK*, STANISŁAW WINIARCZYK*

Katedra Anatomii Patologicznej, *Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Łopuszyński W., Adaszek Ł., Winiarczyk S.

Clinical course and diagnosis of cerebrocortical necrosis in young bulls

Summary

Cerebrocortical necrosis is a disease accompanied by a secondary deficiency of vitamin B₁. Among ruminants the disease most often occurs in young bulls between 5 and 18 months of age on a carbohydrate-rich diet. Clinical symptoms observed in the course of this disease include blindness, ataxia and sensory disturbances. The diagnosis of cerebrocortical necrosis is based on the results of clinical examination, laboratory tests (concentration of thiamine), the effectiveness of treatment, and in cases of deaths, on the necropsy and histopathological examination of the brain. Treatment involves supplementation of vitamin B₁. This paper presents four cases of cerebrocortical necrosis in bulls aged 5-8 months.

Keywords: cerebrocortical necrosis, bulls, vitamine B₁

Martwica kory mózgowej (*necrosis cerebrocorticalis*), określana również mianem polioencefalomalacji (PEM), jest chorobą centralnego układu nerwowego, w przebiegu której dochodzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, powstają ogniska martwicy rozplywnej w korze mózgowej i rozwijają się objawy nerwowe. Jedną z najczęściej wymienianych przyczyn tej choroby jest wtórny niedobór witaminy B₁ (tiaminy). Choroba występuje głównie u młodego, 6-18-miesięcznego bydła opasowego, żywionego wysokoenergetyczną paszą bez suplementacji w witaminy oraz u owiec w wieku 2-7 miesięcy, żywionych w podobny sposób. Najczęściej zdarza się ona w miesiącach zimowych, gdy zwierzęta przebywają w zamknięciu i nie mają dostępu do pastwisk. Objawy martwicy kory mózgowej obejmują: zaburzenia koordynacji i chwiejność chodu, sztywność karku, kręć szyi, ślepotę, nadmierne pobudzenie ruchowe i napieranie na przeszkody, drżenia mięśniowe oraz konwulsje. Niekiedy w przebiegu choroby może pojawiać się arytmia. Jeśli nie podejmie się leczenia, dochodzi do zalegania chorych zwierząt, a następnie zejść śmiertelnych (13). Rozpoznanie choroby stawia się na podstawie danych uzyskanych z wywiadu, objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych oraz w przypadkach śmiertelnych na podstawie wyników badań sekcyjnych i histopatologicznych. Testem znacznie ułatwiającym diagnozę choroby jest naświetlanie powierzchni mózgu pobranego od padłych sztuk światłem UV o długości fali 365 nm, które w obrębie kory mózgowej wznieca

autofluorescencję (4). Jej przyczyną mogą być złogi lipofuscyny zlokalizowanej w lipofagach (8) lub złogi materiału podobnego do kolagenu o wysokiej masie cząsteczkowej (1, 7). Niewykluczone, że autofluorescencja może być pochodzenia mitochondrialnego, jednak natura tego zjawiska nie została do końca wyjaśniona (3, 12, 14).

Celem niniejszej pracy było rozpoznanie przyczyny choroby u młodego bydła, u którego stwierdzono wystąpienie objawów nerwowych.

Materiał i metody

Obserwacje nad chorymi zwierzętami przeprowadzono w marcu 2008 r. w Klinice Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie. Objęto nimi cztery osobniki – buhaje w wieku 5-8 miesięcy, pochodzące z gospodarstwa położonego na terenie wschodniej Polski. W gospodarstwie tym 2 tygodnie wcześniej odnotowano zejście śmiertelne 8-miesięcznego buhaja wśród objawów nerwowych, a przeprowadzone testy diagnostyczne wykluczyły wściekliznę i gąbczastą encefalopatię bydła. Zwierzęta objęte obserwacją wykazywały objawy nerwowe o różnym stopniu nasilenia. Jeden osobnik (nr 1) na krótko przed przybyciem do Kliniki Chorób Zakaźnych padł wśród objawów silnego podniecenia, kolejny (nr 2) wykazywał objawy braku apetytu, skrętu szyi, ślepoty, naprężenia i zalegania, nadmiernego ślinienia i znacznie osłabionej motoryki żwacza, i był leczony w Klinice. U pozostałych dwóch osobników (nr 3 i nr 4) stwierdzano osłabienie apetytu oraz częste skurcze mięśni policzków i warg. Stan ogólny

ny tych zwierząt był zadowalający, skutkiem czego leczone one były na terenie gospodarstwa. Z informacji uzyskanych w wywiadzie wynikało, iż zwierzęta były żywione paszą treściwą, przygotowywaną we własnym zakresie przez właściciela, który nie stosował żadnych dodatków mineralno-witaminowych. W okresie poprzedzającym zachorowania nie występowały inne objawy. Od padłej sztuki poddanej badaniu sekcijnemu pobrano głowę, którą przesłano do ZHW w celu wykonania badań w kierunku wścieklizny, listeriozy oraz BSE, zaś od pozostałych osobników krew do badań hematologicznych i biochemicznych. Dodatkowo od najciężej chorego osobnika, przebywającego na leczeniu stacjonarnym, pobrano próbkę pełnej krwi, celem dokonania pomiaru poziomu witaminy B1 metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC – High Performance Liquid Chromatography). Badania hematologiczne wykonywano w analizatorze Medonic CA 530 Oden. Parametrami ocenianymi w badaniu były: liczba erytrocytów krwi wyrażona w mln/mm³, wartość hematokrytu wyrażona procentowo, ogólna liczba leukocytów wyrażona w tys./mm³ oraz liczba trombocytów wyrażona w tys./mm³. Badania biochemiczne surowicy krwi wykonano w analizatorze Pointe euro. Parametrami oznaczanymi były: stężenie mocznika wyrażone w mmol/L, stężenie kreatyniny wyrażone w md/dL, stężenie bilirubiny całkowitej wyrażone w μmol/L, aktywność fosfatazy zasadowej (AP), aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) wyrażone w jednostkach międzynarodowych (IU). Badanie sekcyjne przeprowadzono według ogólnie przyjętych zasad. Ze zmienionych narządów pobrano wycinki do badania histopatologicznego, które utrwalano w 10% formalinie o pH = 7,2, a następnie przeprowadzano przez wzrastające stężenia roztworów alkoholowych, aceton i ksylen do bloczków parafinowych w procesorze tkankowym (Leica TP-20). Skrawki tkankowe o grubości 4 μm wykonane na mikrotomie saneczkowym (Leica SR-200) nanoszono na szkiełka podstawowe. Preparaty do oceny histopatologicznej po zabarwieniu hematoksyliną i eozyną oglądane były w mikroskopie świetlnym (Nikon Eclipse E-600).

Wyniki i omówienie

W diagnostyce różnicowej wstępnie wykluczono zatrucie solaniną; nie wykazano także możliwości zatrucia ołowiem. We krwi najciężej chorego osobnika badaniem HPLC stwierdzono obniżoną zawartość witaminy B1. Poziom tiaminy wynosił 44 nmol/L, przy obowiązującej normie 75-185 (2).

Badaniem hematologicznym, u wszystkich trzech sztuk wykazano leukocytozę (tab. 1), zaś badaniem biochemicznym – podniesiony poziom bilirubiny u dwóch (nr 2 i 3) spośród trzech chorujących buhajów (tab. 2). Oględziny zewnętrzne powierzchni mózgu padłego buhaja wykazały przekrwienie opon i nieznaczne spłaszczenie zwojów mózgowych. Po wydobyciu mózgu z jamy czaszkowej, jego powierzchnię naświetlono w ciemnym pomieszczeniu promieniami ultrafioleto-

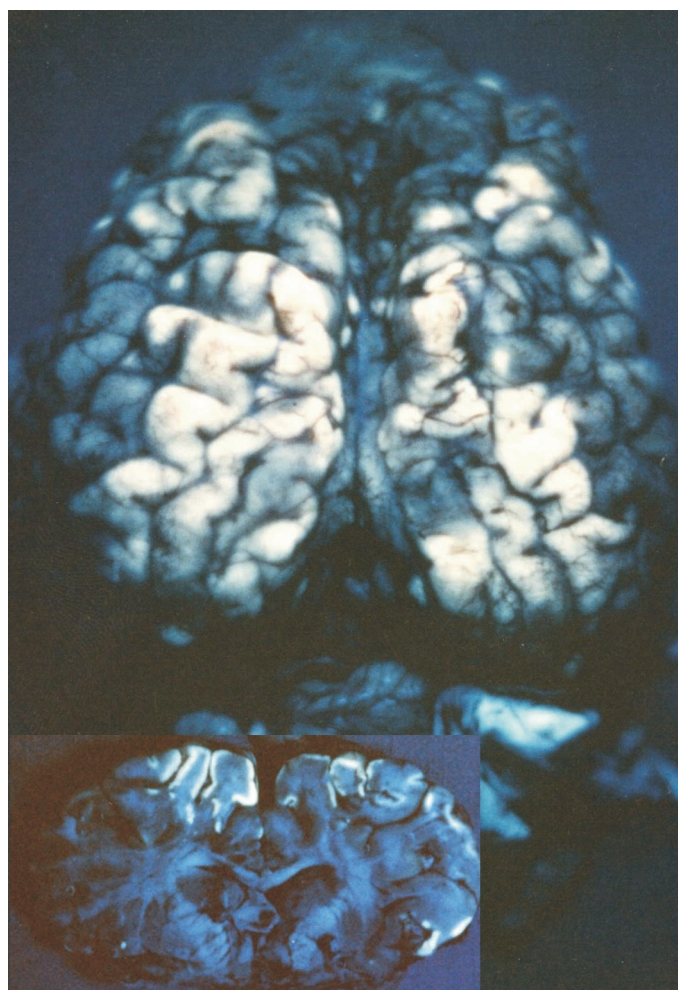
Tab. 1. Wyniki badań morfologicznych krwi pobranej od chorych buhajków

Nr próbki (zwierzęcia)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	HGB (g/dl)	HCT (%)	PLT (10 ³ /mm ³)
2	6,45	19,4	11,00	37,3	429
3	5,68	14,7	9,18	29,7	312
4	6,78	15,1	12,20	43,1	264

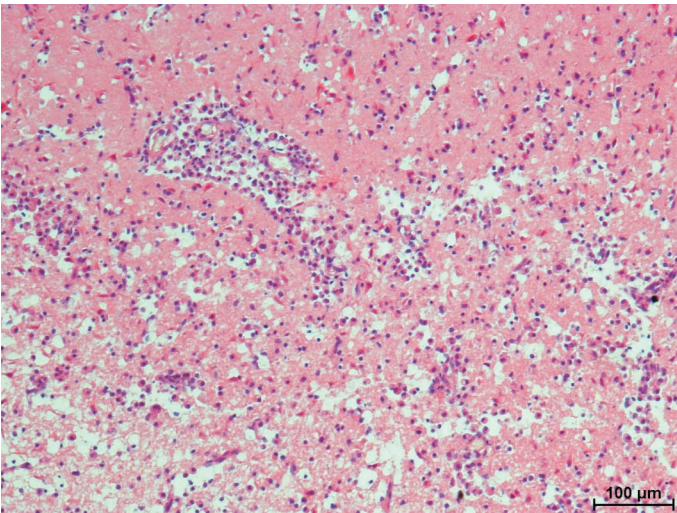
Tab. 2. Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi pobranej od chorych buhajków

Badany wskaźnik	nr 2	nr 3	nr 4
ALT (U/l)	77	62	48
AST (U/l)	105	88	73
ALP (U/l)	103	71	77
Kreatynina (mg/dl)	1,9	1,4	1,5
Mocznik (mmol/l)	6,24	4,62	6,12
Bilirubina całkowita (μmol/l)	13,1	10,2	6,6

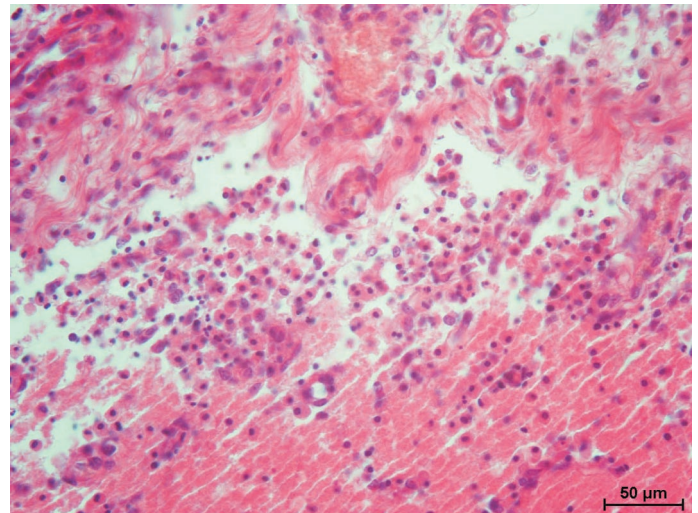
wymi przy zastosowaniu lampy Wooda (typ VP-60, Famed - Łódź). Uzyskano w ten sposób efekt rozlanej autofluorescencji zlokalizowanej na górnej i bocznej powierzchni półkul mózgowych (ryc. 1). Wykonując



Ryc. 1. Rozlana autofluorescencja na powierzchni półkul mózgowych wzniesiona promieniami UV. Wstawka, powierzchnia przekroju półkul mózgowych – ogniska fluorescencji w substancji szarej mózgu



Ryc. 2. Ognisko martwicy kory mózgowej, widoczne ulegające martwicy neurony i okołonaczyniowe nacieki makrofagów. Barw. H. i E., pow. ok. 120 ×



Ryc. 3. Rozlany odczyn resorpcyjny w strefie podoponowej kory mózgowej. Barw. H. i E., pow. ok. 240 ×

cięcia poprzeczne mózgu, stwierdzono na przekroju półkul mózgowych obecność drobnych ognisk rozmiękczeniowych, barwy żółtawej, o wyglądzie galaretowatym, zlokalizowanych w okolicy podoponowej. Ponowne naświetlenie promieniami ultrafioletowymi powierzchni przekroju uwidocznilo ogniska autofluorescencji w podoponowych obszarach kory mózgowej. W głębszych warstwach kory i pozostałych częściach mózgu autofluorescencja nie występowała. Innych zmian makroskopowych podczas sekcji mózgu nie stwierdzono. Z miejsc wykazujących autofluorescencję pobrano wycinki kory mózgowej do badania histopatologicznego. Obraz mikroskopowy uwidocznili liczne świeże i starsze ogniska martwicy tkanki mózgowej ze skłonnością do rozmiękania i rozplynniania, zlokalizowane pod oponą miękką mózgu i sięgające w głąb tkanki mózgowej. Świeże i starsze ogniska wykazywały strukturę gąbczastą z martwicą neuronów posiadających słabo widoczne jądra i eozynochłonny cytoplazmę. Ponadto w starszych ogniskach obserwowano wyraźnie zaznaczone odczyny resorpcyjne wyrażające się naciekiem makrofagów, głównie wokół drobnych naczyń krwionośnych oraz w przestrzeni podoponowej, oraz rozrostem tkanki glejowej (ryc. 2 i 3). Obserwowane zmiany mikroskopowe odpowiadały obrazowi polioencefalomalacji opisywanemu przez innych autorów (11, 14). Wobec ujemnych wyników badań urzędowych w kierunku gąbczastej encefalopatii bydła, wścieklizny oraz listeriozy podjęto leczenie pozostałych zwierząt przy pomocy preparatów: ESPES (10 ml/100 kg m.c. i.m.), Dexametazone (0,04 mg/kg i.v.), Combivit (20 ml/zwierzę i.v.), Witaminum B1 (10 mg/kg i.v.) oraz wlewów dożylnych PWE i 5% glukozy, a doustnie podano preparat Enteroferment. Terapię buhajków kontynuowano przez okres trzech tygodni, w trakcie których przez pierwszy tydzień zwierzęta otrzymywały antybiotyk razem z glikokortykosterydami oraz preparatami witamino-

wymi, zaś przez kolejne 2 tygodnie jedynie preparaty witaminowe. Najciężej chory osobnik (nr 2), przebywający na leczeniu stacjonarnym przez cały okres trwania choroby przyjmował wodę, jednak ze względu na trudności z przeżuwaniami nie pobierał karmy. Siódmego dnia leczenia zaczął pobierać pójło, zaś po kolejnych czterech dniach odzyskał w pełni apetyt. W trakcie terapii obserwowano poprawę stanu klinicznego chorego zwierzęcia. Po tygodniu ustąpiły objawy ataksji, skrętu szyi, nadmiernego ślinienia, w dalszym ciągu utrzymywała się jednak ślepotą, która nie ustąpiła do końca okresu hospitalizacji. Z informacji uzyskanych od właściciela wynikało, że buhaj ten odzyskał wzrok po 2 miesiącach od zakończenia leczenia w Klinice. Pozostałe dwa osobniki (nr 3 i 4) poddawane terapii na terenie gospodarstwa pozytywnie zareagowały na podanie tiaminy i już po dwóch dniach leczenia obserwowano u nich powrót apetytu oraz ustąpienie drgawek mięśniowych. Na podstawie objawów klinicznych obserwowanych u chorych zwierząt, wyników badań laboratoryjnych oraz badania sekcyjnego i histopatologicznego mózgu pobranego od padłego osobnika, ujemnych wyników badań w kierunku wścieklizny, listeriozy i BSE oraz skuteczności leczenia stwierdzono, iż przyczyną choroby był niedobór witaminy B1 prowadzący do martwicy kory mózgowej. Jak donoszą Rossov i wsp. (10), w przebiegu choroby zawartość tiaminy w mózgu młodego bydła spada z około 153 µg/100 g tkanki do około 19 µg/100 g, zaś w wątrobie z 225 µg/100 g do 44 µg/100 g. U owiec spadek ten jest jeszcze większy: z około 186 µg/100 g tkanki do 19 µg/100 g w mózgu oraz z 203 do 24 µg/100 g w wątrobie. Tiamina wchodzi w skład transketolaz, które odgrywają ważną rolę w procesach wytwarzania energii w mózgu. Jej niedobór odbija się najpierw na aktywnych metabolicznie astrocytach, co prowadzi do ich obrzęku i neuronach, które w konsekwencji ulegają martwicy. PEM charakteryzuje się

występowaniem u zwierząt objawów nerwowych będących następstwem martwicy substancji szarej mózgu (5). Przyczyny niedoboru tiaminy mogą być różne, a zalicza się do nich m.in. zaburzenia procesu fermentacji w żwaczu, będące wynikiem nagłej zmiany karmy, skarmiania paszami zepsutymi lub zawierającymi grzyby, a także żywienia bogatego w węglowodany przy niedoborze włókna surowego. Deficyt tiaminy może być również efektem spożywania roślin zawierających tiaminazę, takich jak orlica i skrzyp, jak również skutkiem ubocznym terapii antybiotykowej. Odsetek zachorowań wśród opasów może sięgać 25%, przy czym upadki, jeżeli występują w grupie zwierząt leczonych, dotyczą mniej aniżeli jedna czwarta chorych osobników. Przy braku leczenia upadki mogą sięgać nawet 100%. Podobny do opisanego przebieg choroby przedstawili Rubaj i wsp. (11). Objawy obserwowane przez tych autorów u chorych zwierząt, w każdym przypadku obejmowały upośledzenie widzenia typu: ślepotą korową, oczopląs lub zez, a także niezdolności ruchowe oraz zaburzenia czucia. Rozpoznanie martwicy kory mózgowej oraz leczenie choroby nie odbiegało od przedstawionych w niniejszym artykule. Ostatnio w wielu doniesieniach jako przyczynę PEM u bydła wymienia się nadmierną zawartość siarki w dawce pokarmowej, np. u zwierząt skarmianych jęczmieniem, ubocznymi produktami przemysłu cukrowniczego lub wypasanych na pastwiskach o składzie botanicznym sprzyjającym gromadzeniu tego pierwiastka w roślinach (6, 9). Nadmierne pobranie siarki lub jej związków powoduje nagromadzenie w żwaczu siarczków i siarkowodoru, co przy niedoborze włókna surowego lub nadmiarze łatwostrawnych węglowodanów prowadzi do wystąpienia biegunki, wskutek bezpośredniego podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzeń oddechowych i objawów nerwowych. Badaniem histopatologicznym mózgu padłych zwierząt stwierdza się wówczas typowe dla martwicy kory mózgowej zmiany mikroskopowe. Mechanizm powstania tych zmian pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniony, natomiast w przebiegu choroby nie stwierdza się niedoboru tiaminy w płynach ustrojowych i tkance mózgowej.

W opisywanych przez autorów przypadkach pomiar stężenia tiaminy wykonano we krwi tylko jednego osobnika. Wyniki tego badania, jak i dane z wywiadu, wyniki badania histopatologicznego, w połączeniu z pozytywną reakcją na podawanie witaminy B1 wszystkim chorym buhajom wskazują, iż to właśnie niedobór tiaminy był przyczyną rozwoju choroby. Jednocześnie opisany przypadek kliniczny dowodzi, że martwica kory mózgowej w dalszym ciągu stanowi problem w hodowli bydła, tym większy, że w diagnostyce różnicowej obok zatrucia solą, solaniną, siarką czy ołowiem uwzględnić należy jednostki chorobowe przebiegające z objawami nerwowymi podlegające zgłaszaniu i zwalczaniu z urzędu, których leczenie jest zabronione.

Piśmiennictwo

1. *Edwin E. E., Jackman R.*: Nature of autofluorescent material in cerebrocortical necrosis. *J. Neurochem.* 1981, 37, 1054-1056.
2. *Hamlen H., Clark E., Janzen E.*: Polioencephalomalacia in cattle consuming water with elevated sodium sulfate levels: A herd investigation. *Can. Vet. J.* 1993, 34, 153-158.
3. *Horino R., Itabisashi T., Hirano K.*: Biochemical and pathological findings on sheep and calves dying of experimental cerebrocortical necrosis. *J. Vet. Med. Sci.* 1994, 56, 481-485.
4. *Jackman R., Edwin E. E.*: Cerebral autofluorescence and thiamine deficiency in cerebrocortical necrosis. *Vet. Rec.* 1983, 112, 548-550.
5. *Jones T. C., Hunt R. D., King N. W.*: *Veterinary Pathology*, 6th ed. William&Wilkins, Baltimore 1997.
6. *Kul O., Karahan S., Basalan M., Kabakci N.*: Polioencephalomalacia in cattle: a consequence of prolonged feeding barley malt sprouts. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2006, 53, 123-128.
7. *Little P. B.*: Identity of fluorescence in polioencephalomalacia. *Vet. Rec.* 1978, 103, 764.
8. *Markson L. M., Wells G. A.*: Evaluation of autofluorescence as an aid to diagnosis of cerebrocortical necrosis. *Vet. Rec.* 1982, 111, 338-340.
9. *McKienzie R. A., Carmichael A. M., Schibrowski M. L., Duigan S. A., Gibson J. A., Taylor J. D.*: Sulfur-associated polioencephalomalacia in cattle grazing plants in the Family *Bersicaceae*. *Aust. Vet. J.* 2009, 87, 27-32.
10. *Rossov N., Horvath Z.*: *Innere Krankheiten der Haustiere. Band II: Funktionelle Storungen.* VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1988.
11. *Rubaj B., Szalecki J., Grzebula J.*: Polioencefalomalacja u bukatów – rozpoznawanie i leczenie. *Życie Wet.* 1994, 69, 339-342.
12. *Shiibahara T., Horino R., Tabigichi T., Ando Y.*: Autofluorescent substance and neurocyte necrosis in thiamine deficiency in cattle. *Aust. Vet. J.* 1999, 77, 329-330.
13. *Sikora J.*: *Wybrane choroby bydła.* Wydawnictwo Si-Ma, Warszawa 2007.
14. *Tsuka T., Taura Y., Okamura S., Tamura H., Okamoto Y., Okamura Y., Minami S.*: Imaging diagnosis-polioencephalomalacia in a calf. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2008, 49, 149-151.

Adres autora: dr hab. Wojciech Łopuszyński, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin; e-mail: wojciech.lopuszynski@up.lublin.pl