

Caseous lymphadenitis in sheep and goats

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Caseous lymphadenitis (CLA) is a chronic, suppurative disease of sheep and goats, caused by *Corynebacterium pseudotuberculosis*, which is worldwide distributed. Infection of small ruminants with *C. pseudotuberculosis* results in the formation of cutaneous or visceral pyogranulomatous lesions. The cutaneous form of CLA is characterized by the development of caseopurulent abscesses in superficial lymph nodes or within the subcutaneous tissue. The visceral form is characterized by the abscesses formation in the internal lymph nodes, liver, kidneys or mammary gland and less frequently in heart muscle, brain, spinal cord, testes, uterus and joints. *C. pseudotuberculosis* infection of humans has also been reported on several occasions. Control of the CLA by vaccination confers significant protection against infection. There is not an effective antimicrobial treatment for CLA. Therefore vaccination and improved management can help to reduce the impact of CLA on the sheep or goats flock.

Keywords: caseous lymphadenitis, sheep, goat.

Serowaciejące zapalenie węzłów chłonnych owiec i kóz

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

W oparciu o obowiązujące w Polsce ustawodawstwo na terenie kraju obowiązuje wykaz chorób zakaźnych zwierząt podlegających obowiązkowi zwalczania oraz obowiązkowi rejestracji (1). Wśród 5 chorób zakaźnych owiec i kóz podlegających obowiązkowi rejestracji, a mianowicie: zakaźnej bezmleczności u owiec i kóz (contagious agalactia), choroby maedi-visna (maedi-visna disease), gruźlakowości płuc u owiec i kóz (ovine pulmonary adenomatosis), wirusowego zapalenia stawów i mózgu kóz (caprine arthritis/encephalitis – CAE), znajduje się serowaciejące zapalenie węzłów chłonnych (caseous lymphadenitis – CLA).

Serowaciejące zapalenie węzłów chłonnych (gruźlica rzekoma) jest przewlekłą

wysoce zakaźną chorobą owiec i kóz wywołaną przez *Corynebacterium pseudotuberculosis*, która charakteryzuje się powstawaniem ropni w skórze, węzłach chłonnych powierzchownych i głębokich oraz w narządach wewnętrznych (2, 3). Choroba wywołuje duże straty ekonomiczne spowodowane koniecznością wybrakowania chorych zwierząt, spadkiem ilości i jakości wełny, jakości skór pochodzących od chorych sztuk, obniżeniem mleczności i eliminacją ze spożycia tusz chorych zwierząt. Tylko stada wolne od tej choroby mogą być przeznaczane do hodowli i rozrodu. *Corynebacterium pseudotuberculosis* jest chorobotwórczy, oprócz owiec i kóz, dla wielbłądów, bawołów, dzikich przeżuwaczy, koni, małą, świń i ptaków (4). U ludzi

rzadko wywołuje miejscowe zapalenie węzłów i naczyń chłonnych (5, 6).

Epidemiologia

Zakażenia wywołane przez *C. pseudotuberculosis* występują u owiec i kóz w Europie, Australii, obydwu Amerykach, Nowej Zelandii, Afryce i na Środkowym Wschodzie (7, 8, 9). Pierwsze przypadki serowaciejącego zapalenia naczyń chłonnych, z których wyizolowano *C. pseudotuberculosis*, opisano w 1930 r. u muflonów. Często w dużych hodowlach owiec choroba ma charakter endemiczny. Wtedy nawet do 30% pogłowa zwierząt choruje, co jest spowodowane z jednej strony trudnościami w wykryciu wszystkich sztuk zakażonych będących siewcami zarazka, z drugiej strony ze zdolnością przeżycia zarazka przez wiele miesięcy w środowisku zanieczyszczonym ropą chorych zwierząt. W zachodnich stanach USA chorobę zdiagnozowano u 42,5% dorosłych owiec poddanych ubojowi. W Kanadzie w prowincji Quebec choroba występowała u 21–36% wybrakowanych owiec w 2003 r. (10, 11). W Polsce w 1997 r. choroba występowała w 13% stad hodowlanych u 7% zwierząt.

Etiologia

Corynebacterium pseudotuberculosis jest nieruchomą, pleomorficzną, Gram-dodatnią pałeczką (0,5–0,6 × 1,0–3,0 μm). W preparatach mikroskopowych tworzy układ podobny do „liter alfabetu chińskiego”, podczas gdy w preparatach z hodowli występuje wyłącznie w postaci ziarniaków. Jest on fakultatywnym śródkomórkowym pasożytem, który namnaża się w makrofagach. Biotyp 1, pozbawiony zdolności redukcji azotanów, jest patogenny dla owiec i kóz, natomiast biotyp 2, posiadający tę zdolność atakuje konie. Wyizolowano jednak od bydła i od koni szczepki *C. pseudotuberculosis* nieredukujące azotanów (12, 13).

Zarazek dobrze rośnie w 37°C w warunkach tlenowych i beztlenowych. Wzrost *C. pseudotuberculosis* na podłożach sztucznych jest obfitszy po wzbogaceniu podłoża w surowiec lub pełną krew. Na podłożu z krwią po 48–72 godz. inkubacji pojawia się wąska strefa β hemolizy. Za chorobotwórczość zarazka odpowiada egzotoksyna, którą jest fosfolipaza D (PLD) oraz kwas mykoloowy (14, 15). Fosfolipaza D obniża aktywność składników dopełniacza, a tym samym chroni zarazek przed opsonizacją, zaburza taksję neutrofilów, osłabia efektywność fagocytozy w początkowym okresie zakażenia, uszkadza komórki śródbłonnków, dzięki czemu umożliwia szerzenie się zarazka z miejsca zakażenia do regionalnych węzłów

chłonnych i narządów wewnętrznych (16). Natomiast kwas mykoloowy obecny w ścianie komórki *C. pseudotuberculosis* ma właściwości cytotoksyczne, hamuje fagocytozę zarazka, a tym samym umożliwia rozwój przewlekłego zakażenia, pomimo odpowiedzi immunologicznej. Warunkuje on też przeżywalność zarazka w środowisku zewnętrznym (17). Analiza elektroforegramów w żelu w pulsowym polu elektrycznym (PFGE) 36 izolatów *C. pseudotuberculosis* pochodzących od owiec i 6 od kóz Australii, Kanady, Szkocji, Holandii i Irlandii Północnej wykazała istnienie w obrębie badanych szczepów 4 odrębnych pulsotypów o dużej homogenności (18).

Źródła i drogi zakażenia

Źródłem zakażenia są chore zwierzęta, ropa, kał, pomieszczenia dla zwierząt, gleba i pasza zanieczyszczone przez *C. pseudotuberculosis*. Ropa może zawierać od 10⁶ do 5 × 10⁷ bakterii/g (19). Zarazki mogą przeżyć w glebie, sianie i wełnie przez wiele miesięcy. Często do stad choroba jest zawleczona przez klinicznie zdrowych nosicieli *C. pseudotuberculosis*, podczas wypasów na pastwiskach zanieczyszczonych przez ten zarazek, a także za pośrednictwem sprzętów używanych do strzyży (20). Ważną drogą zakażenia są bezpośrednie kontakty zwierząt zdrowych z chorymi, np. podczas transportów, krycia, wypasów.

W warunkach naturalnych najczęstszymi wrotami zakażenia jest skóra, przy czym zakażenie ułatwiają mechaniczne uszkodzenia skóry podczas strzyży i rany pokastracyjne. U noworodków wrotami zakażenia może być pępowina zanieczyszczona wydzieliną z ropni skórnych lub ropni płuc (21, 22). Zwierzęta zakażają się też przez przewód pokarmowy za pośrednictwem karmy zanieczyszczonej przez *C. pseudotuberculosis*. Jama ustna odgrywa mniejszą rolę jako wrota zakażenia u owiec niż u kóz. Wskazuje na to znacznie mniejsza ilość zmian chorobowych na głowie i szyi owiec niż u kóz.

Mniejsze znaczenie przypisywano układowi oddechowemu jako wrotom zakażenia. Na tę drogę wnikania zarazka wskazują u owiec zakażonych na drodze naturalnej zmiany w płucach, a także pojawienie się rozsianych ropni w płucach po zakażeniu dotchawicowym hodowlą bulionową *C. pseudotuberculosis* (11). Badania epidemiologiczne w stadach owiec hodowlanych w Australii wykazały jednak, że głównym źródłem zakażenia były zwierzęta ze zmianami w płucach, ponieważ zakażenie szerzyło się drogą aerozolonową (22, 23). Zmiany w płucach mogą też być następstwem zakażenia ogólnego organizmu, przy czym wrotami zakażenia nie

musi być układ oddechowy. Na przykład przy dożylnym zakażeniu jagniąt *C. pseudotuberculosis* większość zmian lokalizuje się w płucach i węzłach chłonnych klatki piersiowej (24). Co więcej, w zakażeniach podskórnych *C. pseudotuberculosis* pojawiają się liczne ogniska zakażenia w okolicach ciała odległych od wrót zakażenia, w tym w płucach i śródpiersiowych węzłach chłonnych (25). Przeważa pogląd, że za występowanie zmian chorobowych w płucach odpowiada raczej hematogenne lub limfogenne szerzenie się zakażenia w organizmie (17).

Patogeneza

W patogenezie serowaciejącego zapalenia naczyń chłonnych istotne znaczenie odgrywa zdolność *C. pseudotuberculosis* do namazania się wewnątrz fagocytów, transmisja zarazka przez fagocyty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych i wapnienie ognisk ropnych. W miejscu zakażenia już po kilku godzinach pojawia się naciek komórkowy, w którym w pierwszych kilkunastu godzinach dominują neutrofile, a po około 3 dniach makrofagi (26). Zarazek za pośrednictwem fagocytów drogą naczyń limfatycznych jest transportowany do okolicznych węzłów chłonnych. Rozsiew zarazka może też odbywać się drogą naczyń krwionośnych (27, 28). W warstwie korowej węzłów chłonnych początkowo tworzą się drobne ropnie. Po około 6 dniach zwiększa się zarówno ich liczba, jak i rozmiary. Z ropni zarazek za pośrednictwem krwi lub chłonki może kolonizować kolejne węzły chłonne, a także narządy wewnętrzne, w których tworzą się ropnie. Ropnie mogą występować w płucach, wątrobie i nerkach. Najczęściej zmiany w płucach występują jako otorbione ropnie, chociaż niekiedy mają postać rozległego odoskrzelowego zapalenia płuc z tendencją do tworzenia włóknikowych zrostów opłucnowych, z osierdziem i przeponą. Zmianom w płucach może towarzyszyć zropienie śródpiersiowych i oskrzelowych węzłów chłonnych. Choroba nabiera przewlekłego charakteru. *Corynebacterium pseudotuberculosis* przez kilka lat nie traci żywotności w ropniach. Ropnie zawierają skupiska bakterii, uszkodzone komórki węzła chłonnego i duże ilości eozynofili. W miarę upływu czasu zaczynają dominować monocyty i makrofagi. Ropnie ulegają otorbieniu, rozmiękają i w ich wnętrzu pojawiają się ogniska zwapnienia. Na przekroju ropnia widać koncentrycznie ułożone warstwy: część centralną wypełnioną ropą, warstwę martwych komórek, naciek neutrofilów i włóknistą torebkę, dzięki czemu przekrój ropnia przypomina powierzchnię przekrojonej cebuli

(onion ring). Spotykane niekiedy u owiec zapalenie ropne gruczołu mlekowego jest następstwem zakażenia z nadwymienionych węzłów chłonnych (29).

Objawy kliniczne

Czynnikami ryzyka są uszkodzenia mechaniczne skóry i błon śluzowych jamy ustnej, zagęszczenie zwierząt (w owczarniach, podczas wypasów), rasa, wiek i zapylenie powietrza (29). Serowaciejące zapalenie naczyń chłonnych jest chorobą przewlekłą, którą cechują nawroty. Choroba przebiega w dwóch postaciach – skórnej i narządowej. Owce są bardziej podatne na zachorowanie na postać narządową, podczas gdy kozy na postać skórą. Objawy kliniczne częściej występują u starszych zwierząt. Postępujący spadek masy ciała, przy braku innych objawów, wskazuje na postać narządową choroby (30). W postaci skórnej zropiałe węzły chłonne powoli powiększają się lecz są niebolesne przy ucisku (31). Ropnie początkowo są umiejscowione za uszami, w dolnej części żuchwy i karku, następnie na bokach ciała, po wewnętrznej stronie kończyn tylnych. Ta postać choroby może dotyczyć do 40% owiec i około 70% kóz w stadzie. Natomiast w postaci narządowej (trzewnej) ropnie występują w węzłach chłonnych jam ciała oraz w narządach wewnętrznych. Zakażenie może przebiegać na początku przy braku objawów klinicznych, albo może wystąpić wysoka gorączka, utrata apetytu, niedokrwistość oraz odczyn zapalny w miejscu zakażenia. Powiększające się ropnie pękają i wypływa z nich gęsta zabarwiona zielonkawo ropa. U hodowlanych owiec i kóz powierzchowne ropnie występują głównie w okolicy głowy, szyi i okolicy przedłopatkowej, co może mieć związek z zakażeniem tych partii ciała przez karmę, żłoby, ogrodzenia i środowisko zanieczyszczone przez *C. pseudotuberculosis*.

Postać narządowa choroby ma cięższy przebieg u owiec niż u kóz, szczególnie gdy ropnie występują w płucach i śródpiersiowych węzłach chłonnych. Wtedy występuje tzw. zespół chudej owcy (thin ewe syndrome) polegający na postępującym chudnięciu, pomimo dobrego żywienia. Rzadziej rozwija się odoskrzelowe zapalenie płuc, powstają otorbione ropnie w płucach i śródpiersiu, występuje zapalenie stawów, ronienia, ropnie w tarczycy i ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, nerkach, stawach, mięśniu sercowym i mosznie, powodujące przejściową niepłodność tryków. Zropiałe powiększone węzły chłonne śródpiersiowe, uciskając na przełyk utrudniają połykanie i przeżuwanie, co prowadzi do chudnięcia zwierzęcia. Rozwija się też albo ostre ropne zapalenie gruczołu mlekowego lub w gruczole mlekowym tworzą się ropnie (27).

Zmiany anatomopatologiczne

Patognomiczną zmianą jest obecność ropni wypełnionych niekiedy gęstą ropą zabarwioną na białe, żółte lub zielonkawo. U kóz treść ropni zwykle jest gęsta i ciągliwa. Ropnie na skutek mineralizacji mają u owiec na przekroju koncentryczne warstwy oddzielone przez wysięk, przez co na przekroju mają wygląd przekrojonej cebuli. W trzewnej postaci choroby ropnie występują w zaatakowanych narządach wewnętrznych: płucach i śródpiersiu, stawach, tarczycy, ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, gruczole mlekowej, nerkach i mosznie. Ropnie w płucach, nerkach, wątrobie i mosznie są z reguły otorbione (17, 31).

Rozpoznanie

W oparciu o ocenę sytuacji epizootycznej, objawy kliniczne i zmiany sekcyjne jest możliwe rozpoznanie serowaciejącego zapalenia węzłów chłonnych. W postaci skórnej ropnie usytuowane są w skórze w okolicy uszu, pod żuchwą, na szyi, bokach klatki piersiowej i w okolicy łopatk. Konsystencja ropni jest różna, od twardych do miękkich, przy czym ropnie mogą być otorbione. Ropa jest gęsta, barwy białej, zielono-żółtej lub zielonkawej, o nieprzyjemnym zapachu.

W rozpoznaniu choroby jest pomocna izolacja *C. pseudotuberculosis* z treści węzłów chłonnych, oraz testy serologiczne: test aglutynacji (32), zahamowania hemaglutynacji, immunodufuzji, ELISA, immunoblotting (33, 34), zwłaszcza gdy jeszcze nie rozwinęły się objawy skórne. Zarazek rzadko izoluje się z treści przedłożądków i narządów wewnętrznych płodów (35). Jakkolwiek izolacja *C. pseudotuberculosis* z ropni stanowi „złoty standard” w diagnostyce serowaciejącego zapalenia węzłów chłonnych, to jest ona utrudniona, a punkcja ropni stwarza możliwość transmisji zakażenia. W czasie punkcji może dojść do zanieczyszczenia skóry i sierści oraz środowiska ropą zawierającą *C. pseudotuberculosis*. Ponadto przy dłuższej trwającej chorobie punkcję utrudnia złóknienie ropni, zaś ropnie wypełnia niewielka ilość ropy z zarazkami. Przy niewielkiej liczbie zarazka w próbce dobre usługi w diagnostyce odaje test PCR (36). Większość testów serologicznych stosowanych w diagnostyce serowaciejącego zapalenia węzłów chłonnych opiera się na wykrywaniu obecności przeciwciał dla fosfolipazy D (PLD). Umożliwiają one wykrycie zwierząt chorych oraz bezobjawowych nosicieli zarazka. Do starszych metod diagnostycznych należy test wykrywania antytoksyny *C. pseudotuberculosis* na myszach, świnkach morskich i królikach (37, 38) oraz wykonywany *in*

vitro test AHL, w którym wykorzystuje się hamujące działanie antytoksyny PLD na β -lizynę gronkowców (39). W teście ELISA najlepsze efekty uzyskano z antygenem PLD wyprodukowanym metodami inżynierii genetycznej (40, 41). Przy czułości testu, wynoszącej 86,3%, jego swoistość wynosi 82%. Natomiast w teście sandwich ELISA z użyciem oczyszczonej egzotoksyny z supernatantu hodowli *C. pseudotuberculosis*, czułość testu u owiec wynosi $79 \pm 5\%$, a swoistość $99 \pm 1\%$. Przydatny w ocenie stanu odporności komórkowej, zwłaszcza u kóz, jest test ELISA z użyciem bydłowego INF- γ (42). Dodatni wynik testów serologicznych może świadczyć o aktywnym procesie chorobowym. U owiec z reguły miano przeciwciał jest niższe niż u kóz. Wyniki fałszywie ujemne odczytów serologicznych uzyskuje się u zwierząt z otorbionymi ropniami oraz u zwierząt charłacznych.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić ropne zapalenie węzłów spowodowane przez *Arcanobacter pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida*, rzadziej przez *Fusobacterium necrophorum*. Ropnie moszny może wywołać *A. pyogenes*, *Histophilus* spp., *Brucella ovis*. Wychudzenie zwierząt ma miejsce w chorobie maedi/visna, w zapaleniu stawów i mózgu, chorobie Johnego i silnych inwazjach pasożytniczych.

Postępowanie

Brak skutecznych metod leczenia. Antybiotyki są nieskuteczne, ponieważ nie penetrują otorbionych ropni. Zapobieganie chorobie obejmuje izolację chorych zwierząt lub ich wybrakowanie, chirurgiczne postępowanie z ropniami (przecinięcie ropni i odkażanie 7% roztworem jodiny), zakaz wprowadzania do stad zdrowych zwierząt podejrzanych o chorobę i chorych zwierząt, kontrolę zdrowotności tryków, odkażanie narzędzi używanych do zabiegów krwawych, odkażanie pomieszczeń oraz szczepienie.

Szczepionki oparte o zabite formaliną pełne komórki *C. pseudotuberculosis* redukowały możliwość zakażenia u o około 60% szczepionych owiec, a także chroniły przed upadkami i podostrym przebiegiem choroby. Miano przeciwciał utrzymywało się przez 3–4 miesiące po szczepieniu. Szczepionki te nie zapobiegały tworzeniu się ropni (43). Dzięki nowej generacji szczepionek zawierających toksoid fosfolipazy D (PLD) *C. pseudotuberculosis* oraz szczepionkom kombinowanym opartym o toksoid PLD, zabite komórki *C. pseudotuberculosis* oraz toksoid *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* D uzyskano dodatkowo zmniejszenie zmian skórnych i w narządach wewnętrznych (44,

45). Szczepionka zawierająca szczep *Roxinus C. pseudotuberculosis* pozbawiony właściwości produkowania PLD oraz szczepionka oparta o szczep *Toxminus C. pseudotuberculosis* produkujący pozbawioną toksyczności PLD, cechują się dobrym działaniem ochronnym (46, 47). Jednak miano poszczepienne przeciwiał w klasie IgG jest niskie i szczepionki nie stymulują produkcji IFN- γ . Nowe perspektywy stwarzają badania nad szczepionką DNA (48) oraz nad opracowaniem szczepionki zawierającej immunologicznie dominujące antygeny *C. pseudotuberculosis* (49, 50).

Szczepionki cechują się dużym działaniem ochronnym, ale nie zapobiegają nowym zakażeniom i szerzeniu się zarazka w organizmie poza wrota zakażenia. Większość tych szczepionek nie jest licencjonowana w krajach Unii Europejskiej. Zaletą szczepionek jest brak u szczepionych zwierząt ropni w płucach, przez co zostaje wyeliminowana ważna droga transmisji choroby (25).

Z reguły szczepi się jagnięta w wieku około 3 mies., to znaczy wtedy, gdy zanika odporność bierna przekazana z siałą. Odporność przekazaną za pośrednictwem siary można wzmocnić, szczepiąc ciężarne owce na miesiąc przed terminem wykotu. U jagniąt i kózłat oraz u zwierząt dorosłych ale uprzednio nieszczepionych, stosuje się dwukrotne podanie szczepionki w odstępie 4 tyg., powtarzając szczepienia corocznie, lepiej co 4-6 mies., zwłaszcza w przypadku dużej ekspozycji zwierząt na zakażenie. Poszczepienne objawy niepożądane występują częściej u kóz niż u owiec. Dobre wyniki u owiec i kóz uzyskuje się też z autoszczepionkami.

Pismienictwo

- Ustawa z 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt. DzU z 20 kwietnia 2004 r. poz. 625.
- Fontaine M.C., Baird G.J.: Caseous lymphadenitis. *Small Ruminant Res.* 2008, **76**, 42-48.
- Baird G.: Current perspectives on caseous lymphadenitis. *In Practice* 2003, **25**, 62-68.
- Miers K.C., Ley W.B.: Corynebacterium pseudotuberculosis infection in the horse: study of 117 clinical cases and consideration of etiopathogenesis. *J. Amer. Vet. Med. Assist.* 1980, **177**, 250-253.
- Peel M.M., Palmer G.G., Stacpoole A.M., Kerr T.G.: Human lymphadenitis due to Corynebacterium pseudotuberculosis: report of ten cases from Australia and review. *Clin. Infect. Dis.* 1997, **24**, 185-191.
- Join-Lambert O.F., Ouache M., Canioni D., Beretti J.L., Blanche S., Berche P., Kayal S.: Corynebacterium pseudotuberculosis necrotizing lymphadenitis in a twelve-year-old patient. *Pediatric Infect. Dis. J.* 2006, **5**, 848-851.
- Robins R.: Focus on caseous lymphadenitis. *State Vet. J.* 1991, **1**, 7-10.
- Paton M.W., Walker S.B., Rose I.R., Watt G.F.: Prevalence of caseous lymphadenitis and usage of caseous lymphadenitis vaccines in sheep flocks. *Aust. Vet. J.* 2003, **81**, 91-95.
- Binns S.H., Bailey M., Green L.E.: Postal survey of ovine caseous lymphadenitis in the United Kingdom between 1990 and 1999. *Vet. Rec.* 2002, **150**, 263-268.
- Shpigel N.Y., Elad D., Yeruham I., Winkler M., Saran A.: An outbreak of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in an Israeli dairy herd. *Vet. Rec.* 1993, **133**, 89-94.
- Stoops S.G., Renshaw H.W., Thilsted J.P.: Ovine caseous lymphadenitis: disease prevalence, lesion distribution, and thoracic manifestations in a population of mature culled sheep from western United States. *Amer. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 557-561.
- Yeruham I., Elad D., Van Ham M., Shpigel N.Y., Perl S.: Corynebacterium pseudotuberculosis infection in Israeli cattle: clinical and epidemiological studies. *Vet. Rec.* 1997, **140**, 423-42.
- Connor K.M., Quirie M.M., Baird G., Donachie W.: Characterization of United Kingdom isolates of Corynebacterium pseudotuberculosis using pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 2000, **38**, 2633-2637.
- Barksdale L., Linder R., Sulea I. T., Pollice M.: Phospholipase D activity of Corynebacterium pseudotuberculosis (Corynebacterium ovis) and Corynebacterium ulcerans, a distinctive marker within the genus Corynebacterium. *J. Clin. Microbiol.* 1981, **13**, 335-343.
- Berheimer A.W., Linder R., Avigad L.S.: Stepwise degradation of membrane sphingomyelin by corynebacterial phospholipases. *Infect. Immun.* 1980, **29**, 123-13.
- McKean S. C., Davies J. K., Moore R.J.: Expression of phospholipase D, the major virulence factor of Corynebacterium pseudotuberculosis, is regulated by multiple environmental factors and plays a role in macrophage death. *Microbiology* 2007, **153**, 2203-2211.
- Baird G.J., Fontaine M.C.: Corynebacterium pseudotuberculosis and its role in ovine caseous lymphadenitis. *J. Comp. Path.* 2007, **137**, 179-210.
- Connor K.M., Fontaine M.C., Rudge K., Baird G.J., Donachie W.: Molecular genotyping of multinational ovine and caprine Corynebacterium pseudotuberculosis isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Small Ruminant Res.* 2008, **76**, 42-48.
- Brown C.C., Olander H.J.: Caseous lymphadenitis of goats and sheep: a review. *Vet. Bull.* 1987, **57**, 1-12.
- Ayers J.L.: Caseous lymphadenitis in goats and sheep: a review of diagnosis, pathogenesis, and immunity. *J. Amer. Vet. Med. Assist.* 1997, **171**, 1251-1254.
- Paton M.W., Mercy A.R., Sutherland S.S., Ellis T.M.: The influence of shearing and age on the incidence of caseous lymphadenitis in Australian sheep flocks. *Acta Vet. Scand.* 1988, **84**, 101-103.
- Paton M., Rose I., Hart R., Sutherland S., Mercy A., Ellis T.: Post-shearing management affects the seroincidence of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in sheep flocks. *Prev. Vet. Med.* 1996, **26**, 275-284.
- Williamson L.H.: Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Vet. Clin. N. Amer.: Food Anim. Pract.* 2001, **7**, 359-371.
- Brogden K.A., Cutlip R.C., Lehmkuhl H.D.: Experimental Corynebacterium pseudotuberculosis infection in lambs. *Amer. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 1532-1534.
- Fontaine M.C., Baird G., Connor K.M., Rudge K., Sales J., Donachie W.: Vaccination confers significant protection of sheep against infection with a virulent United Kingdom strain of Corynebacterium pseudotuberculosis. *Vaccine* 2006, **24**, 5986-5996.
- Williamson L.H.: Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Vet. Clin. N. Amer.: Food Anim. Pract.* 2001, **7**, 359-371.
- Pepin M., Paton M., Hodgson A.L.: Pathogenesis and epidemiology of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in sheep. *Curr. Top. Vet. Res.* 1994, **1**, 63-82.
- Pepin M., Pittet J.C., Olivier M., Gohin I.: Cellular composition of Corynebacterium pseudotuberculosis pyogranulomas in sheep. *J. Leukoc. Biol.* 1994, **56**, 666-670.
- Ayers J.L.: Caseous lymphadenitis in goats and sheep: a review of diagnosis, pathogenesis, and immunity. *J. Amer. Vet. Med. Assist.* 1997, **171**, 1251-1254.
- Baird G.J., Fontaine M.C.: Corynebacterium pseudotuberculosis and its role in ovine caseous lymphadenitis. *J. Comp. Path.* 2007, **137**, 179-210.
- Stoops S.G., Renshaw H.W., Thilsted J.P.: Ovine caseous lymphadenitis: disease prevalence, lesion distribution, and thoracic manifestations in a population of mature culled sheep from western United States. *Amer. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 557-561.
- Husband A.J., Watson D.L.: Immunological events in the popliteal lymph node of sheep following injection of live or killed Corynebacterium ovis into an afferent popliteal lymphatic duct. *Res. Vet. Sci.* 1997, **22**, 105-112.
- Burrell D.H.: A simplified double immunodiffusion technique for detection of Corynebacterium ovis antitoxin. *Res. Vet. Sci.* 1980, **28**, 234-237.
- Schreuder B.E., Ter Laak E.A., Dercksen D.P.: Eradication of caseous lymphadenitis in sheep with the help of a newly developed ELISA technique. *Vet. Rec.* 1994, **135**, 174-176.
- Dennis S.M., Bamford V.W.: The role of Corynebacteria in perinatal lamb mortality. *Vet. Rec.* 1966, **79**, 105-108.
- Cetinkaya B., Karahan M., Atil E., Kalin R., De Baere T., Vanechoutte M.: Identification of Corynebacterium pseudotuberculosis isolates from sheep and goats by PCR. *Vet. Microbiol.* 2002, **88**, 75-83.
- Mitchell C.A., Walker R.V.L.: Preisz-Nocard disease. Study of a small outbreak occurring among horses. *Can. J. Comp. Med.* 1944, **8**, 3-10.
- Zaki M.M.: Relation between the toxigenicity and pyogenicity of Corynebacterium ovis in experimentally infected mice. *Res. Vet. Sci.* 1976, **2**, 197-200.
- Burrell D.H.: A haemolysis inhibition test for detection of antibody to Corynebacterium ovis exotoxin. *Res. Vet. Sci.* 1980, **28**, 190-194.
- Menzies P.I., Muckle C.A., Hwang Y.T., Songer J.G.: Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay using an Escherichia coli recombinant phospholipase D antigen for the diagnosis of Corynebacterium pseudotuberculosis infection. *Small Ruminant Res.* 1994, **13**, 193-198.
- Dercksen D.P., Ter Laak E.A., Schreuder B.E.: Eradication programme for caseous lymphadenitis in goats in The Netherlands. *Vet. Rec.* 1996, **138**, 237-241.
- Menzies P.I., Hwang Y. T., Prescott J.E.: Comparison of an interferon-gamma to a phospholipase D enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in experimentally infected goats. *Vet. Microbiol.* 2004, **100**, 129-137.
- Cameron C.M., Minnaar J.L., Engelbrecht M.M., Purdom M.R.: Immune response of merino sheep to inactivated Corynebacterium pseudotuberculosis vaccine. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 1972, **39**, 11-24.
- Fontaine M.C., Baird G., Connor K.M., Rudge K., Sales J., Donachie W.: Vaccination confers significant protection of sheep against infection with a virulent United Kingdom strain of Corynebacterium pseudotuberculosis. *Vaccine* 2006, **24**, 5986-5996.
- Piontkowski M.D., Shivers D.W.: Evaluation of a commercially available vaccine against Corynebacterium pseudotuberculosis for use in sheep. *J. Amer. Vet. Med. Ass* 1998, **212** 1765-1768.
- Eggleton D.G., Middleton H.D., Doidge C.V., Minty D.W.: Immunisation against ovine caseous lymphadenitis: comparison of Corynebacterium pseudotuberculosis vaccines with and without bacterial cells. *Aust. Vet. J.* 1991, **68**, 317-319.
- Eggleton D.G., Haynes J.A., Middleton H.D., Cox J.C.: Immunisation against ovine caseous lymphadenitis: correlation between Corynebacterium pseudotuberculosis toxoid contents and protective efficacy in combined clostridial-corynebacterial vaccines. *Aust. Vet. J.* 1991, **68** 322-325.
- De Rose R., Tennent J., McWaters P., Chaplin P.J., Wood P.R., Kimpton W., Cahill R., Scheerlinck J. P.: Efficacy of DNA vaccination by different routes of immunisation in sheep. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2002, **90**, 55-63.
- Muckle C.A., Menzies P.I., Li Y., Hwang Y.T., van Wesenbeeck M.: Analysis of the immunodominant antigens of Corynebacterium pseudotuberculosis. *Vet. Microbiol.* 1992, **30** 47-58.
- Meusen E.N.T., Brandon M.R.: The use of antibody secreting cell probes to reveal tissue restricted immune responses during infection. *Eur. J. Immunol.* 2006, **24**, 469-475.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, Katedra Epizootiologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin