

Alabama rot – choroba z Alabamy

Zdzisław Gliński, **Krzysztof Kostró**

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Alabama rot

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

This article aims at the presentation of an emerging disease in dogs. Alabama rot or idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy (CRGV) was first described in USA, in greyhounds, in 1988. Soon it has been found to hit a wide range of breeds. In Europe, most cases are reported in UK. Dogs presented fatal symptoms, usually starting with skin sores or ulcers on legs, paws and faces followed by kidney failure, vomiting and increased fatigue two to seven days later. Mortality is high. It is not known what is the causative agent and how CRGV can be prevented. The question remains as to whether this is an emerging disease or the one that was previously present but unrecognized.

Keywords: Alabama rot, CRGV, etiology, dogs.

Mogłoby się wydawać, że obecnie w czasach rozwiniętych metod diagnostyki mikrobiologicznej, wirusologicznej, immunochemicznej, a zwłaszcza wysublimowanych technik diagnostyki molekularnej, genomiki i proteomiki, ustalenie etiologii choroby nie powinno nastręczać żadnych trudności. Dla większości chorób zakaźnych udało się bowiem ustalić etiologię, przyczyny ich pojawienia się oraz mechanizmy szerzenia się w populacji zwierząt i ludzi. Często ze względu na złożone mechanizmy ich transmisję poznano dopiero po pewnym czasie. Jednak szybko ustalono etiologię takich nowych chorób, jak choroby ze Schmallenbergu u bydła (1, 2), choroby Zika u ludzi (3), zakażenia przez wirus Cache u przeżuwaczy (4) czy zakażenia koronawirusem MERS-CoV u ludzi (5). Ostatnio pojawiły się jednak choroby, których etiologii nie udało się ustalić pomimo poznania patogenez, opisu objawów klinicznych i zmian anatomopatologicznych. Do chorób o dotychczas nieustalonej etiologii należy Alabama rot (choroba z Alabamy, wyniszczająca choroba z Alabamy), rzadka i niezwykle groźna choroba psów kończąca się w niemal 70–80% przypadków śmiercią zwierzęcia (6, 7).

Już sama nazwa choroby budzi pewne kontrowersje, ponieważ nawet w przybliżeniu nie oddaje jej charakteru. „Alabama rot” można tłumaczyć zarówno jako „gnicie” lub „martwicę z Alabamy”, jak i „wyniszczenie”. Bardziej odpowiednia jest chyba nazwa „wyniszczająca choroba z Alabamy” lub odzwierciedlająca charakter zaburzeń chorobowych nazwa: samoistne zwyrodnienie naczyń krwionośnych skóry i włosniczek kłębuszków nerkowych lub waskulopatia skóry i kłębuszków nerkowych (idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy – CRGV; 8).

Epidemiologia

Chorobę wyniszczającą z Alabamy (CRGV) po raz pierwszy zdiagnozowano w USA w 1988 r. u chartów. Uważano, że jest chorobą samoistną, w przebiegu której zmiany dotyczą skóry, rzadziej nerek, oraz że choroba atakuje tylko tę rasę psów (6). Wysunięto też pogląd, obecnie negowany, odnośnie do decydującej roli, jaką może odgrywać predyspozycja genetyczna w zachorowaniu, ale rozważano też możliwość złożonej etiologii choroby (9). Okazało się jednak, że CRGV nie jest powiązana z jedną rasą, wiekiem czy płcią psów. Obecnie większość chorych zwierząt to cocker spaniele, spaniele angielskie, ale chorują też border collie oraz labradory i retrievery, a w Niemczech dogi niemieckie (9) i charty (10).

Do maja 2017 r. w Wielkiej Brytanii w 102 przypadkach z pewnością zdiagnozowano CRGV, u 35 psów podejrzewano chorobę, przy czym pierwsze zachorowania wystąpiły tam w 2002 r. Z reguły psy chorowały w okresie zimowo-wiosennym (8). Lekarze weterynarii w Wielkiej Brytanii coraz częściej uwalniają właścicieli psów na „nową podobną do zarazy chorobę niszczącą ciało żywych psów” (plague-like disease which eats the flesh of dogs alive).

Etiologia

Istnieje wiele poglądów odnośnie do przyczyn choroby z Alabamy, często krańcowo rozbieżnych. Od poglądu, że choroba ma charakter idiopatyczny lub podłoże genetyczne, albo że istnieje związek pomiędzy jej występowaniem i warunkami środowiskowymi, do szukania jej przyczyn wśród czynników zakaźnych. Żaden z tych poglądów nie jest na tyle udokumentowany, ażeby mógł być uznany za prawdziwy. Wszystkie wysuwane hipotezy odnośnie do etiologii choroby z Alabamy muszą bowiem uwzględnić dwa fakty istotne dla patogenez choroby: mikroangiopatię zakrzepową (thrombotic microangiopathy) naczyń krwionośnych skóry oraz u pewnego odsetka chorych zwierząt uszkodzenie włosniczek kłębuszków nerkowych. Niektórzy badacze doszukują się przy tym dużych analogii CRGV z zespołem hemolityczno-mocznicowym u człowieka.

Uważano, że w etiologii choroby z Alabamy ważną rolę odgrywają toksyny bakteryjne, zwłaszcza produkowane przez toksynotwórcze weroksydacyjne szczepy *Escherichia coli*. U człowieka szczepy *E. coli* i *Shigella dysenteriae* produkujące toksynę Shiga (11) wywołują zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), który cechuje waskulopatia drobnych naczyń krwionośnych czego następstwem są zmiany skórne i uszkodzenia, często nieodwracalne, nerek. Choroba rozpoczyna się od wodnistej, przechodzącej w krwawą, biegunki, a następnie dołącza się trombocytopenia, hemoliza i azotemia

(11). Natomiast u psów z HUS zmiany chorobowe ograniczają się wyłącznie do nerek i brak jest uszkodzenia skóry (12, 13). Toksyna Shiga nie występuje w nerkach padłych psów, a geny kodujące tę toksynę nie są obecne w kale chorych zwierząt (13). Występują jednak zasadnicze różnice pomiędzy HUS i chorobą z Alabamy psów. U wszystkich psów z chorobą z Alabamy stwierdza się zmiany skórne, a u około 40% brak ostrego uszkodzenia nerek (14). W żadnym przypadku nie zidentyfikowano obecności toksyny Shiga w nerkach padłych psów i genów wirulencji (eaeA, stx 1, LT1 and ST 2), co świadczy, że izolaty *E. coli* z kału psów chorych na chorobę z Alabamy nie są enteropatogenne, werotoksynogenne lub enterotoksynogenne (8). Godny uwagi jest fakt, że choroba z Alabamy w odróżnieniu od HUS cechuje się sezonowym występowaniem. W efekcie HUS i chorobę z Alabamy uważa się za dwie odrębne choroby psów.

Odrzucono też udział w etiologii tej choroby *Aeromonas hydrophila*, izolowanych ze skóry szczepów *Staphylococcus aureus*, paciorkowców β -hemolitycznych, *Pseudomonas aeruginosa* i *Corynebacterium* spp. Posiewy krwi chorych psów w kierunku bakterii tlenowych i beztlenowych wypadły negatywnie. Nie stwierdzono także obecności kompleksów immunologicznych w naczyniach krwionośnych. Badania w kierunku złożeń IgG, IgM, IgA, składników C3 i C1q, dopełniacza oraz lekkich łańcuchów i lekkich łańcuchów λ wypadły negatywnie (6, 14), co pozwala wykluczyć rolę mechanizmów autoimmunologicznych w etiologii choroby z Alabamy (15, 16). Udział cirkowirusa też jest wątpliwy, ponieważ w testach PCR i FISH nie zidentyfikowano materiału genetycznego wirusa. Ale mogło być zbyt mało kopii wirusa lub chorobę może wywoływać jakiś bliżej nieznaną wirus (17). Nadal otwarty jest udział zastru, zwłaszcza ołowiem, kadmem, oraz toksyn naturalnych jako przyczyny choroby. Chociaż w próbkach tkanek dwu psów poziom ołowiu, kadmu i arsenu był poniżej wartości uznanych za normę, to ze względu na małą liczbę próbek nie można jednoznacznie wykluczyć udziału tych metali w etiologii choroby (8).

Objawy

Okres wylegania choroby nie jest znany. Przyczyną objawów klinicznych i zmian anatomopatologicznych jest zwyrodnienie naczyń krwionośnych skóry i włóścizek kłębuszków nerkowych oraz mikroangiopatia zatorowa nerek. Objawy pojawiają się nagle pod postacią drobnych obrzęków, ognisk zaczerwienienia, nadżerek i owrzodzeń skóry o średnicy 0,5–5 cm, usytuowanych najczęściej na tylnych kończynach poniżej kolan, rzadziej na kończynach przednich poniżej łokci. Częstsze zajęcie procesem chorobowym tylnych kończyn może mieć związek z obecnością większej ilości drobnych naczyń krwionośnych, co sprzyja tworzeniu się zakrzepów w naczyniach o małej średnicy. W miarę upływu czasu zmiany skórne szybko się pogłębiają i mogą także wystąpić na skórze twarzy, brzuchu oraz na języku, śluzówce jamy ustnej lub mogą nawet obejmować całą powierzchnię ciała. Zmiany w jamie ustnej mają charakter płytkich nadżerek lub owrzodzeń. Zmiany na skórze nie są bolesne przy palpacji, zaś usytuowane na palcach są przyczyną kulawizny. Na początku

choroby psy gorączkują (39,8°C; 39,4–40, 1°C), natomiast hipotermię stwierdza się w późniejszych stadiach choroby (37,4°C; 36,0–37,7°C).

Badanie 30 chorych psów wykazało, że zmiany skórne występowały u wszystkich psów, anoreksja i wymioty u 20, osłabienie u 19, hipotermia u 19, kulawizna u 10, żółtaczka u 6, gorączka u 6, biegunka u 6, wybroczyny na błonach śluzowych u 4, hematochezja u jednego psa, krwawienie z nosa u jednego psa, poliuria/polidypsja u jednego psa, zmiana behawioru i ataksja u jednego chorego psa. Częstość odchyień w parametrach krwi przedstawiała się następująco: niedokrwistość występowała u 7/28 psów, trombocytopenia u 15/26, podwyższony poziom mocznika w surowicy krwi u 28/30, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy u 26/30, hiperbilirubinemia u 9/27, hypoalbuminemia u 10/27 psów. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 8 na 11 badanych chorych psów, a azotemię u 26 z 30 psów (8). U około 25% psów po 2–10 dniach występują objawy związane z chorobą nerek. Wymioty, brak łaknienia i żółtaczka pojawiają się u niektórych zwierząt w późniejszym okresie choroby. Od 5 do 20% psów powraca do zdrowia, lub występuje brak łaknienia, silne pragnienie i zmęczenie, czasem wymioty świadczące o ostrym uszkodzeniu nerek, które najczęściej prowadzi do śmierci zwierzęcia (8). U części chorych psów z CRGV występuje niedokrwistość, trombocytopenia, hypoalbuminemia, hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i mięśniowych we krwi, a w moczu hematuria, proteinuria, wzrost stężenia mocznika i azotemia (6, 8, 18). Hertzke i wsp. (14) stwierdzili u wszystkich 12 chartów z chorobą z Alabamy trombocytopenię, a u 7 z 12 psów poziom surowiczej kreatyniny wynosił >2,0 mg/10 ml i BUN >40 mg/10 ml.

Zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne

Zmiany skórne cechują się różnym nasileniem, od ograniczonych ognisk zaczerwienienia, powierzchownych nadżerek skóry i miejscowych ograniczonych obrzęków do w pełni ukształtowanych owrzodzeń z wysiękiem. Następnie często w miejscu owrzodzeń rozwija się martwica. Początkowo zmiany skórne wiązano błędnie z pogryzieniem, ukąszeniem owadów lub klasyfikowano jako miejscowe zapalenie skóry. Jednak dokładne obserwacje psów chorych podczas ich hospitalizacji, gdy pojawiały się nowe zmiany na skórze kończyn i w jamie ustnej, wykluczyły poprzednio sugerowane przyczyny tych zmian.

W badaniu histologicznym skóry stwierdzono zlokalizowane lub rozsiane owrzodzenia naskórka, z częstą martwicą skrzepową głębszych warstw skóry, mieszki włosowe ulegały redukcji, zanikały gruczoły łojowe, które często otaczał naciek neutrofilii, makrofagów i złoży uszkodzonych jader komórkowych. W większości przypadków głębsze warstwy skóry i tkanka podskórna uległy zgrubieniu na skutek rozrostu tkanki łącznej i powiększenia naczyń krwionośnych. Występowało włóknikowe zapalenie drobnych tętniczek skóry, zakrzepy i zatory (6, 19). Czasem identyfikowano wrzodziejaco-martwicze zmiany w skórze

warg, owrzodzenia i martwicę śluzówki jamy ustnej oraz zapalenie i zmiany w naczyniach krwionośnych podśluzówki.

W badaniu histopatologicznym nerek najważniejszą zmianą jest mikroangiopatia zakrzepowa, którą cechuje zapalenie i uszkodzenie śródbłonka naczyń krwionośnych prowadzące do powstawania mikrozakrzepów, a w rezultacie do trombocytopenii, mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej pociągającej za sobą zaburzenia czynności wielu narządów (15). W preparatach histologicznych z mikroskopu świetlnego stwierdzono martwicę skrzepową tętniczek kłębuszków nerkowych, zniekształcenie ścian naczyń przez kwasochłonne złoży o małej ilości zwyrodniałych neutrofilii i fragmentów erytrocytów. Często zakrzepy całkowicie zatykały naczynia. Czasem występowała martwica skrzepowa tętniczek międzyzrazikowych i tętniczek łukowatych. W zmienionych chorobowo nerkach nie stwierdzono obecności drobnoustrojów i pasożytów.

W preparatach z mikroskopu elektronowego rozdęte pętle naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych wypełniają erytrocyty, czasem również histocyty, rzadko stwierdzano obecność limfocytów. Komórki nabłonka kanalików nerkowych z reguły ulegają całkowitej destrukcji, a nieuszkodzone komórki są silnie powiększone. Komórki nabłonkowe wewnętrznej części torebki ciała nerkowego zawsze były uszkodzone (14).

Rozpoznanie i leczenie

Nie ma możliwości potwierdzenia choroby z Alabamy u żyjącego psa. Możliwe jest rozpoznanie choroby jedynie w oparciu o wynik badania histopatologicznego (19). Ponieważ nie jest znana ani etiologia choroby, ani drogi jej szerzenia się, nie opracowano metod jej zwalczania. Zaleca się dokładne mycie psów po spacerach, ale skuteczność tego postępowania jest wątpliwa. Ze względu na brak swoistego postępowania profilaktyczno-leczniczego stosuje się leczenie objawowe zmian skórnych i zaburzenia czynności nerek. Zalecana jest transfuzja krwi, leki obniżające ciśnienie krwi, analgetyki oraz odpowiednia dieta stosowana w chorobach nerek. Wystąpienie azotemii rokuje niepomyślnie.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić leptospirozę, sepsę, układowe choroby zakaźne, uszkodzenia prowadzące do zapalenia naczyń kłębuszków nerkowych oraz niedokrwistość hemolityczną na tle autoimmunologicznym (20).

Piśmiennictwo

- Hoffmann B., Scheuch M., Hoper D., Jungblut R., Holsteg M., Schirmer H.: Novel orthobunyavirus in cattle, Europe 2011. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1803.111905>.
- Śmietanka K., Ziętek-Barszcz A., Miechowicz B., Polak M.P.: Wirus Schmallenberg – nowe zagrożenie dla bydła w Europie. *Med. Weter.* 2012, **68**, 139–142.
- Dick G.W.: Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1952, **46**, 521–534.
- Edwards J.E.: Cache Valley virus. *Vet. Clin. North Amer. Food Anim. Pract.* 1994, **10**, 515–524.
- Zaki A.M., Boehemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D.M.E., Foucher R.A.M.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012, **367**, 1814–1820.
- Carpenter J.L., Anelman N.C., Anelman N.C., Moore F.M., King N.W. jr.: Idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy of greyhounds. *Vet. Pathol.* 1988, **25**, 401–407.
- Anonymous: Increased need to find the cause of Alabama rot. *Vet. Rec.* 180 (20), <http://dx.doi.org/10.1136/vr.j2362>.
- Holm L.P., Hawkins I., Robin C., Newton R.J., Jepson R., Stanzani G., McMahon L.A., Pesavento P., Carr T., Cogan T., Couto C.G., Cianciolo R., Walker D.J.: Cutaneous and renal glomerular vasculopathy as a cause of acute kidney injury in dogs in the UK. <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/early/2015/03/13/vr.102892>
- Rotermund A., Peters M., Hewicker-Trautwein M., Nolte I.: Cutaneous and renal glomerular vasculopathy in a great Dane resembling „Alabama rot” of greyhounds. *Vet. Rec.* 2002, **151**, 510–512.
- Hendricks A.: Akute ulzerative dermatitis bei einem Greyhound. *Proceedings 46th Annual Congr. Small Anim. Vet. Ass. Dusseldorf, Germany.* 2000, 62–63.
- Salvadori M., Bertoni E.: Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J. Nephrol.* 2013, **2**, 56–76.
- Holloway S., Senior D., Roth L., Tisher C.C.: Hemolytic uremic syndrome in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1993, **7**, 220–227.
- Dell’Orco M., Bertazzolo W., Pagliaro L., Roccabianca P., Comazzi S.: Hemolytic-uremic syndrome in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2005, **34**, 264–269.
- Hertzke D.M., Cowan L.A., Schoning P., Fenwick B.W.: Glomerular ultrastructural lesions of idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy of greyhounds. *Vet. Pathol.* 1995, **32**, 451–459.
- Norris M., Mescia F., Remuzzi G.: STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nature Rev. Nephrol.* 2012, **8**, 622–633.
- Walker D., Holm L., Hawkins I., Cianciolo R.: Suspected idiopathic cutaneous glomerular vasculopathy in dogs. *Vet. Rec.* 2014, **174**, 124–128.
- Li L., McGraw S., Zhu K., Leutenegger C.M., Marks S.L., Kubiski S., Gaffney P., Dela Cruz F.N. Jr., Wang C., Delwart E., Pesavento P.A.: Circovirus in tissues of dogs with vasculitis and hemorrhage. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, **19**, 534–541.
- Cowan L.A., Hertzke D.M., Fenwick B.W., Andreasen C.B.: Clinical and clinicopathologic abnormalities in greyhounds with cutaneous and renal glomerular vasculopathy: 18 cases (1992–1994). *J. A. Vet. Med. Assoc.* 1997, **210**, 789–793.
- Walker D., Holm L., Jepson R., Pelligand L.: Diagnosing CRGV in dogs with skin lesions. *Vet. Rec.* 2016 Jan 16;178(3):74. doi: 10.1136
- Birnbaum N., Barr S.C., Center S.A., Schermerhorn T., Randolph, J.F., Simpson, K.W.: Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *J. Small Anim. Pract.* 1988, **39**, 231–236.

Prof. zw. dr hab. mgr Zdzisław Gliński, e-mail: zgliński@o2.pl