

Systemic mycobacteriosis in miniature Schnauzers

Sapierzyński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of the systemic mycobacteriosis in miniature Schnauzers. Diseases caused by *Mycobacterium* spp. organisms are seldom recognized in dogs. Infections with *M. tuberculosis*, *M. bovis* and *M. microti* are referred as tuberculosis, whereas infection with other Mycobacteria are designated as either mycobacteriosis or atypical mycobacteriosis. There is an evidence of genetic, breed predisposition to mycobacterial infection in miniature Schnauzers. Specific characteristics of the immune system suppression could be involved in this susceptibility. Clinically, massive mesenteric lymphadenomegaly, mild peripheral lymphadenopathy with anemia and worsening of general health status are usually observed. Cytological examination of fine-needle aspirates from enlarged lymph nodes enables the accurate diagnosis. The potential for zoonotic transmission of mycobacteria from dog to its owner should be carefully considered before implementing the treatment protocol. However, regardless of antibiotics used, the response is usually poor and dogs die shortly after the clinical diagnosis. Our own experience with the systemic mycobacteriosis in three miniature schnauzers recognized cytologically was also presented and discussed in this article.

Keywords: mycobacteriosis, dog, miniature schnauzer, *Mycobacterium avium*-complex.

Bakterie należące do rodzaju *Mycobacterium* (prątki) mogą być bezwzględnie patogenami, warunkowymi patogenami lub też nie wykazują aktywności chorobotwórczej. Choroby wywołane przez *Mycobacterium bovis*, *M. tuberculosis* oraz *M. microti* są nazywane gruźlicą, z kolei choroby wywołane przez inne gatunki prątków (tzw. prątki atypowe) są u zwierząt określane mianem mykobakterioz lub zakażeń prątkami atypowymi. Zakażenia tymi drobnoustrojami mogą doprowadzić do rozwoju chorób lub form morfologicznych, pochodzących od śródmiąższowego/ziarniakowego zapalenia płuc, układowej (systemowej, uogólnionej, wielonarządowej) gruźlicy lub mykobakteriozy oraz ropno-ziarniakowych zapaleń skóry i tkanki podskórnej z lub bez uogólnienia procesu (czego pełniejszy opis można znaleźć w poprzedniej publikacji; 1). Generalnie psy wydają się być odporne na zakażenia drobnoustrojami z rodzaju *Mycobacterium*, jednak uważa się, że są bardziej podatne na zakażenia *M. bovis* i *M. tuberculosis* niż zakażenia prątkami atypowymi, takimi jak *M. avium* – *M. intracellulare*,

Mykobakterioza układowa u sznaucerów miniaturowych

Rafał Sapierzyński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

określanymi też mianem *M. avium-intracellulare* complex – MAIC (2, 3, 4).

W zdecydowanej większości przypadków drobnoustroje wywołujące mykobakteriozy u zwierząt są organizmami oportunistycznymi, a choroby powstające na tle tych zakażeń mają najczęściej charakter wtórnych zmian obejmujących skórę i tkankę podskórną. Choroby te są z reguły wynikiem wtórnych zakażeń wcześniej istniejących uszkodzeń skóry, najczęściej przy zaistnieniu okoliczności dodatkowych w postaci ogólnej lub miejscowej immunosupresji, chociaż odnotowywane są także przypadki mykobakterioz u zwierząt z w pełni sprawnym układem immunologicznym (5, 6). Obraz kliniczny chorób spowodowanych przez prątki w dużym stopniu zależy od wydolności układu immunologicznego gospodarza oraz jego cech genotypowych (które, rzecz jasna, mogą mieć związek ze sprawnością układu immunologicznego), szczególnie w przypadku zakażeń prątkami niegruźliczymi. W wielu publikacjach wykazano bowiem, że immunosupresja sprzyja, a wręcz umożliwia rozwój zakażeń spowodowanych prątkami atypowymi. Co więcej, podatność na rozwój gruźlicy u ludzi, jak się wydaje, także zależy od uwarunkowań genetycznych pacjenta (do zakażenia prątkiem gruźlicy dochodzi u około 50% pacjentów, którzy mają kontakt z drobnoustrojem, a spośród nich pełny obraz kliniczny gruźlicy obserwuje się jedynie u 10%). Z kolei, o wrodzonej podatności na zakażenia prątkami atypowymi może świadczyć predyspozycja rasowa, a w szczególności opisany przypadek rozpoznania zakażenia *M. avium* w miocie trzech szczeniąt (które utrzymywane były w różnych gospodarstwach domowych) rasy sznaucer miniaturowy, a także pięciu spokrewnionych ze sobą psów rasy basset hound (2, 7).

Występowanie mykobakteriozy u sznaucerów miniaturowych

W ostatnich latach opisano wzrastającą częstość występowania zakażeń prątkami określanymi *Mycobacterium avium* complex (MAC) u sznaucerów miniaturowych (jak dotąd opisano około 50 przypadków), w tym także w Polsce (autor opisał dwa takie przypadki rozpoznane cytologicznie oraz rozpoznał kolejny (podsumowanie

danych epidemiologicznych, klinicznych i morfologicznych tych trzech przypadków prezentuje tabela 1), głównie jednak w Ameryce Północnej (1, 2, 4, 8). Jak dotąd nie udało się ustalić genetycznego podłoża tej podatności u sznaucerów miniaturowych, istnieją jednak pewne dowody wskazujące na autosomalny recesywny sposób dziedziczenia, chociaż nie jest wykluczona podatność wynikająca z defektów obejmujących wiele genów. W związku z tym, że podatność występuje z podobną częstością u osobników obu płci, sposób dziedziczenia związany z chromosomem X (cecha sprzężona z płcią) został wykluczony.

Badania wydolności układu immunologicznego u jednego sznaucera z układową mykobakteriozą ujawniły wyraźne obniżenie odpowiedzi subpopulacji limfocytów T i umiarkowane obniżenie odpowiedzi subpopulacji limfocytów B na test stymulacji mitogenem, w porównaniu do tych komórek pobranych od psów zdrowych. Z kolei zarówno liczba limfocytów T, jak i stosunek limfocytów TCD4+ do limfocytów TCD8+ pozostawały w normie (2). Sugeruje to, że w immunosupresję umożliwiającą zakażenie przez prątki atypowe zaangażowany jest raczej defekt funkcji niż liczby komórek immunologicznych. Nie wykazano związku pomiędzy płcią, kastracją i sterylizacją, umaszczeniem czy współistniejącymi chorobami (również o podłożu alergicznym) a podatnością na zachorowanie. Choroba pojawia się u osobników młodych, najczęściej 1–2-letnich, chociaż notowano przypadki wcześniejszego i późniejszego pojawienia się objawów choroby (od 6 miesięcy do 4 lat; 1, 2, 8).

Obraz kliniczny

Psy trafiają do lekarza z powodu pojawienia się u nich nieswoistych objawów klinicznych, takich jak apatia, stała lub nawracająca gorączka, brak apetytu, wymioty, biegunka lub obecność krwi w kale, kulawizny, a niekiedy powiększenie obrysu jamy brzusznej (1, 2, 4, 8). Przebieg choroby jest zazwyczaj szybki, stan ogólny systematycznie się pogarsza (1, 2, 8). Badanie kliniczne ujawnia najczęściej uogólnione powiększenie węzłów chłonnych o różnym nasileniu, powiększenie migdałków i bladeść błon śluzowych. Powiększenie obwodowych

Tabela 1. Zestawienie danych epidemiologicznych, klinicznych, laboratoryjnych oraz metody rozpoznania w przypadku układowej mykobakteriozy sznaucerów miniaturowych rozpoznanych przez autora

Opis pacjenta – płeć i wiek	Obraz kliniczny	Badanie hematologiczne i biochemiczne	Rozpoznanie
♂, 22 miesiące	Wywiad – apatia, biegunka, następnie zaparcie, utrata masy ciała. Skierowany na badanie cytologiczne węzłów chłonnych krezkowych. Badanie kliniczne – mierne powiększenie węzłów chłonnych obwodowych, znaczne powiększenie węzłów chłonnych krezkowych (średnica 7 cm).	Znaczna leukocytoza z neutrofilią, łagodna niedokrwistość nieregeneratywna, wzrost aktywności AST.	BAC węzłów chłonnych krezkowych. Potwierdzenie badaniem histopatologicznym wycinków narządów wewnętrznych pobranych w czasie sekcji zwłok.
♂, 6 miesięcy	Wywiad – apatia, osłabiony apetyt. Skierowany na badanie cytologiczne węzłów chłonnych krezkowych. Badanie kliniczne – powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej (średnica 1×2 i 3×4 cm), węzły chłonne obwodowe prawidłowej wielkości.	Łagodna niedokrwistość.	Badanie cytologiczne węzłów chłonnych krezkowych.
♂, 20 miesięcy	Wywiad – apatia, utrata apetytu, masy ciała – skierowany do badania cytologicznego z podejrzeniem chłoniaka. Badanie kliniczne – mierne powiększenie węzłów chłonnych obwodowych, znaczne powiększenie węzłów chłonnych krezkowych (średnica około 5–7 cm).	Łagodna leukocytoza, łagodna niedokrwistość nieregeneratywna, wzrost aktywności AP, wzrost stężenia bilirubiny.	Badanie cytologiczne węzłów chłonnych obwodowych. Potwierdzenie badaniem histopatologicznym wycinków narządów wewnętrznych.

węzłów chłonnych ma najczęściej łagodne nasilenie i jest silniej wyrażone w węzłach chłonnych jamy brzusznej – często badanie palpacyjne jamy brzusznej ujawnia obecność dużej nieregularnej, guzowatej masy (1, 4, 8). Taki obraz kliniczny w pierwszej kolejności nasuwa podejrzenie chłoniaka i zazwyczaj z takim rozpoznaniem klinicznych pacjent kierowany jest do badania cytopatologicznego węzłów chłonnych lub guza jamy brzusznej.

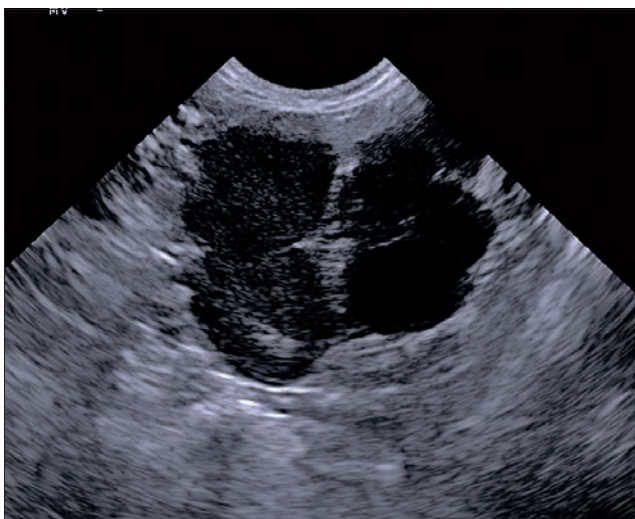
Badanie morfologiczne krwi ujawnia leukocytozę (niekiedy znaczną), łagodną niedokrwistość nieregeneratywną normocytarną, której może towarzyszyć obniżenie stężenia żelaza we krwi, a więc niedokrwistość towarzyszącą chorobie przewlekłej (1, 2, 8). Nacieki zapalne stwierdza się też w obrębie szpiku kostnego, co wypiera komórki hematopoety i może pogłębiać niedokrwistość. Obserwowane często zwiększenie aktywności transaminaz, niekiedy zmniejszenie

stężenia albumin wskazują na zajęcie i uszkodzenie wątroby. Niekiedy nacieki komórkowe zapalne obejmują nawet 50% objętości mięszu wątroby (1, 2, 4, 8). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawnia hepato- i splenomegalię, a także potwierdza, że za obecność guzowatej masy w jamie brzusznej odpowiada powiększenie węzłów chłonnych krezkowych (ryc. 1; 1, 2, 8).

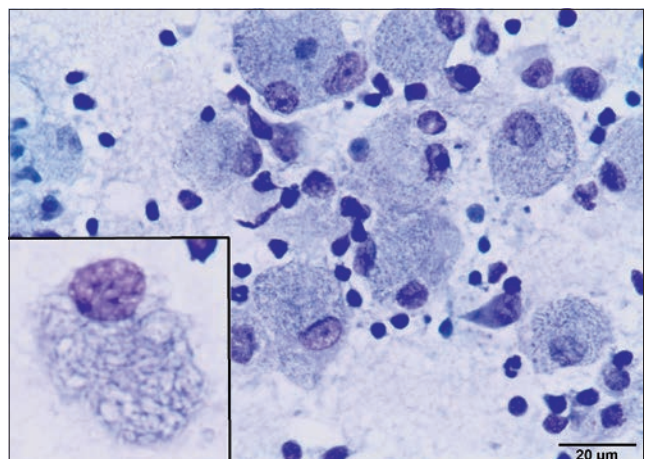
Rozpoznanie

Jak wspomniano powyżej, w wielu przypadkach wstępne podejrzenie kliniczne obejmuje chłoniaka i najczęściej z takim podejrzeniem pacjent jest poddawany badaniu cytologicznemu (1, 2, 8). Próbkę cytologiczną pobiera się z powiększonych węzłów chłonnych krezkowych lub obwodowych węzłów chłonnych. Chociaż w momencie rozpoznania często zajęte są wątroba, śledziona i szpik kostny, nie ma

potrzeby pobierania dodatkowego materiału z tych narządów, bowiem nakłucie węzłów chłonnych jest łatwiejsze i obciążone mniejszym ryzykiem, a z reguły jest wystarczające do postawienia ostatecznego rozpoznania. Dodatkowo ocena zajęcia szpiku kostnego czy trzewi wydaje się nie mieć znaczenia praktycznego. Obraz cytologiczny pobranego materiału jest wysoce specyficzny, obejmuje obecność bardzo licznych aktywowanych makrofagów, o obfitej cytoplazmie zawierającej liczne, igielkowate puste przestrzenie, które są niewybarwionymi prątkami (ryc. 2). Barwienie metodą Ziehla-Neelsena pozwala na identyfikację tych struktur jako prątki kwasooporne, przy czym ich liczba jest olbrzymia (cecha typowa dla mykobakterioz atypowych; ryc. 3). Określenie przynależności gatunkowej oraz antybiotykowrażliwości wymaga przeprowadzenia posiewu bakteriologicznego (2, 3). Określenie



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny jamy brzusznej sznaucera miniaturowego z układową mykobakteriozą (przypadek 3 z tabeli 1) ukazuje powiększone i hipoechogeniczne węzły chłonne krezkowe



Ryc. 2. Obraz cytologiczny materiału pobranego drogą BAC z łagodnie powiększonego węzła chłonnego podkolanowego (przypadek 3) – oprócz limfocytów widoczne liczne makrofagi o obfitej i piankowatej (ażurowej) cytoplazmie zawierające liczne niebarwiące się prątki (wstawka); barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 400×

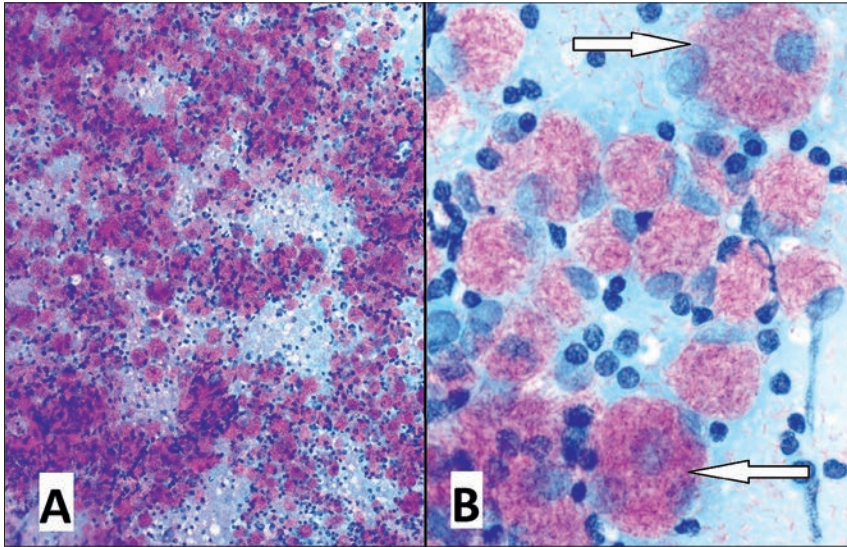
przynależności gatunkowej możliwe jest też za pomocą badań molekularnych, w tym metody PCR, do których materiał pobiera się w czasie zabiegu chirurgicznego lub biopsji grubościennej albo wycinkowej (2, 3).

Obraz sekcyjny i mikroskopowy

Ziarniniakowy proces zapalny obejmuje najczęściej narządy bogate w tkankę limfatyczną, szczególnie węzły chłonne

jamy brzusznej (tu najczęściej obserwuje się masywną limfadenomegalię – pakiety węzłów chłonnych osiagają wielkość pięści), węzły obwodowe (często nie są masywnie powiększone), śledzionę (w której stwierdza się guzowate ogniska), migdałki, kępkę Peyera, szpik kostny (obserwuje się zmianę wyglądu szpiku kostnego). Rzadziej ogniska widoczne makroskopowo stwierdzane są w płucach, a badanie mikroskopowe wycinków narządów ujawnia też zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (wielogniskowe zapalenie ziarniniakowe kory mózgowej, mózdzku, pnia mózgu oraz opon mózgowych).

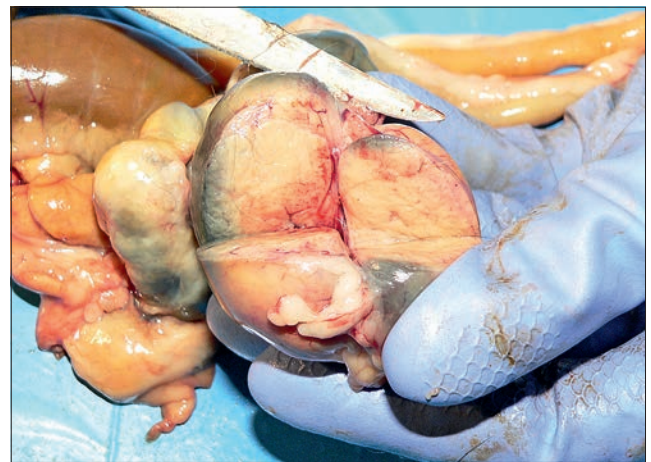
Badanie mikroskopowe wycinków tkankowych pobranych od sznaucerów zakażonych atypowymi prątkami ujawnia zapalenie ziarniniakowe o charakterze wielogniskowym. Naciek komórkowy zapalny utworzony jest z jednopostaciowych, bardzo licznych makrofagów o obfitej jasnej kwasochłonnej cytoplazmie obładowanej prątkami (do ich wykazania konieczne jest barwienie metodą Ziehla-Neelsena). Ogniska są różnych rozmiarów niekiedy dochodzi do infiltracji całej zajętej struktury przez makrofagi, w innych przypadkach skupiska



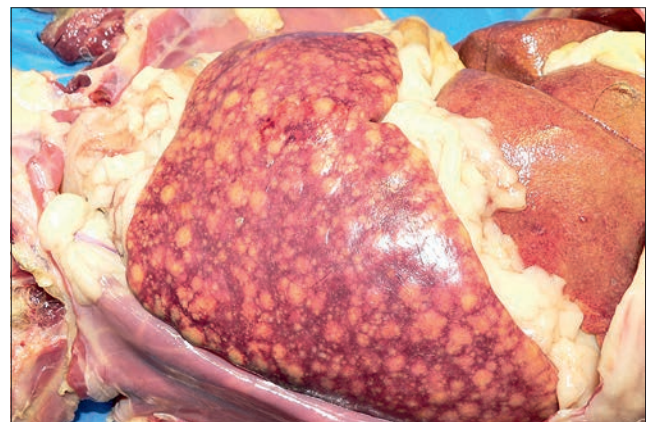
Ryc. 3. Obraz cytologiczny materiału pobranego drogą BAC z istotnie powiększonego węzła chłonnego podkolanowego (przypadek 3) – w cytoplazmie makrofagów widoczne wybarwione na buraczkowo prątki; strzałkami oznaczono wielojądrowe komórki olbrzymie; barwienie metodą Ziehla-Neelsena, powiększenie 100x (A), powiększenie 400x (B)



Ryc. 4. Obraz sekcyjny (przypadek 3) – na rycinie A widoczna zażółcona skóra wewnętrznej powierzchni napletka, na rycinie B widoczna biała i zażółcona spojówka oraz zapadnięcie gałki ocznej wynikające z wyniszczenia



Ryc. 5. Powiększone węzły chłonne krezkowe – obraz odzwierciedla to, co widać na ryc. 1



Ryc. 6. Obraz sekcyjny (przypadek 3) – znaczna splenomegalia, miąższ narządu zawiera mnóstwo żółtawych ognisk zapalenia ziarniniakowego

tych komórek są otoczone przez neutrofile oraz wielojądrowe komórki ołbrzymie. Obecność ognisk martwicy nie jest typową cechą zapalenia ziarniniakowego w przebiegu zakażenia mykobakteriami atypowymi u sznaucerów miniaturowych. Dla odróżnienia, w przebiegu gruźlicy obserwuje się zmiany ogniskowe, z centralnym obszarem martwicy serowatej, otoczonej przez pleomorficzne makrofagi, z domieszką granulocytów i limfocytów, ponadto obecne mogą być komórki ołbrzymie.

Postępowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków remisji zakażenia MAC u sznaucerów miniaturowych, w opisanych przypadkach zawsze dochodziło do śmierci pacjentów (śmierć lub eutanazja). Czas, jaki mijał od rozpoznania do śmierci, wynosił średnio kilka tygodni, chociaż dzięki zastosowaniu złożonych protokołów terapeutycznych pozwala wydłużyć życie do kilku miesięcy, a w jednym przypadku nawet

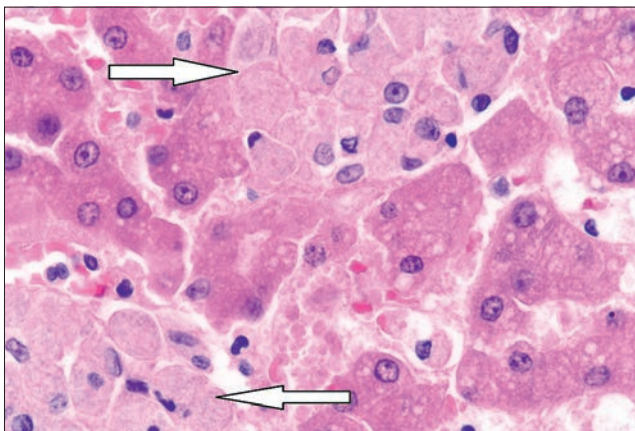
powyżej roku. W większości przypadków stan pacjenta szybko się pogarsza, a pojawiające się objawy kliniczne wskazują na zajęcie kolejnych narządów i układów (szczególnie pojawienie się objawów neurologicznych – nadpobudliwość, zaburzenia chodu, skurcze mięśniowe, ślepotą), co skutkuje podjęciem decyzji o eutanazji pacjenta (1, 4, 8).

Chociaż zakażenie MAC jest potencjalnie zaraźliwe, to nie wydaje się, aby zdrowe psy lub ludzie narażeni na kontakt z chorymi psami mogli zachorować (3). W przypadku psów z obniżoną odpornością oraz ludzi ze stanem immunosupresji (niemowlęta, starcy, diabetycy, pacjenci onkologiczni, nosiciele HIV lub chorzy na AIDS) przy kontakcie z zakażonym psem powinno się jednak zachować ostrożność (4).

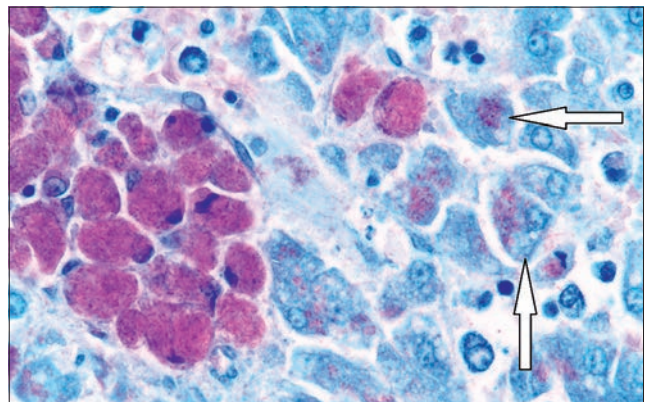
Obserwacje własne

Przypadki układowej mykobakteriozy wywołanej prątkami atypowymi u sznaucerów miniaturowych były też opisane przez autora (1, 8). Ostatnio rozpoznany

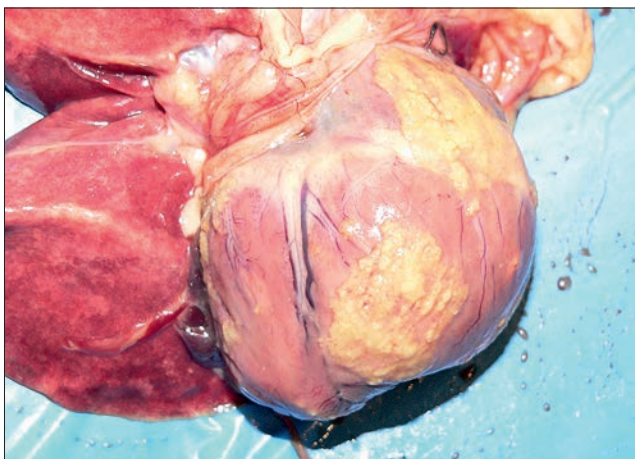
dotyczył pacjenta (przypadek 3 w **tab. 1**), który został przyprowadzony do lecznicy celem potwierdzenia lub wykluczenia klinicznego podejrzenia chłoniaka wieloogniskowego. W tym przypadku po ustaleniu rozpoznania i rozważeniu możliwości postępowania oraz ryzyka epidemiologicznego podjęto próbę leczenia przyczynowego, z zastosowaniem złożonego schematu antybiotyków polecanych w przypadku leczenia zakażeń prątkami (wybrano połączenie ryfampicyny, enrofloksacyny i klarytromycyny), w połączeniu z działaniem immunomodulującym – preparatu Zylexis® (zawiera szczep D1701 *Parapoxvirus ovis* w ilości 230 jednostek interferonowych) podawanego według zaleceń producenta. Leczenie prowadzono przez 4 tygodnie, jednak nie przyniosło ono poprawy, stan pacjenta systematycznie się pogarszał, zwierzę padło z objawami niewydolności krążenia. Sekcja zwłok ujawniła zażółcenie skóry i błon śluzowych, błądź błon śluzowych, cechy wyniszczenia (**ryc. 4**), a także masywne zajęcie tkanki limfatycznej, wyrażające się występowaniem zmian



Ryc. 7. Obraz histologiczny wycinka wątroby (przypadek 3) – pomiędzy hepatocytami (z których część wykazuje wakuolizację oraz cechy martwicy) widoczne skupiska aktywowanych makrofagów (strzałki); barwienie metodą hematoxylina-eozyna, powiększenie 400×



Ryc. 8. Obraz histologiczny wycinka wątroby (przypadek 3) – widoczne makrofagi obciążone zabarwionymi na buraczkowo prątkami, w tym barwieniu wyraźnie widać, że prątki (choć z mniejszą ilością) są też obecne w cytoplazmie hepatocytów (niektóre z tych hepatocytów oznaczono strzałkami); barwienie metodą Ziehla-Neelsena, powiększenie 400×



Ryc. 9. Obraz sekcyjny (przypadek 3) ujawnia obecność żółtawych nalotów na powierzchni serca – grzybicze zapalenie nasierdZIA



Ryc. 10. Obraz histologiczny wycinka miokardium (przypadek 3) – widoczna wybarwiona na kolor granatowy plecha grzybicza wrastająca pomiędzy kardiomiocyty (zielone); barwienie metodą PAS, powiększenie 400×

ogniskowych w narządach zawierających tkankę limfatyczną (śledziona, wątroba) lub masywnym ich powiększeniem – powiększenie migdałków, węzłów chłonnych kregkowych i obwodowych (ryc. 5, 6). Obraz mikroskopowy wycinków zmienionych chorobowo narządów był zgodny z tym opisywanym w piśmiennictwie – obserwowano liczne ogniska nacieku aktywowanych makrofagów i wielojądrowych komórek olbrzymich obładowanych bardzo licznymi prątkami kwasoopornymi (ryc. 7, 8). Dodatkowo w czasie sekcji zwłok zaobserwowano żółtawe naloty na powierzchni mięśnia sercowego, które w badaniu histopatologicznym zidentyfikowano jako grzybicze zapalenie nasierdza (ryc. 9, 10). Przyczyną tego zakażenia

była, jak się wydaje, immunosupresja leżąca u podłoża układowej mykobakteriozy sznaucerów miniaturowych, jednak w jego powstaniu miała zapewne udział złożona i trwająca kilka tygodni antybiotykoterapia.

Piśmiennictwo

1. Sapierzyński R., Jagielski D.: Mykobakteriozy u psów i kotów. *Życie Wet.* 2012, **87**, 663–668.
2. Eggers J.S., Parker G.A., Braaf H.A., Mense M.G.: Disseminated *Mycobacterium avium* infection in three miniature schnauzer litter mates. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1997, **9**, 424–427.
3. Toole D.O., Thrap S., Thomsen B.V., Tan E., Payeur J.B.: Fatal mycobacteriosis with hepatosplenomegaly in a young dog due to *Mycobacterium avium*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2005, **17**, 200–204.
4. Haist V., Seehusen F., Moser I., Hotzel H., Deschl U., Baumgartner W., Wohlsein P.: *Mycobacterium avium* subsp.

hominissuis infection in 2 pet dogs, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, **14**, 988–990.

5. Larsson C.E., Michalany N.S., Pinheiro S.R., Ledon A.L.B.P., Vasconcellos S.A.: Mycobacteriosis in domestic dogs. Report of two cases in Sao Paulo, Brazil. *Braz. J. Vet. Anim. Sci.* 1994, **31**, 35–41.
6. Foley J.E., Borjesson D., Gross T.L., Rand C., Needham M., Poland A.: Clinical, microscopic, and molecular aspects of canine leproid granuloma in the United States. *Vet. Pathol.* 2002, **39**, 234–239.
7. Carpenter J.L., Myers A.M., Conner M.W.: Tuberculosis in five basset hounds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, **192**, 1563–1568.
8. Sapierzyński R.: Mykobakterioza u psa. W: R. Sapierzyński, *Atlas cytologii psów i kotów*. Galaktyka, Łódź 2014, 148.

Dr hab. Rafał Sapierzyński, prof. nadzw. SGGW,
e-mail: sapiehp@wp.pl