

Czy jest różnica między sarkoidozą i sarkoidem u koni?

Roma Buczkowska, Bartłomiej Obrochta, Konrad Górski, Bernard Turek

z Zakładu Chirurgii Dużych Zwierząt Katedry Chorób Dużych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Equine sarcoidosis or equine sarcoid – what is the difference?

Buczkowska R., Obrochta B., Górski K., Turek B., Division of Surgery, Department of Large Animal Diseases with Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Science – SGGW

This article presents a description of two different diseases such as equine sarcoid and equine sarcoidosis. Equine sarcoid is one of the most common skin tumors and generally the most common neoplasia diagnosed in equids as well. In contrast, equine sarcoidosis is a complex and multisystemic disease, with relatively infrequent occurrence. Both of these pathological conditions have a different etiology, clinical symptoms and treatment. However, similarity of both diseases names causes interchangeable their using, what is a serious mistake and a cause of confusion. This is disturbing, especially if appeared in veterinarian textbooks or scientific papers. The aim of this article was to remind our colleagues the nature and principles of both disorders to avoid further misinterpretations and mistakes.

Keywords: horse, sarcoid, sarcoidosis, differential diagnosis.

Choroby skóry stanowią poważny problem, często w znacznym stopniu ograniczający możliwość użytkowania koni. Z tego powodu duże znaczenie ma dogłębne zrozumienie tego problemu, prawidłowa diagnostyka oraz odpowiednio dobrane leczenie. W artykule tym zostanie poruszony temat dwóch całkowicie odrębnych jednostek chorobowych, które bardzo często są ze sobą mylone, zarówno przez właścicieli koni, jak lekarzy weterynarii. Problem stanowi częste zamienne używanie nazw obu chorób. Co gorsza, nieprawidłowe nazewnictwo spotkać można także w fachowej literaturze, takiej jak książki weterynaryjne czy artykuły w czasopiśmie. O ile w książkach jest to najczęściej skutkiem nieprawidłowego tłumaczenia, o tyle błędy w publikacjach naukowych są bardziej niepokojące. Celem tego artykułu jest uzmysłowienie różnic między obydwoma chorobami i tym samym podkreślenie niewłaściwości stosowania zamiennie nazw sarkoidoza koni oraz sarkoidy.

Sarkoidoza koni

Sarkoidoza jest złożoną chorobą układową, występującą stosunkowo rzadko. Nazwa wywodzi się od choroby występującej pod tą samą nazwą u ludzi, a opisywanej również jako choroba Besniera-Boecka-Schau-manna. Jest to choroba układowa o nieznanym etiologii i objawach odpowiadających tym, które spotyka się u koni (1). Sarkoidoza koni znana jest także pod innymi nazwami, takimi jak: idiopatyczna choroba ziarniniakowa koni, uogólniona choroba ziarniniakowa koni, układowa choroba ziarniniakowa koni, choroba histiocytarna koni czy histiocytytarne

zapalenie skóry u koni. Jednostka ta charakteryzuje się występowaniem złuszczonego zapalenia skóry z towarzyszącą znaczną utratą masy ciała lub przyjmuje postać guzkowatych zmian skórnych charakterystycznych dla zapalenia ziarniniakowego. Zmiany ziarniniakowe mogą obejmować także inne narządy, wśród których najczęściej lokalizują się w obrębie płuc (2, 3, 4).

Etiologia

Etiologia sarkoidozy zarówno u ludzi, jak koni jest wciąż niejasna. Podobnie jak w przypadku ludzi, u źródeł pojawienia się zmian ziarniniakowych leżą słabo poznane zaburzenia odpowiedzi immunologicznej organizmu. Wśród możliwych przyczyn ich powstawania wymienia się zarówno odpowiedź na czynniki bakteryjne, grzybicze, jak i wirusowe. Najbardziej prawdopodobnymi czynnikami bakteryjnymi mogą być zakażenia *Mycobacterium* spp., *Corynebacterium pseudotuberculosis* i *Borrelia burgdorferi*, zaś grzybiczymi – *Cryptococcus neoformans* oraz *Coccidioides immitis* (2, 4). Większość z nich pojawia się w wynikach badań wykonywanych u ludzi, ale nie da się ich bezpośrednio odnieść do sytuacji występującej u koni. Przeprowadzono również badania mające na celu ocenę występowania materiału genetycznego herpeswirusów końskich, w tym EHV-1 (Equine herpesvirus 1) oraz EHV-2 (Equine herpesvirus 2) u koni ze zdiagnozowaną chorobą. Do tego celu wykorzystano metodę PCR, która jednak nie wykazała śladów materiału genetycznego tych wirusów w próbkach pochodzących od koni z sarkoidozą (5). Innym opisywanym czynnikiem, który prawdopodobnie może być związany z pojawieniem się sarkoidozy u koni, jest kontakt lub spożycie wyki (*Vicia villosa*), lecz nie w każdym odnotowanym przypadku choroby sytuacja taka miała miejsce (6).

Objawy kliniczne

Zasadniczo literatura podaje dwie, wcześniej wymienione, formy sarkoidozy. Pierwsza przebiega ze złuszczonego zapaleniem skóry oraz łysieniem o różnym stopniu nasilenia, zaś druga z guzkowatym zapaleniem skóry, które może dotyczyć także innych narządów. Według prof. Marianne Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan z Utrechtu, znanego autorytetu w dziedzinie dermatologii, formy te mają podobny przebieg: w przypadku złuszczonego zapalenia na skórze mogą się pojawiać także grudki ziarniniakowe, zaś formie grudkowej często towarzyszy łupieżowe zapalenie skóry z powstającymi strupami (2, 3).

Spiegel i wsp. (4) są zdania, że pierwsza postać pojawia się częściej. Występuje ona z objawami ogniskowego lub wielogniskowego złuszczonego zapalenia

obserwowanego głównie w początkowym okresie lub uogólnionego rozległego złuszczenia wraz z powstawaniem zmian strupiastych, którym towarzyszy zmienne stopień łysienia w miarę postępu choroby. Zmiany takie najczęściej lokują się na dystalnym odcinku kończyn i głowie zwierzęcia. Ponadto zaproponowali oni wyróżnienie trzeciej formy choroby – charakteryzującej się hiperkeratocytycznymi oraz zeskorupałymi wyłysieniami występującymi głównie na kończynach, u osobników, które nie wykazują innych objawów układowych (4).

Sarkoidoza może przyjmować trzy postacie kliniczne, ze względu na różne rozmieszczenie zmian na ciele zwierzęcia: uogólnioną (ryc. 1, 2), częściowo uogólnioną i miejscową.

Formy uogólniona lub częściowo uogólniona mogą rozwijać się z występowaniem grudek ziarniniakowych w takich narządach, jak skóra, płuca, węzły chłonne oraz układ pokarmowy. Rzadziej choroba obejmuje wątrobę, śledzionę, nerki, układ kostny, serce, gruczoły nadnerczowe, tarczycę, trzustkę lub układ nerwowy. Natomiast sarkoidoza miejscowa wyrażona jest w postaci miejscowych zmian skórnych lokalizujących się głównie w obrębie dalszego odcinka kończyn. Zmiany te posiadają zazwyczaj zróżnicowany charakter, ale najczęściej są to ogniskowe, wielogniskowe lub uogólnione łuszczące się obszary (2, 3, 4).

W większości przypadków pojawiają się również inne, niezwiązane ze skórą objawy kliniczne, takie jak: utrzymująca się, lekko podwyższona temperatura ciała, nietolerancja wysiłkowa, łagodna duszność i wiążący się z tym wzrost liczby oddechów, utrata masy ciała, zmniejszony apetyt, obwodowa limfadenopatia, biegunka, żółtaczka, obrzęk narządów wewnętrznych lub kulawizna (2, 3, 4).

Diagnostyka różnicowa

Sarkoidozę u koni należy różnicować z następującymi chorobami: dermatofitozą, dermatofilozą, pęcherzycą liściastą, rumieniem wielopostaciowym, toczniem rumieniowatym układowym, zatruciami arsenem, jodem, aluminium, krzemem oraz wyką (4, 6).

Leczenie

Terapią, która przynosi najlepsze rezultaty, jest ogólne podawanie steroidowych leków przeciwzapalnych. Zaleca się stosowanie prednizolonu w początkowej dawce 1–2 mg/kg m.c. raz na dobę, *p.o.*, a następnie w zmniejszonej do 0,2–1 mg/kg m.c. raz na dobę, *p.o.*, przez kilka tygodni lub dłużej. Zamiennie można wykorzystać także deksametazon w dawce 0,04–0,08 mg/kg m.c., *i.m.*, raz dziennie przez okres 7–14 dni, a następnie kontynuować terapię, podając prednizolon w małej dawce. Glikokortykosteroidy powinno podawać się w godzinach od 7 do 9 rano, aby nie zaburzyć dobowego endogennego rytmu kortyzonu. Nie zaleca się leczenia miejscowego. Rokowanie w przypadku postaci uogólnionej, jak i częściowo uogólnionej jest niepomyślne, w przypadkach zmian miejscowych prognozy są dobre, jednak zwierzęta często wymagają długotrwałej terapii lekami steroidowymi (2, 3).



Ryc. 1. Uogólniona sarkoidoza skórna (zamieszczono dzięki uprzejmości prof. M. Sloet-Tijdschrift voor Diergeneeskunde)



Ryc. 2. Zmiany na skórze części twarzowej głowy i szyi u konia z uogólnioną sarkoidozą skórą (zamieszczono dzięki uprzejmości prof. M. Sloet-Tijdschrift voor Diergeneeskunde)

Sarkoidy koniowatych

Sarkoidy są lokalnie inwazyjnymi, fibroblastycznymi zmianami nowotworowymi skóry, które nie dają przerzutów i bardzo rzadko ulegają spontanicznej regresji. W przeciwieństwie do sarkoidozy to jedne z najpowszechniej występujących guzów skóry u koni. Są również najczęściej diagnozowanymi zmianami o charakterze nowotworowym, szacuje się, że stanowią nawet do 67% diagnozowanych przypadków. Choroba dotyka wszystkie rasy koni, osły, muły czy zebry na całym świecie (7).

Etiologia

Etiologia sarkoidów u koniowatych jest wciąż nie do końca poznana i stanowi przedmiot wielu badań. Większość autorów podaje, że wirusy brodawczaka bydła (BPV) typu 1 i 2 są przyczynowo związane z rozwojem i patogenezą sarkoidów rodziny koniowatych, co stanowi o jedynym znanym, międzygatunkowym zakażeniu wirusem brodawczaka. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że DNA wirusa brodawczaka bydłowego występował w prawie 100% przebadanych

guzów sarkoidalnych (8). Większość z nich wskazuje na przewagę DNA BPV-1 w porównaniu z DNA BPV-2. Ponadto dalsze prace doprowadziły do wykrycia obecności DNA BPV-1 u much pozyskanych w pobliżu koniowatych z sarkoidami, co sugeruje, że muchy mogą być wektorem odpowiedzialnym za przenoszenie wirusa (8). Uznaje się, że latentne zakażenie BPV jest konieczne, ale samo nie powoduje powstania choroby. Dopiero w przypadku genetycznie podatnych osobników dochodzi do transformacji nowotworowej. Potwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy wysokim mianem wirusa a stopniem agresywności zmian (9). Derek C. Knottenbelt (10) jest zdania, że rola wirusów brodawczaka jest niepewna, ale bardzo duża część sarkoidów ma materiał genetyczny identyczny lub bardzo podobny do występującego w niektórych wirusach brodawczaków.

Objawy kliniczne

Istnieje wiele typów sarkoidów wyróżnionych na podstawie ogólnego wyglądu i cech klinicznych (11, 12).

- **Sarkoidy płaskie** – występują głównie w obrębie głowy (okolice chrap, oczu, uszu), szyi, a także pachwin. Charakteryzują je miejscowe wyłysienie z łagodnym łuszczeniem się naskórka. Są to chropowate zmiany, zwykle przypominające strupy. Mogą podlegać transformacji do form o wyższym stopniu agresywności.
- **Sarkoidy brodawkowate** – występują przede wszystkim w okolicach głowy, pachwin oraz zewnętrznych narządów płciowych. Są to suche, liszajowate, zrogowaciałe zmiany, charakteryzujące się brakiem owłosienia, którym towarzyszy zgrubienie naskórka. Swoim wyglądem przypominają brodawki. W większości przypadków cechują się powolnym wzrostem, lecz tak samo jak w przypadku zmian płaskich mogą podlegać transformacji (ryc. 3).



Ryc. 3.
Sarkoid
brodawkowaty
powieki górnej



Ryc. 4.
Sarkoid włóknisty/
fibroblastyczny
po przysrodkowej
stronie podudzia

- **Sarkoidy guzowate** – najczęściej występują w okolicach powiek i kończyn miednicznych. Są to zmiany zbite lokalizujące się pod skórą, wyczuwalne jako uwypuklenia skóry. Czasami na ich powierzchni pojawiają się zmiany wrzodziejące. W zależności od połączenia z okolicznymi tkankami klasyfikuje się je na kilka podtypów (A1, A2, B1, B2).
- **Sarkoidy włókniste/fibroblastyczne** – pojawiają się głównie na podbrzuszu, szyi, klatce piersiowej oraz kończynach. Są to rogowaciejące, uszypułowane twory, charakteryzujące się szybkim rozwojem oraz miejscową infiltracją. Często ulegają one owrzodzeniu, stanowiąc wrota dla wtórnych zakażeń (ryc. 4).
- **Sarkoidy złośliwe** – jest to niezwykle rzadki typ sarkoidów; występują podskórnice. Są to agresywne, inwazyjne guzy, które szybko się rozwijają i mogą rozprzestrzeniać się wzdłuż powięzi i naczyń krwionośnych.
- **Sarkoidy mieszane** – mogą obejmować dowolne lub wszystkie wyżej wymienione typy i często stają się coraz bardziej agresywne w miarę transformacji fibroblastycznej.

Leczenie

Dostępne metody leczenia sarkoidów są bardzo zróżnicowane (8, 13).

- **Konwencjonalne wycięcie** – często trudne do wykonania, daje odsetek powodzeń rzędu 30–50%, przy czym większość guzów powraca w ciągu kolejnych 6 miesięcy. Nawracające guzy są często agresywne i odrastają szybciej niż początkowy nowotwór. W przypadku nawrotów zaleca się, aby zmiany ogniskowe na linii szwów były usuwane, gdy są jeszcze małe.
- **Laser CO₂** – jest instrumentem chirurgicznym, który tnie tkankę miękką z minimalnym krwawieniem śródoperacyjnym i powoduje mniejszy obrzęk oraz ból pooperacyjny, dodatkowo energia lasera jest absorbowana przez tkanki w odległości 0,2 mm od krawędzi rany, co skutkuje destrukcją komórek nowotworowych na tym obszarze i pozwala na osiągnięcie większego marginesu w porównaniu z ostrzem tradycyjnego skalpela.
- **Krioterapia** – polega na zastosowaniu ciekłego azotu (temperatura -196°C), za pomocą rozpylacza lub sondy, w celu zniszczenia komórek nowotworowych poprzez tworzenie się lodu wewnątrzkomórkowego, w następstwie czego dochodzi do rozerwania błon komórkowych.
- **Hipertermia** – urządzenie do hipertermii o częstotliwości radiowej utrzymuje się w tkance nowotworowej i ogrzewa ją do 50°C przez 30 sekund. Komórki nowotworowe są preferencyjnie niszczone, ponieważ posiadają zdeorganizowaną i zwartą strukturę naczyniową, co powoduje trudności w rozpraszaniu ciepła.
- **Teleterapia** – jest to wysokoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie nanoszone w odległości 80–100 cm od guza za pomocą akceleratora liniowego lub bomby kobaltowej, co wymaga wielu zabiegów w znieczuleniu ogólnym.

- **Radioterapia (brachyterapia)** – małe, zamknięte, radioaktywne źródła promieniowania są wszczepiane do guza lub umieszczane na nim, aby umożliwić dostarczenie wysokich dawek promieniowania. Do tego celu wykorzystuje się iryd-192 i jod-125 (brachyterapia śródmiąższowa) oraz stront-90.
- **Chemioterapia** – jest powszechnie stosowana w leczeniu sarkoidów koniowatych. Wśród stosowanych substancji wymienia się cisplatynę, karboplatinę oraz mitomycynę. Najczęściej wykorzystywaną jest cisplatyna, jest ona związkiem platyny, który hamuje syntezę DNA poprzez bezpośrednie wiązanie z łańcuchami DNA. Dostępne są dwa sposoby leczenia: przeskórne wstrzyknięcie płynnej cisplatyny oraz wszczepienie biodegradowalnych implantów w formie kulek.
- **Elektrochemioterapia cisplatiną (ECT)** – jest nową terapią sarkoidów, która wykorzystuje elektryczne impulsy pola w celu zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej, a tym samym zwiększenia dostarczania cisplatyny do guza. Ma zastosowanie głównie w terapii zmian w okolicy powiek. Jej skuteczność ocenia się na 92–99%, co wraz z brachyterapią i zastosowaniem terapii łączonych czyni ją w chwili obecnej złotym standardem w leczeniu sarkoidów.
- **Chemioterapia miejscowa** – 5-fluorouracyl (5-FU) jest miejscowym lekiem chemoterapeutycznym, który hamuje syntezę DNA. AW3 oraz 4 LUDES to kompleksowe kremy do chemioterapii zawierające 5% fluorouracylu, metale ciężkie i tiouracyl. Są to środki żrące, które aplikowane są w różnych stężeniach i powodują stan zapalny i martwicę tkanki sarkoidalnej bez uszkodzenia skóry zdrowej.
- **Immunoterapia** – jest metodą leczenia sarkoidów koniowatych, która polega na miejscowej stymulacji immunologicznej. Najczęściej stosowanym immunomodulatorem jest atenuowany szczep *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette–Guerin (BCG). Ma zastosowanie głównie do sarkoidów zlokalizowanych w okolicy powiek.
- **Miejscowo działające modulatory immunologiczne: XXTERRA5 i Sarc-off6.** Preparaty te są ziołowymi, złożonymi kremami, które zawierają sanguinarię (roślina z rodziny makowatych) i chlorek cynku. Mają one stymulować miejscową odpowiedź immunologiczną, aby aktywować niszczenie komórek nowotworowych.
- **Acyklowir** – lek przeciwwirusowy, który był z powodzeniem stosowany w leczeniu zmian skórnych wywołanych przez opryszczkę u ludzi. Stosuje się krem zawierający 5% acyklowiru, nakładany na zmianę raz dziennie przez 2 miesiące.
- **Szczepionki terapeutyczne** – składają się z chimerycznych cząstek wirusopodobnych, które powodują regresję guza u około połowy leczonych zwierząt i stymulują układ odpornościowy gospodarza do niszczenia komórek nowotworowych.

Rokowanie w przypadkach sarkoidów u koni jest zależne od rodzaju zmian, stopnia agresywności oraz lokalizacji i ich rozległości. W większości przypadków jest ono dobre, jeśli leczenie zostało podjęte szybko po identyfikacji guza oraz dobrano odpowiednią metodę leczenia.

Podsumowanie

Choroby skóry u koni to temat wciąż wymagający poświęcenia wiele czasu i uwagi badaczy. Niestety jak dotąd etiologia wielu z nich jest nieznana, a dostępne metody leczenia – nieskuteczne. Sarkoidy to najpowszechniej występujące guzy skóry, z którymi przychodzi się zmierzyć właścicielom koni, jak i lekarzom weterynarii. Z kolei sarkoidoza koni jest chorobą rzadko występującą lub słabo diagnozowaną, mogącą obejmować nie tylko skórę, ale także inne narządy, takie jak: płuca, węzły chłonne, układ pokarmowy, wątroba, śledziona, nerki, układ kostny, serce, gruczoły nadnerczowe, tarczyca, trzustka czy układ nerwowy.

Duże podobieństwo nazw obu jednostek oraz słabo rozpowszechniona wiedza o sarkoidozie koni powodują szereg pomyłek, z jakimi się spotykamy. Najczęściej problem dotyczy błędnego nazywania sarkoidów – sarkoidozą. Powyższe krótkie opisy etiologii, objawów, a także leczenia sarkoidozy oraz sarkoidów ukazują szereg istotnych różnic w przebiegu obu chorób. Obrazuje to, jak istotnym błędem jest zamienne używanie nazw obu tych chorób i jakie może ono nieść za sobą konsekwencje. Jedynymi wspólnymi mianownikami dla sarkoidów i sarkoidozy są nie do końca jasna etiologia oraz częściowo lokalizacja zmian chorobowych.

Szczególną uwagę należy zwrócić na nieprawidłowości pojawiające się w literaturze fachowej. Sytuacja ta jest powielana w wielu książkach weterynaryjnych czy innego rodzaju piśmiennictwie, co ma duży wpływ na utrwalenie tego jakże istotnego błędu w świadomości wielu lekarzy weterynarii.

Piśmiennictwo

1. Stannard A.A.: Generalized granulomatous disease. W: Robinson N.E. (edit.): *Current therapy in equine medicine*. 2nd ed., Saunders, Philadelphia 1987, 645–646.
2. Sloet van Oldruitenborgh–Oosterbaan M.M., Grinwis G.C.M.: Equine sarcoidosis. *Vet. Clin. Equine*, 2013, 29, 615–627.
3. Sloet van Oldruitenborgh–Oosterbaan M.M., Grinwis G.C.M.: Equine sarcoidosis: clinical signs, diagnosis, treatment and outcome of 22 cases. *Vet. Dermatol.* 2013, 24, 218–e48.
4. Spiegel I.B., White S.D., Foley J.E., Drazenovich N.L., Ihrke P.J., Af-folter V.K.: A retrospective study of cutaneous equine sarcoidosis and its potential infectious aetiological agents. *Vet. Dermatol.* 2006, 17, 51–62.
5. White S.D., Foley J.E., Spiegel I.B., Ihrke P.J.: Lack of detectable equine herpesviruses 1 and 2 in paraffin-embedded specimens of equine sarcoidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, 23, 623–625.
6. Axon J.E., Robinson P., Lucas J.: Generalised granulomatous disease in a horse. *Aust. Vet. J.* 2004, Jan.–Feb., 82, 48–51.
7. Wobeser B.K., Davies J.L., Hill J.E., Jackson M.L., Kidney B.A., Mayer M.N., Townsend H.G.G., Allen A.L.: Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. *Can. Vet. J.* 2010, 51, 1103–1108.
8. Taylor S., Halderson G.: A review of equine sarcoid. *Equine Vet. Educ.* 2013, 25 (4), 210–216.
9. Staiger E.A., Tseng C.T., Miller D., Cassano J.M., Nasir L., Garrick D., Brooks S.A., Antczak D.F.: Host genetic influence on papilloma virus-induced tumors in the horse. *Int. J. Cancer* 2016, 139, 784–792.
10. Knottenbelt D.C.: *Proceedings of the 10th International Congress of World Equine Veterinary Association*, 2008, Moscow, Russia.
11. Knottenbelt D.C., Walker J.A.: Topical treatment of the equine sarcoid. *Equine Vet. Educ.* 1994, 6, 72–75.
12. Goodrich L., Gerber H., Marti E., Antczak D.F.: Equine sarcoids. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1998, 14, 607–623.
13. Elce Y.A., Green E.M.: *Equine sarcoids*. The Ohio State University Veterinary Continuing Education.

Lek. wet. Bartłomiej Obrochta, e-mail: bartek.obrochta@gmail.com