

chorób człowieka. Wyrazem tego jest wspomniana decyzja o finansowaniu analogicznych, jak wykonane w Belgii, badań dotyczących trzody chlewnej (1) w pozostałych krajach członkowskich. Rozważane jest również określenie występowania MRSA, z uwzględnieniem identyfikowania dominujących linii klonalnych, u innych niż świnie gatunków zwierząt rzeźnych. Do tej tematyki rozważa się dołączenie innych gatunków drobnoustrojów, zwłaszcza z rodzaju *Salmonella*. Ważnym wskazaniem jest koncentrowanie się na stadach rodzicielskich, z których pochodzą zwierzęta rzeźne. Dodać należy, że w rozprzestrzenianiu się w populacjach zwierząt szczepów MRSA mają znaczenie przerzuty z jednych miejsc do drugich. Przyszłe badania,

jak wynika z sugestii omawianego raportu (1), powinny też ocenić rolę transmisji do człowieka chorobotwórczych drobnoustrojów z żywności pochodzenia zwierzęcego. Należy brać pod uwagę ryzyko zatrudnionych w rzeźniach i przetwórstwie surowców zwierzęcych pracowników pod kątem zakażeń wywołanych z tych źródeł szczepami MRSA oraz innymi zoonotycznymi gatunkami bakterii, z uwzględnieniem ich oporności na antybiotyki.

### Piśmiennictwo

1. Anon.: Report of the Task Force on Zoonoses Data Collection on a proposal for technical specifications for a baseline survey on the prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in breeding pigs. *EFSA Journal* 2007, 129, 1-14.

2. Leonard F.C., Markey B.K.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *Vet. J.* 2008, 175, 27-36.
3. Iandolo J.J.: Genetic analysis of extracellular toxins of *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Microbiol.* 1989, 43, 375-402.
4. Anon.: Centers for Epidemiology and Animal Health, Info Sheet, United States Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A growing concern for animal and human health. *Veterinary Services* 2007, 1-4.
5. van Duijkeren E., Ikawaty R., Broekhuizen-Stins M.J., Jansen M.D., Spalburg E.C., de Neeling A.J., Allaart J.G., van Nes A., Wagenaar J.A., Fluit A.C.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet. Microbiol.* 2008, 126, 383-389.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl

## Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część IV. Białaczki

Rafał Sapierzyński

z Zakładu Patomorfologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

### Definicje i klasyfikacja białaczek u zwierząt

Nowotworowe i nienowotworowe rozrosty komórek układu krwiotworzenia przyjęło się dzielić na choroby limfo- i mieloproliferacyjne. W pierwszym przypadku, **chorób limfoproliferacyjnych**, zazwyczaj chodzi o nowotworowe procesy rozrostowe wywodzące się z komórek układu chłonnego (limfocytów), określanymi mianem **chłoniaków** (*lymphoma*). Chłoniaki bywają często nazywane chłoniakami złośliwymi (*lymphoma malignum*) lub chłoniakomięsakami (*lymphosarcoma*), co ma podkreślać ich złośliwy charakter. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że każdy chłoniak jest rozrostem mniej lub bardziej złośliwym i dodawanie mu tego określenia nie wydaje się konieczne. Zarówno wśród lekarzy praktyków, jak i studentów medycyny weterynaryjnej istnieją niejasności w odróżnianiu chłoniaków od białaczek limfatycznych. Wydaje się też, że precyzyjne odróżnienie jednych od drugich może być trudne. Pod pojęciem chłoniaka rozumie się rozrost nowotworowy dotyczący limfocytów, z kolei białaczka to nowotworowy proces rozrostowy toczący się pierwotnie w szpiku kostnym. Tak więc mianem **białaczki limfatycznej** (lymphoid laeukaemia) określa się nowotworowy

rozrost dotyczący limfocytów (czyli chłoniak), który pierwotnie rozwinął się w szpiku kostnym (a niekiedy, jak podaje Vail, także w obrębie śledziony; 1). W przypadku gdy dochodzi do wysiewu komórek nowotworowych do krwi, mamy do czynienia z białaczką limfatyczną leukemiczną, a jeżeli tego wysiewu do krwi nie ma, to jest to białaczka limfatyczna aleukemiczna. Z kolei, gdy miejscem wyjścia chłoniaka jest węzeł chłonny lub tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego, grasicy itp., to chłoniak ten nie ma charakteru białaczki (proces nowotworowy nie rozpoczął się pierwotnie w szpiku kostnym), jednakże w przypadku rozsiewu procesu nowotworowego, w przebiegu którego dochodzi do pojawienia się komórek chłoniaka we krwi lub/i w szpiku kostnym, mamy do czynienia z postacią białaczkową chłoniaka, lecz nie jest to w dalszym ciągu pierwotna białaczka limfatyczna.

Odróżnienie białaczki limfatycznej od wielogniskowego chłoniaka może być trudne, szczególnie w przypadku, gdy komórki nowotworowe są obecne w węzle chłonnym, szpiku kostnym oraz we krwi. Najważniejszą cechą różnicującą jest stan węzłów chłonnych, albowiem jeżeli stwierdza się obecność komórek chłoniaka w szpiku kostnym i/lub krwi, bez zajęcia węzłów chłonnych, ani w innych narządach

wewnętrznych, stan taki wskazuje na białaczkę limfatyczną. Z kolei, w sytuacji gdy początkowo obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych oraz/lub obecność nacieków nowotworowych w narządach wewnętrznych, a dopiero w drugiej kolejności zidentyfikuje się komórki nowotworowe we krwi lub/i w szpiku kostnym, mamy podstawy do rozpoznania chłoniaka wielogniskowego z rozsiewem nowotworu i obrazem białaczkowym. Poza tym, jak podaje Valli, w przebiegu nowotworów układu limfatycznego komórki nowotworowe są zawsze obecne we krwi obwodowej, czy je się tam wykrywa lub też nie, dlatego też białaczkę limfatyczną lub chłoniaka należy traktować jako różne postacie tej samej choroby niż oddzielne jednostki chorobowe (2). W odróżnianiu pomiędzy ostrą białaczką limfatyczną a białaczką przewlekłą oraz chłoniakiem z wtórnym zajęciem szpiku kostnego pomocne może być barwienie immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciał przeciwko antygenowi CD34. Antygen CD34 jest antygenem typowym dla komórek blastycznych i jego ekspresję wykazano we wszystkich przypadkach białaczek ostrych (zarówno ostrych białaczek limfoblastycznych, jak i ostrych białaczek szpikowych) i nie obserwowano jej w komórkach chłoniaków i przewlekłych białaczek limfocytarnych (1).

Ze względu na stopień zróżnicowania komórek nowotworowych w przebiegu białaczek pochodzenia limfatycznego dzieli się je na **ostrą białaczkę limfoblastyczną**, która charakteryzuje się rozrostem młodocianych, nie zróżnicowanych komórek linii limfoidalnej (limfoblasty, prolimfocyty), oraz **przewlekłą białaczkę limfocytarną**, w której komórki nowotworowe wykazują pewien stopień zróżnicowania,

aż do postaci, w której są nie do odróżnienia od prawidłowych dojrzałych limfocytów. Ten typ białaczki może być trudny do odróżnienia od znacznej limfocytozy spowodowanej procesem o podłożu nienowotworowym (3).

**Choroby mieloproliferacyjne** są definiowane jako nienowotworowy lub nowotworowy rozrost nielimfoidalnych komórek pochodzenia szpikowego, który może obejmować komórki szeregu erytrocytarnego, granulocytarnego, monocytarnego i megakariocytarnego, toczący się tak w obrębie szpiku kostnego, jak i poza szpikiem (2). Nowotworowe rozrosty tych komórek określa się mianem **białaczek szpikowych** (myelocytic leukaemia). Do białaczek szpikowych nie zalicza się białaczek limfocytarnych, pomimo że one także powstają w szpiku kostnym. Wzmocniona proliferacja transformowanych nowotworowo komórek w szpiku kostnym, przy jednoczesnym nieprawidłowym ich dojrzewaniem i funkcją, sprawia, że prawidłowe procesy krwiotworzenia są zazwyczaj zaburzone, a dodatkowo rozsiew komórek nowotworowych może też uszkadzać inne narządy wewnętrzne (1, 2). Podobnie jak w przypadku białaczek wywodzących się z komórek szeregu limfoidalnego, także białaczki szpikowe dzieli się na białaczki szpikowe ostre i szpikowe przewlekłe (1, 2). **Białaczki szpikowe ostre** rozwijają się bardzo szybko, we krwi pojawiają się liczne

blastyczne lub bardziej młodociane komórki, co czyni rozpoznanie stosunkowo prostym, jednakże podklasyfikacja rozrostu ze względu na niski stopień zróżnicowania komórek jest trudniejsza, a niekiedy bywa niemożliwa (białaczki niezróżnicowane; 4, 5). **Białaczki szpikowe przewlekłe** mają wolniejszy przebieg kliniczny, lepsze rokowanie, we krwi obserwuje się liczne, niekiedy bardzo liczne, dobrze zróżnicowane lub morfologiczne dojrzałe komórki. Może to sprawiać, że odróżnienie tego typu rozrostu od znacznej leukocytozy spowodowanej zapaleniem może być bardzo trudne (4). Do białaczek szpikowych przewlekłych, które zostały rozpoznane u psów i/ lub kotów należą: czerwienica prawdziwa, przewlekłe białaczki granulocytarne (neutrofilowa, bazofilowa, eozynofilowa), trombocytoza samoistna i prawdopodobnie mielofibroza, czyli pierwotne włóknienie szpiku kostnego, wynikające z klonalnej proliferacji fibroblastów w obrębie szpiku kostnego (1, 6, 7, 8). Według klasyfikacji WHO, żeby postawić rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej należy stwierdzić, że komórki blastyczne stanowią minimum 20% jądrzastych komórek szpiku lub krwi (1, 2). Klasyfikacja białaczek szpikowych, opracowana przez międzynarodowy zespół roboczy (French/American/British working group – FAB), przedstawiona jest w **tabeli 1**.

W przypadku rozważań na temat białaczek u zwierząt należy wyjaśnić pojęcie reakcji białaczkowej i reakcji białaczkowatej. **Reakcja białaczkowa** (*reactio leucaemica*) jest to obecność komórek nowotworowych pochodzenia hemolimfatycznego we krwi prowadząca do leukocytozy. Z kolei **reakcja białaczkowata** (*reactio leucaemoides*) jest nieprawidłową reakcją krwi obwodowej – leukocytozą, która przypomina białaczkę, lecz jest spowodowana inną chorobą, najczęściej zakażeniem, hemolizą, silnym krwotokiem lub zatruciem. W przebiegu reakcji białaczkowatej liczba leukocytów we krwi obwodowej osiąga niekiedy bardzo znaczne rozmiary i może wynosić odpowiednio 120 000/μl krwi u psów i 75 000/μl krwi u kotów (2, 9).

### Występowanie i przyczyny

**Białaczki limfatyczne** obserwuje się u psów i kotów zdecydowanie częściej niż białaczki szpikowe (nielimfatyczne) lub inne choroby mieloproliferacyjne, przy czym częściej rozpoznaje się ostrą białaczkę limfatyczną (acute lymphoblastic leukemia – ALL), niż przewlekłą białaczkę limfatyczną (chronic lymphocytic leukemia – CLL). Psy ras dużych, a w szczególności owczarki niemieckiej oraz psy samce, wydają się predysponowane do rozwoju ALL. Chorobę obserwowano u psów w każdym

## Tumors of the hematopoietic tissue in dogs and cats. Part IV. Leukemias

Sapierzyński R., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences-SGGW

Tumors of the hemolymphatic system derived from bone marrow cells (leukemias), especially myeloproliferative disorders are seldom described in domestic animals. However, they should be considered in differential diagnosis in cases when nonspecific clinical signs especially fever of unknown cause, nonregenerative anemia or marked leukocytosis are present. The etiology of these neoplasms is often unknown, but infection with retroviruses has been implicated in diverse animal species including cats. Leukemia is defined as the proliferation of neoplastic hematopoietic cells in the bone marrow; these cells may or not be circulating in the peripheral blood. According to degree of cellular differentiation of leukemic cells and biologic behavior of the disease, leukemias can be classified as acute and chronic. Clinical signs are related to presence of neoplastic cells in the bone marrow, degree of their differentiation and the alterations in normal hematopoiesis due to abnormal proliferation of the tumor. They include intermittent or persistent fever, weakness, lethargy, recurrent infections, signs of anemia, ecchymosis, hematemesis, melena. During physical examination hepato- and splenomegaly, pale mucus membranes and rarely lymphadenopathy are present. In most cases the routine hematological values show that the condition is myeloproliferative disease, although a bone marrow aspirate is essential to confirm diagnosis of leukaemia. The object of treating cats and dogs with leukaemia is to extend their normal quality of life for a reasonable time, however prognosis, especially in acute disease is generally poor. Currently, it is best accomplished by cytoreductive chemotherapy, and the agents most commonly utilized include a combination of cytosine arabinoside plus the doxorubicin or cyclophosphamide, vincristine and prednisone.

**Keywords:** leukemia, dog, cat, diagnosis, treatment.

wieku (od 12 tygodni do 12 lat), ze średnią wieku około 4–5 lat (1, 2, 10, 11). CLL opisywano najczęściej u osobników starszych (średnia wieku psów 10–12 lat), bez wyraźniej predylekcji którejkolwiek z ras lub płci (1, 9, 10). Przewlekła białaczka limfatyczna może wywodzić się z limfocytów B lub ma charakter przewlekłej białaczki z ziarnistych limfocytów o fenotypie T (granular lymphocytic T-cell chronic lymphocytic leukemia; 10). Ostra białaczka limfatyczna to też najczęściej obserwowany rodzaj białaczek u kotów, zdecydowanie rzadziej stwierdza się u tego gatunku zwierząt przewlekłą białaczkę limfatyczną (częściej T-komórkową niż B-komórkową; 1, 12, 13).

**Tabela 1.** Klasyfikacja białaczek szpikowych (1, 2)

#### Ostre białaczki szpikowe

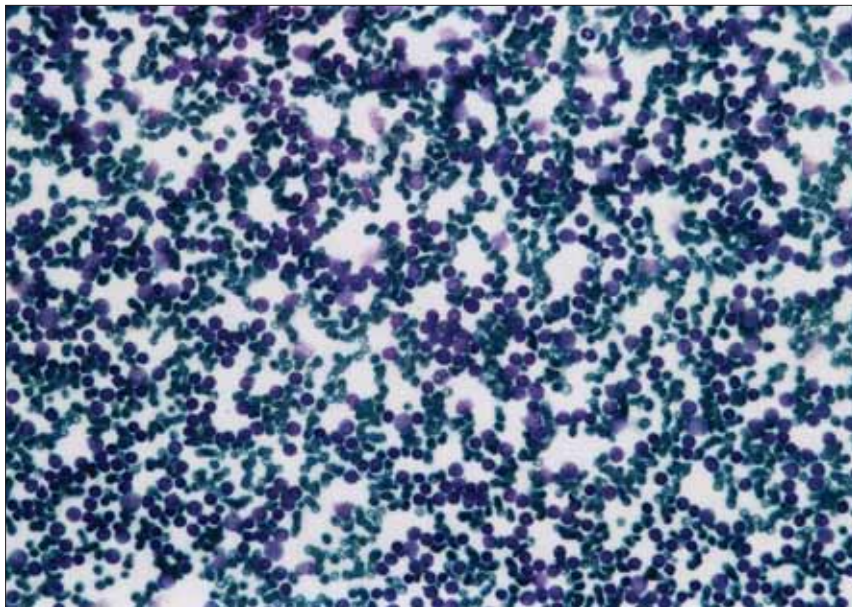
- białaczka mieloblastyczna bez różnicowania – M1
- białaczka mieloblastyczna z różnicowaniem – M2
- białaczka promielocytowa – M3
- ostra białaczka mielomonocytowa – M4
- ostra białaczka monocytowa – M5
  - bez różnicowania – M5a
  - ze zróżnicowaniem – M5b
- ostra białaczka erytrocytarna – M6
  - erytroleukemia – M6a
  - białaczka erytroidalna – M6b
- ostra białaczka megakarioblastyczna – M7

#### Przewlekłe białaczki szpikowe

- przewlekła białaczka granulocytarna – CML
  - neutrofilowa – CNL
  - eozynofilowa – CEL
  - bazofilowa – CBL
- mięsak granulocytarny
- białaczka mastocytarna
- czerwienica prawdziwa (polycythemia vera)
- trombocytoza samoistna (ET)
- przewlekła białaczka mielomonocytarna

#### Niesklasyfikowane choroby mieloproliferacyjne

Zespoły mielodysplastyczne – zróżnicowana grupa klonalnych chorób układu krwiotwórczego, charakteryzujące się nawracającymi cytopeniami, którym towarzyszą jakościowe i ilościowe zmiany dysplastyczne w obrębie szpiku kostnego współistniejące z nieefektywną produkcją komórek krwi.



**Ryc. 1.** Obraz białaczkowy krwi u psa. W tym przypadku liczba leukocytów we krwi obwodowej wynosiła 280 000 komórek/ $\mu$ l krwi, nie stwierdzono powiększenia powierzchniowych węzłów chłonnych ani splenohepatomegalii. Barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 200 $\times$

Choroby mieloproliferacyjne stanowią 5 i 10–15% nowotworów układu krwiotwórczego, odpowiednio u psów i kotów (2, 12). **Białaczki szpikowe** u zwierząt zdarzają się zdecydowanie rzadziej niż białaczki pochodzenia limfocytarnego i charakteryzują się one nagromadzeniem nieprawidłowych komórek, będących pochodną proliferacji klonu komórkowego w obrębie szpiku kostnego i krwi obwodowej.

W przypadku **białaczek szpikowych ostrych** są to komórki blastyczne, których liczba we krwi obwodowej może wahać się od wartości subnormalnych (leukopenia) do bardzo wysokich, często przekraczająca 150 000/ $\mu$ l krwi obwodowej (białaczka leukemiczna). Do najpowszechniej rozpoznawanych typów białaczek ostrych u psów i kotów należą: ostra białaczka mieloblastyczna (M1 i M2), ostra białaczka mielomonocytna (M4) i ostra białaczka megakarioblastyczna (M7; 1, 2, 12). Białaczki ostre opisywano u osobników w różnym wieku, niekiedy bardzo młodych (5, 11).

**Białaczki szpikowe przewlekłe** charakteryzują się nadmierną produkcją zróżnicowanych komórek krwi w obrębie szpiku kostnego i nagromadzeniem w jego obrębie lub też z ich przechodzeniem do krwi obwodowej (4, 10, 14). Przewlekła białaczka mielocytarna charakteryzuje się obecnością w szpiku i we krwi młodocianych i bardziej dojrzałych postaci neutrofilii, a rzadziej bazofilii i eozynofili, czemu towarzyszy zazwyczaj znaczna, wynikająca z granulocytozy, leukocytoza (6, 8, 9). W przypadku czerwieńnicy prawdziwej dochodzi do nadmiernej pierwotnej produkcji erytrocytów (niebędącej czerwieńnicą wtórną ani względną), co doprowadza do wzrostu liczby erytrocytów we

krwi, hematokrytu (nawet do 85%) i stężenia hemoglobiny (1, 2, 12). Czerwieńnicę prawdziwą rozpoznaje się najczęściej u psów w średnim wieku, bez predylekcji rasowej lub płciowej. Samoistna trombocytoza (pierwotna trombocytoza) jest przewlekłą postacią ostrej białaczki megakarioblastycznej, w przebiegu której obserwuje się stały i utrzymujący się wzrost liczby płytek krwi, zazwyczaj przekraczający 600 000/ $\mu$ l krwi, przy czym jednocześnie nie obserwuje się młodocianych postaci tych komórek we krwi, ani cech włóknienia szpiku kostnego (1, 2, 7).

Przyczyny powstawania białaczek u zwierząt domowych nie są do końca ustalone. Zakażenie wirusowe (wirus białaczki kotów) jest jedną z podstawowych przyczyn tego typu nowotworów u kotów. U psów, jak dotąd nie potwierdzono takiej możliwości (w przypadku jednego psa z ostrą białaczką limfatyczną w komórkach guza obserwowano obecność wirusów o morfologii typowej dla lentiwirusa; cyt. 1). U około 60–80% kotów z ostrą białaczką limfoblastyczną stwierdza się też zakażenie wirusem białaczki kotów. W przypadku przewlekłej białaczki limfocytarnej obecność FeLV jest rzadko obserwowana (5).

### Objawy kliniczne

W przypadku **ostrych białaczek limfoblastycznych** blastyczne komórki nowotworu namnażają się intensywnie w obrębie szpiku kostnego, doprowadzając do jego uszkodzenia, czego konsekwencją jest różnego nasilenia niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia (11). Uszkodzenie szpiku i wynikające z tego faktu cytopenie

mają zazwyczaj mniejsze nasilenie w przebiegu białaczek przewlekłych, ale w związku z wydłużonym okresem przeżycia komórek nowotworowych we krwi obserwuje się zazwyczaj znaczny stopień limfocytozę. Dlatego też obecność i intensywność procesu rozrostowego w szpiku decyduje o charakterze stwierdzanych objawów klinicznych. Białaczki ostre będą się charakteryzować ostrym przebiegiem, z obecnością szybko narastających nieswoistych objawów klinicznych, z których na pierwszy plan wysuwają się: brak apetytu, trzcienie masy ciała, osłabienie, wzmożone pragnienie i wielomocz (11). Badanie morfologiczne krwi ujawnia zazwyczaj silną niedokrwistość nieregeneratywną (normochromatyczną i normocytarną), trombocytopenię i leukocytozę (ryc. 1), wynikającą z limfocytozy nowotworowej (ostra białaczka limfoblastyczna), przy jednoczesnej neutropenii (1, 2, 13). W wielu przypadkach nacieki nowotworowe obserwuje się także poza szpikiem kostnym (układ nerwowy, kości, układ pokarmowy), często zajęciu ulega śledziona (częściej w przebiegu białaczek limfatycznych). Śledziona jest też miejscem wyjścia przewlekłej białaczki limfocytarnej z limfocytów ziarnistych i/lub wątroba, co daje się wykryć badaniem klinicznym lub za pomocą badań obrazowych, szczególnie badaniem ultrasonograficznym. Obwodowa limfadenopatia (powiększenie obwodowych węzłów chłonnych) w przebiegu pierwotnych białaczek obserwuje się raczej rzadko i ma ona łagodne lub umiarkowane nasilenie.

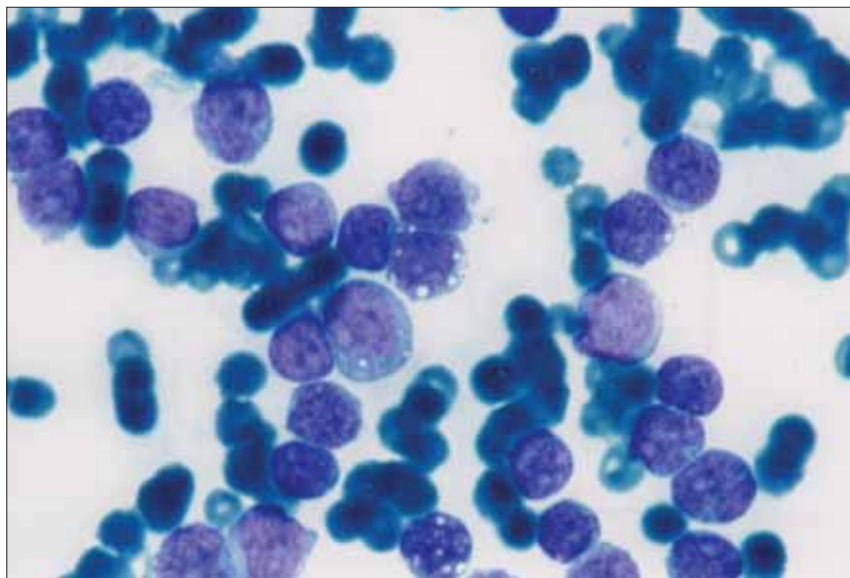
W przebiegu **przewlekłych białaczek limfocytarnych** objawy kliniczne mogą mieć bardzo słabe nasilenie, niekiedy chorobą jest wykrywana przypadkowo podczas badań wykonywanych z innych przyczyn. W niektórych przypadkach obserwuje się zmniejszenie apetytu, zmiennego stopnia osłabienie kondycji, a w badaniu klinicznym łagodne powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziona. Łagodna niedokrwistość (hematokryt poniżej 35%) i łagodna trombocytopenia (liczba płytek krwi w granicach 110 000–190 000/ $\mu$ l krwi) zazwyczaj nie są wykrywane klinicznie, a wynikająca z limfocytozy leukocytoza u psów mieści się w granicach 30 000–100 000 komórek/ $\mu$ l krwi, a u kotów powyżej 50 000 komórek/ $\mu$ l krwi, niekiedy jednak liczba leukocytów jest w normie (3).

**Białaczki szpikowe** objawiają się najczęściej występowaniem całej gamy nieswoistych objawów klinicznych, takich jak osłabienie, brak apetytu z jednoczesnym spadkiem masy ciała, czemu często towarzyszy niedokrwistość, gorączka, kulawizny i wybroczynowość (1, 5, 15). Badanie kliniczne może ujawnić powiększenie migdałków, obwodowych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziona, zmiany

w obrębie gałek ocznych oraz bolesność kości długich (10, 14). Niekiedy powodem wizyt u lekarza są nawracające zakażenia, skłonność do nawracających objawów dotyczących przewodu pokarmowego (nawracające wymioty i biegunki) lub zaburzeń oddechowych (1, 2, 8). Dodatkowo, w zależności od charakteru choroby, mogą pojawić się objawy bardziej swoiste, takie jak rumień i zaczerwienienie błon śluzowych w czerwienicy prawdziwej, objawy zakrzepicy i skłonności do krwawień w przypadku samoistnej nadpłytkowości (1, 7, 15). Zaburzenia mikrokrążenia powstające w przebiegu nieprawidłowości we krwi obwodowej odpowiadają za występowanie zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia świadomości, napady drgawek, nagła ślepotą, zaburzenia orientacji i niezdolność ruchów (1, 5).

### Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania klinicznego

W pierwszej kolejności należy sobie uświadomić, że zbadanie jedynie rozmazu krwi obwodowej, pobranej od pacjenta z bardzo wysoką leukocytozą, nie upoważnia cytopatologa do postawienia rozpoznania białaczki. Przykładowo, podstawowy zestaw danych niezbędnych do rozpoznania białaczki pochodzenia limfoidalnego (i odróżnieniu jej od chłoniaka z wtórnym zajęciem krwi i szpiku kostnego) opiera się o cytologiczne badanie szpiku kostnego, krwi obwodowej, węzłów chłonnych i narządów, w których możliwa jest pierwotna proliferacja limfocytów, czyli, jak to wynika z poprzednich artykułów, praktycznie wszystkich narządów wewnętrznych, włącznie z nerwami obwodowymi. Znaczna, a niekiedy bardzo znaczna leukocytoza (patrz reakcja białaczkowata) może wynikać z przyczyn pozanowotworowych, a samo badanie krwi nie jest w stanie tej przyczyny określić. Patolog powinien dostarczyć lekarzowi kierującemu informacji odnośnie do morfologii komórek obserwowanych w nadesłanym materiale (najczęściej rozmazie krwi), co pozwoli na wybór dodatkowych, niezbędnych metod diagnostycznych umożliwiających ustalenie ostatecznego rozpoznania. To nie patolog, ale lekarz kierujący pacjenta lub przesyłający materiał do badania decyduje o rozpoznaniu białaczki pochodzenia limfoidalnego, opierając się na wynikach badań uzyskanych od tego pierwszego. Nieco łatwiejsza sprawa jest w przypadku ostrych białaczek szpikowych, gdzie o rozpoznaniu decyduje stwierdzenie młodocianych, blastycznych komórek nielimfoidalnych we krwi i szpiku kostnym (białaczka leukemiczna) lub tylko szpiku kostnym (białaczka aleukemiczna; 1). W przypadku niektórych przypadków komórki nowotworowe są obecne we



**Ryc. 2.** Ostra białaczka szpikowa u psa; widoczne średnie i duże blastyczne komórki z dobrze widocznymi jąderkami, umiarkowaną ilością cytoplazmy oraz obecność drobnych wodniczek w niektórych komórkach. Podejrzanie ostrej białaczki szpikowej (nie określono podklasyfikacji typu białaczki) postawiono na podstawie braku ekspresji antygenu CD 3 i CD 79 alfa w badanym rozmazie krwi, które są charakterystyczne dla komórek szeregu limfoidalnego. Liczba leukocytów we krwi obwodowej w tym przypadku wynosiła 170 000 komórek/ $\mu$ l krwi. Barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 1000 $\times$

krwi obwodowej jedynie w niewielkiej liczbie i niezbędne jest bardzo dokładne badanie rozmazu, szczególnie w jego obwodowych obszarach (1, 16). Obecność blastycznych komórek jest też możliwa do wykazania w bioptatach pobranych z narządów wewnętrznych (śledziona, wątroba), węzłów chłonnych, a także płynie mózgowo-rdzeniowym (1, 16).

Rozpoznanie typu komórek blastycznych obecnych w rozmazach przesłanych do badania cytopatologicznego wymaga zazwyczaj barwień dodatkowych, które uzupełniają barwienia rutynowe, takie jak barwienie barwnikiem Giemsa, czy barwienie metodą May-Grünwala-Giemsa (ryc. 2; 15, 16). Stosuje się w takich przypadkach barwienie cytochemiczne wykrywające obecność pewnych enzymów, swoistych dla określonych typów komórek, np. peroksydazy i esterazy chloroocetowej dla szeregu neutrofilowego, acetylocholinoesterazy dla megakariocytów (4, 5, 17). Do bardziej nowoczesnych metod barwienia należą barwienia immunocytochemiczne, w których stosuje się swoiste poliklonalne, bądź monoklonalne przeciwciała wykrywające ekspresję typowych antygenów na powierzchni lub w cytoplazmie komórek układu krwiotwórczego (13, 18). Barwienia immunocytochemiczne są niezwykle istotne w przypadku białaczek limfocytarnych (we krwi obserwuje się limfocyty dojrzałe). Szczególnie duże znaczenie mają badania immunocytochemiczne oceniające immunofenotyp komórek mięszu nowotworu (11, 18). Do najważniejszych antygenów, które należy uwzględnić, należą antygeny CD3 (charakterystyczne dla limfocytów T),

CD79 $\alpha$  (charakterystyczne dla limfocytów B), antygeny CD4 i CD8 (subpopulacje limfocytów T, odpowiednio pomocniczych i supresorowych) oraz antygen CD34 (charakterystyczny dla komórek blastycznych; 1, 10, 13, 17, 18). Zasady rozpoznawania i klasyfikowania białaczek u psów i kotów są skomplikowane. Sam proces diagnostyczny powinien być przeprowadzony przez doświadczonego cytopatologa i nie jest celem tego artykułu.

W określeniu rozpoznania białaczki niezbędne jest uzyskanie danych odnośnie do samego pacjenta, wywiadu, objawów klinicznych, badania krwi obwodowej z określeniem morfologii komórek nowotworu, a także barwień cytochemicznych i immunofenotypowania (1, 10, 17, 18). W tej sytuacji niezbędna jest cytopatologiczna ocena szpiku kostnego pobranego przez nakłucie lub też w niektórych przypadkach badanie histopatologiczne szpiku kostnego pobranego drogą biopsji gruboigłowej (15). Oprócz stwierdzenia zajęcia szpiku przez rozrost komórek nowotworowych patolog dostarcza informacji co do stanu pozostałych komórek układu krwiotwórczego. Ponadto u każdego kota, u którego podejrzewa się białaczkę, należy wykonać badanie pod kątem wykrywania zakażeń wirusem białaczki kotów i wirusem niedoboru immunologicznego. Nie opracowano, jak dotąd, oceny stopnia zaawansowania klinicznego białaczki limfocytarnej u psów, dlatego też wszystkich pacjentów, u których rozpoznano ten rodzaj nowotworów kwalifikuje się do V stadium systemu klasyfikacji chłoniaków u psów według WHO (1).

W rozpoznaniu różnicowym przewlekłej białaczki limfocytarnej należy uwzględnić wszelkie stany przebiegające ze znacznym wzrostem liczby limfocytów we krwi (reakcja białaczkowata) w przebiegu takich stanów, jak choroby zakaźne czy odpowiedź poszczepienna u młodych psów (1). W przypadku podejrzenia czerwienicy prawdziwej należy uwzględnić i wykluczyć wszystkie potencjalne przyczyny względnego wzrostu wartości hematokrytu (odwodnienie, skurcz śledziony) lub odczynowy wzrost liczby erytrocytów (nadprodukcja erytropoetyny przez nowotwór nerki, przewlekłe niedotlenienie u psów z chorobami dróg oddechowych czy rozsiałym nowotworem płuc). Długotrwałe utrzymujący się wzrost liczby płytek krwi tła nowotworowego (pierwotna trombocytoza) musi być różnicowany z trombocytozą wtórną do przewlekłych zapaleń, niedokrwistości, zaburzeń tła immunologicznego i innych (1, 7).

## Leczenie i rokowanie

W związku z tym, że w przypadku **ostrej białaczki limfoblastycznej** często dochodzi do pancytopenii wynikających z uszkodzenia szpiku przez komórki nowotworu, to oprócz postępowania ukierunkowanego na niszczenie komórek mięszu guza należy wprowadzić terapię wspomagającą,

**Tabela 2.** Leczenie przewlekłej białaczki limfocytarnej u psów (1)

### Pierwszy schemat postępowania

#### Chlorambucil

- 0,2 mg/kg m.c., dziennie, doustnie, przez 7–14 dni, następnie 0,1 mg/kg m.c., doustnie, lub 2 mg/m<sup>2</sup> pow.ciała, doustnie, co drugi dzień

#### Prednizon

- w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, raz dziennie, doustnie przez 7 dni, a następnie 20 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 7 dni, raz dziennie, doustnie, następnie 10 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, co drugi dzień, doustnie

### Drugi schemat postępowania

#### Winkrystyna

- w dawce 0,02 mg/kg m.c., dożylnie w 1–3 tygodniu leczenia

#### Chlorambucil

- 0,2 mg/kg m.c., dziennie, doustnie, przez 7–14 dni, następnie 0,1 mg/kg m.c., doustnie lub 2 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, doustnie, co drugi dzień

#### Prednizon

- w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, raz dziennie, doustnie przez 7 dni, a następnie 20 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 7 dni, raz dziennie, doustnie, następnie 10 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, co drugi dzień, doustnie

Jeżeli po początkowym leczeniu chlorambucilem nie stwierdza się odpowiedzi, należy wdrożyć podawanie cyklofosfamidu w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, doustnie, raz dziennie, przez 4 dni, powtarzając raz w tygodniu.

której celem jest niwelowanie objawów wynikających z niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii (przetoczenie krwi pełnej, profilaktyczna antybiotykoterapia, płynoterapia i postępowanie dietetyczne; 1). Leczenie chemioterapeutyczne w takich przypadkach powinno być bardzo radykalne i, podobnie jak w przypadku chłoniaków u psów, opiera się na schematach wielolekowych (COP – cyklofosamid, winkrystyna, prednizon), które pozwalają uzyskać częściową lub pełną remisję w około 40% przypadków (1). U jednego psa z ostrą białaczką limfoblastyczną okresowe przetaczanie pełnej krwi i psiego osocza pozwoliło na uzyskanie trwającej 19 miesięcy remisji bez dodatkowego leczenia (cyt. 1). Rokowanie w przebiegu ALL u psów jest złe; mediana okresu przeżycia psów po leczeniu wyniosła w jednym z badań 120 dni, chociaż w niewielu przypadkach pacjenci przeżyli powyżej 8 miesięcy (11, 19). U kotów z ostrą białaczką limfoblastyczną zastosowanie schematu COP umożliwiło uzyskanie pełnej lub częściowej odpowiedzi u 27–60% pacjentów, z medianą okresu przeżycia wynoszącą 7 miesięcy (1).

W przypadku **przewlekłej białaczki limfocytarnej** (CLL) leczenie nie zawsze jest konieczne, a jego wdrożenie powinno być rozważone w sytuacji, gdy obserwuje się objawy kliniczne wynikające z obecności rozrostu nowotworowego, takie jak powiększenie węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, a także w przypadkach stwierdzenia nieprawidłowości hematologicznych, jak niedokrwistość czy trombocytopenia, czy znaczna (powyżej 60 000 limfocytów/ $\mu$ l krwi) limfocytoza (1, 3). Leczeniem z wyboru w takich przypadkach jest chlorambucil podawany doustnie (lek należy podawać pomiędzy posiłkami, co zwiększa resorpcję leku) w dawce początkowej 0,2 mg/kg m.c. (6 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała) przez 7–14 dni, a następnie w dawce zredukowanej o połowę. W przypadku długotrwałego leczenia podtrzymującego chlorambucil podaje się co drugi dzień, w dawce 2 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, a długość leczenia ustala się na podstawie odpowiedzi leczniczej i reakcji szpiku kostnego (1). Schemat leczenia przewlekłej białaczki limfocytarnej jest przedstawiony w **tabeli 2**. W przypadku bardziej agresywnego przebiegu choroby, z zajęciem i uszkodzeniem szpiku kostnego, wdrażane są bardziej złożone schematy leczenia, takie jak w przypadku białaczki ostrej. Rokowanie dla psów z przewlekłą białaczką limfatyczną jest bardziej korzystne niż w przypadku ALL, chorobę kontroluje się łatwiej, jakoś życia pacjentów leczonych i poddanych jedynie obserwacji jest dobra, a okresy przeżycia wahają się w granicach 1–3 lat (1, 3). Leczenie przewlekłej białaczki limfocytarnej u kotów podlega tym samym zasadom, co u psów,

leczenie nie zawsze jest konieczne i wdrażane w sytuacji, gdy rozrost nowotworu wpływa na stan ogólny pacjenta. Skuteczna chemioterapia obejmuje stosowanie połączenia chlorambucilu w dawce 0,2 mg/kg m.c. dziennie lub co drugi dzień w dawce 2 mg/kota, podawane doustnie w połączeniu z prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c., dziennie, doustnie (1).

U pacjentów pozostawionych bez leczenia czas, jaki mija od rozpoznania **ostrej białaczki szpikowej** do śmierci, wynosi zazwyczaj 1–2 miesiące, podczas gdy w przypadku przewlekłych białaczek szpikowych okres ten przekracza niekiedy 3 lata (1, 2, 5). W związku z tym, że poszczególne typy ostrych białaczek szpikowych stwierdzone są bardzo rzadko, brak opracowanych schematów postępowania w przypadku ich rozpoznania. Do leków, które wykazują najlepszą skuteczność w przypadku tych nowotworów należą arabinozyd cytozyny, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna i prednizon (1, 15). Oprócz tego niezbędne jest niwelowanie efektów uszkodzenia szpiku kostnego (przetaczanie krwi pełnej lub produktów krwiopochodnych, intensywne antybiotykoterapia w przypadku zakażeń). Nawet bardzo intensywne leczenie ostrych białaczek szpikowych u kotów rzadko daje zadowalające wyniki, a poddani leczeniu pacjenci żyją zaledwie 2–3 miesiące. Do stosowanych leków należą arabinozyd cytozyny, cyklofosamid, hydroksymocznik, doksorubicyna i winkrystyna (1, 15).

W zależności od rodzaju **przewlekłej białaczki szpikowej** postępowanie terapeutyczne jest ukierunkowane na leczenie różnych nieprawidłowości (1, 7, 14). Przykładowo, w przypadku czerwienicy prawdziwej jest to redukcja masy czerwonych krwinek do wartości zbliżonych do prawidłowych (upusty krwi, przy jednoczesnym jej rozcieńczeniu koloidami lub krystaloidami) oraz typowe leczenie chemioterapeutyczne (hydroksymocznik w dawce początkowej 30 mg/kg m.c., raz dziennie przez 10 dni, a następnie w dawce 15 mg/kg m.c. raz dziennie, doustnie; 1, 15). Hydroksymocznik jest też lekiem z wyboru w przypadku białaczek granulocytarnych (3, 6, 9).

## Piśmiennictwo

- Vail D.M., Young K.M.: Canine lymphoma and lymphoid leukaemia W: Withrow S.J., Vali D.M. (edit.) *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis 2007, s. 699-768.
- Valli V.E.O.: Hematopoietic system. W: Maxie M.G. (edit.): *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5<sup>th</sup> ed., vol. 3, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007, s. 107-324.
- Leifer C.E., Matus R.E.: Chronic lymphocytic leukaemia in the dog: 22 cases (1974–1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **189**, 214-217.
- Breuer W., Hermanns W., Hiele J.: Myelodysplastic syndrome (MDS), acute myeloid leukaemia (AML) and chronic

- myeloproliferative disorder (CMPD) in cats. *J. Comp. Pathol.* 1999, **121**, 203-216.
5. Pihirunkit K., Narkkong N.-A., Apibal S.: Acute monocytic leukemia in a FeLV-positive cat. *J. Vet. Sci.* 2008, **9**, 109-111.
  6. Maers E.A., Raskin R.E., Legendre A.M.: Basophilic leukemia in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* 1997, **11**, 92-94.
  7. Bass M.C., Schultze A.E.: Essential thrombocythemia in a dog: case report and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1998, **34**, 197-203.
  8. Sharifi H., Nassiri S.M., Esmaili H., Khoshnegah J.: Eosinophilic leukaemia in a cat. *J. Felin. Med. Surg.* 2007, **9**, 514-517.
  9. Fine D.M., Tvedten H.W.: Chronic granulocytic leukemia in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **214**, 1809-1812.
  10. McDonough S.P., Moore P.F.: Clinical, hematologic, and immunophenotypic characterization of canine large granular lymphocytosis. *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 637-646.
  11. Adams J., Mellanby R.J., Viliers E., Baines S., Woodger N.: Acute B cell lymphoblastic leukemia in a 12-week old greyhound. *J. Small Anim. Pract.* 2004, **45**, 553-557.
  12. Jakobs R.M., Messick J.B., Valli V.E.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J. (edit.): *Tumors in Domestic Animals*. 4<sup>th</sup> ed., Iowa State Press, Iowa 2002, s.119-198.
  13. Williams M.J., Avery A.C., Lana S.E., Hillers K.R., Bachand A.M., Avery P.R.: Canine lymphoproliferative disease characterised by lymphocytosis: immunophenotypic markers and prognosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **10.1111/j.1939-1676.2008.0041.x**, 1-6.
  14. Tarrant J.M., Stokol T., Blue J.T., McDonough S.P., Farrell P.: Diagnosis of chronic myelogenous leukemia in dog using morphologic, cytochemical, and flow cytometric techniques. *Vet. Clin. Pathol.* 2001, **30**, 19-24.
  15. Gorman N.T., Evans R.J.: Myeloproliferative disease in the dog and cat: clinical presentations, diagnosis and treatment. *Vet. Rec.* 1987, **12**, 490-496.
  16. Taylor J.A., Baker R.: The lymphatic system – lymph nodes, spleen, and thymus. W: Baker R., Lumsden J.H. (edit.) *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 71-94.
  17. Raskin R.E., Nipper M.N.: Cytochemical staining characteristics of lymph nodes from normal and lymphoma affected dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 1992, **21**, 62-67.
  18. Ruslander D.A., Gebhard D.H., Tompkins M.B., Grindem C.B., Page R.L.: Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo* 1997, **11**, 169-172.
  19. Matus R.E., Leifer C.E.: Acute lymphoblastic leukaemia in the dog: a review of 30 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1983, **183**, 859-862.

Dr Rafał Sapieryński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieho@onet.poczta.pl

## Toksokaroza – niebezpieczna choroba odzwierzęca: epidemiologia, klinika, diagnostyka i zagrożenia dla dzieci

Jakub Gawor<sup>1</sup>, Anna Borecka<sup>1</sup>, Sabina Dobosz<sup>2</sup>, Magdalena Marczyńska<sup>2</sup>, Hanna Żarnowska-Prymek<sup>3</sup>, Agnieszka Trzebicka<sup>4</sup>, Jadwiga Juszek<sup>4</sup>

z Pracowni Parazytów Zwierząt Domowych Instytutu Parazytologii im. W. Stefańskiego PAN w Warszawie<sup>1</sup>, Kliniki Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego<sup>2</sup> i Kliniki Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych<sup>3</sup> Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniki Okulistyki Instytutu Pomnika-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie<sup>4</sup>

Z względu na szczególne drogi zarażenia się szceniąt i kociąt glistami (*Toxocara canis*, *T. cati*) inwazje tych pasożytów występują powszechnie u młodych zwierząt. Śródmaciczna (u psów) i laktogenna (u psów i kotów) droga zarażenia sprawia, że już kilkutygodniowe zwierzęta wykazują charakterystyczne objawy zarobaczenia (utrata apetytu, wymioty, rozdęty brzuch, wychudzenie, nastroszenie sierści). Zwierzęta zarażają się także drogą pokarmową, gdy w otaczającym środowisku znajdują się jaja inwazyjne. U psów powyżej roku życia, ze względu na nabytą odporność, rozwój pasożytów zatrzymuje się na poziomie larw, które umiejscawiają się w różnych tkankach i narządach (okolice okołonerwowej, wątrobie, macicy i gruczołach sutkowych). U suk w przypadku zmian poziomu hormonów spowodowanych ciążą i laktacją larwy uaktywniają się i przekazywane są potomstwu. W epidemiologii zarażeń u kotów (także dzikich zwierząt mięsożernych) istotną rolę odgrywają żywicieli parateniczni (rezerwurowi), drobne gryzoni oraz ptaki, których narządowe stadia larwalne rozpoczynają rozwój, gdy znajdują się w przewodzie pokarmowym żywiciela ostatecznego (1).

Zarażone psy i koty wydalają z kałem tysiące jaj glist, które w ciągu 2–3 tygodni

stają się inwazyjne (zawierają larwę drugiego stadium). Badania wykazały, że 6-tygodniowe szcenię zarażone 12 samicami *Toxocara canis* wydalą około 300 tys. jaj na defekację, czyli ponad 10 mln jaj tygodniowo. Szacunkowe skażenie środowiska w czasie trwania patentnej inwazji (okres około 20 tygodni) wynosi 500 · 10<sup>6</sup> (pół miliarda) jaj.

Ze względu na to, że jaja glist zachowują inwazyjność w glebie i piasku przez kilka lat, dochodzi do znacznego ich nagromadzenia w środowisku zewnętrznym. Stwierdzono, że psy mogą stanowić bezpośrednie źródło zarażenia dla ludzi, przede wszystkim dzieci, mających często bardzo bliski kontakt ze zwierzętami (głaskanie, przytulanie). Badania przeprowadzone w Irlandii wykazały, że na sierści psów (głównie w okolicy odbytu) znajdują się inwazyjne jaja *Toxocara canis*. Stwierdzano je u 67 spośród 100 badanych młodych psów ze schroniska (2).

Człowiek zaraża się *Toxocara* spp. wskutek nieprzestrzegania podstawowych zasad higieny, najczęściej za pośrednictwem brudnych rąk lub po spożyciu warzyw, owoców lub wody zanieczyszczonych jajami inwazyjnymi glist. Najbardziej narażone są dzieci, które wykazują specyficzne zachowania (wkładanie brudnych palców

### Toxocariasis—dangerous zoonosis: epidemiology, clinical signs, diagnosis and risk for children

Gawor J.<sup>1</sup>, Borecka A.<sup>1</sup>, Dobosz S.<sup>2</sup>, Marczyńska M.<sup>2</sup>, Żarnowska-Prymek H.<sup>2</sup>, Trzebicka A.<sup>3</sup>, Juszek J.<sup>3</sup>, The Witold Stefański Institute of Parasitology Polish Academy of Sciences<sup>1</sup>, Medical University of Warsaw<sup>2</sup>, Children's Memorial Health Institute<sup>3</sup>

Infection of dogs and cats with ascarids (*Toxocara canis* and *Toxocara cati*), produces a serious risk for toxocariasis in humans. The disease is reported to be one of the most prevalent helminthiasis in industrialized countries. This paper provides information on the pathology, clinical signs and symptoms as well as pediatric cases of toxocariasis recognized in recent years in central Poland. Field survey carried out in sites of residence of patients with diagnosed disease, i.e. the evaluation of soil contamination with *Toxocara* spp. eggs, has demonstrated the elevated risk of reinfection for children in rural and urban areas. The lack of adequate parental supervision contributed to chronic infections in contaminated households with observed persistence of seropositive cases. These data revealed the strong need for educational programs that should be implemented for prevention of toxocariasis in children.

**Keywords:** *Toxocara*, toxocariasis, epidemiology, diagnosis, dogs, cats, children.

do ust, onychofagia – nawykowe obgryzanie paznokci, geofagia – spaczone łaknienie, zjadanie ziemi i piasku). U 2–5-latków, ze względu na nie w pełni wykształconą odporność, choroba ma przebieg najbardziej dramatyczny. Przy masowej inwazji larw rozwija się uogólniona postać trzewna toksokarozy.

U człowieka, jako żywiciela przypadkowego, pasożyty pozostają w stadium larw, które trafiają do różnych narządów wewnętrznych i tkanek, najczęściej do