

dr n. wet. Agnieszka Lachowicz-Wolak<sup>\*,\*\*</sup>

\* Gabinet weterynaryjny „Iatros” w Trzebnicy

\*\* Zakład Chorób Zakaźnych Zwierząt i Administracji Weterynaryjnej Katedry Epizootologii z Kliniką Ptaków i Zwierząt Egzotycznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

# Brodawczyca jamy ustnej psów jako wyzwanie terapeutyczne w obliczu braku uniwersalnej terapii

Canine oral papillomatosis as a therapeutic challenge

## Streszczenie

Artykuł przeglądowy dotyczy brodawczycy jamy ustnej psów, wywołanej przez psi papillomawirus (CPV). Choroba ta najczęściej występuje u młodych osobników, a objawia się rozrostowymi, kalafiorowatymi lub nitkowatymi zmianami w obrębie jamy ustnej. Choć w większości przypadków ustępuje samoistnie, w niektórych wymaga leczenia – niestety, nie ma obecnie jednej, skutecznej i uniwersalnej metody terapeutycznej. Dostępne opcje obejmują m.in.: immunomodulację, antybiotykoterapię, leczenie chirurgiczne z ewentualnym zastosowaniem mitomycyny C, szczepienia, w tym autoszczepionki, a w wyjątkowo trudnych przypadkach również radioterapię. Dobór metody powinien być indywidualnie dopasowany do pacjenta i stopnia zaawansowania zmian. W artykule omówiono również znaczenie wspomagania odporności, bioasekuracji oraz aktualny stan wiedzy na temat profilaktyki i diagnostyki.

## Słowa kluczowe

CPV, azytromycyna, mitomycyna C, radioterapia, szczepionka

## Abstract

The paper presents current information on infection with canine papillomavirus (CPV). The disease mostly affects young animals and results in cauliflower-like or filamentous proliferative changes in the oral cavity. Although in most cases the disease resolves spontaneously, in some cases it still requires therapy. Unfortunately currently a single efficient and universal treatment method, is unavailable. Different therapeutic methods are used, including: immunomodulation, antibiotic therapy, surgical removal of changes with or without using mitomycin C, vaccination or the use of an auto-vaccine and, in difficult cases, radiation therapy. The method selection should be chosen individually according to the patient's profile and the advancement of changes. The paper discusses also the significance of supporting the immune system, biosecurity and current state of knowledge of prophylaxis and diagnostics.

## Keywords

CPV, azithromycin, mitomycin C, radiation therapy, vaccine

Brodawczyca jamy ustnej, wywołana przez psi papillomawirus, występuje głównie u młodych psów i objawia się charakterystycznymi zmianami rozrostowymi o kalafiorowatej lub nitkowatej formie, które pojawiają się na tkankach miękkich jamy ustnej. Choroba zazwyczaj mija samoistnie, nie wymagając leczenia. Jednak w niektórych przypadkach jest ono konieczne – niestety, nie istnieje idealna metoda leczenia tej choroby.

## Etiopatogeneza

Papillomawirusy (PVs, ang. *papillomaviruses*) to wirusy nieposiadające otoczki, które jako materiał genetyczny zawierają DNA o podwójnej nici. W ich genomie znajdują się geny kodujące białka wczesne (E), odpowiedzialne za replikację, oraz geny kodujące białka późne (L), odpowiedzialne za tworzenie struktury wirionu (1-3).

Zakażenia psimi papillomawirusami (CPV, ang. *canine papillomavirus*) zwykle objawiają się w postaci brodawek jamy ustnej, brodawek skórnych lub wirusowych płytek barwnikowych (tab. 1). Brodawczyca jamy ustnej dotyczy głównie młodych psów, poniżej trzeciego roku życia, i zazwyczaj jest objawem zakażenia CPV1, 2, 6, choć istnieją doniesienia o innych typach, jak również o infekcjach mieszanych. Ciężkość choroby zależy od stanu układu odpornościowego gospodarza (1-10).

Chociaż PVs występują u wielu gatunków zwierząt, to wykazują ścisłą specyficzność gatunkową. Niemniej jednak zakażenie międzygatunkowe kotów wirusem brodawczaka bydłowego typu 14 (BPV14) z rodzaju *Deltapapillomavirus* może prowadzić do rozwoju

nowotworu z komórek mezenchymalnych, znanego jako sarkoid kotów. Nie wiadomo, jaki odsetek kotów rozwija sarkoid po zakażeniu BPV14. Psy są uważane za niepodatne na zakażenie typem *Deltapapillomavirus* (3, 11).

Częstość występowania zakażeń CPV różni się w zależności od regionu geograficznego oraz typu wirusa i waha się od kilku do kilkudziesięciu procent, jednak jest mniej systematycznie badana w porównaniu z ludzkim wirusem brodawczaka (HPV). Brakuje danych na temat rozpowszechnienia CPV u polskich psów. Większość zakażeń PV u psów i kotów przebiega bezobjawowo, a badania pokazują, że duży odsetek zarówno psów, jak i kotów jest zakażony PV, nie wykazując żadnych objawów klinicznych. Chociaż potrzebne są dalsze badania, wydaje się, że zwierzęta prawdopodobnie ulegają bezobjawowemu zakażeniu niektórymi typami PV we wczesnym wieku i pozostają zakażone przez całe życie (1-3, 12).

Do zakażenia dochodzi głównie przez kontakt bezpośredni, jednak kontakt pośredni również przyczynia się do przeniesienia wirusa. Zakażenie następuje, gdy mikrouraz umożliwia cząsteczce wirusa kontakt z komórkami warstwy podstawnej nabłonka. Wirus wnika do komórki i rozpoczyna ekspresję genów E, co pozwala na wytworzenie niewielkiej liczby kopii wirusa. W miarę jak komórki podstawne się dzielą, wirusowy materiał genetyczny również ulega replikacji w tej warstwie. Jednak zakażne cząsteczki wirusa są produkowane dopiero wtedy, gdy zainfekowana komórka podstawna ulega terminalnemu zróżnicowaniu. Początkowe zakażenie niektórymi typami

Rodzaj papillomawirusa	Przykładowe typy	Powiązane zmiany chorobowe
<i>Lambdapapillomavirus</i>	CPV1, 6	Wirusowe brodawczaki jamy ustnej i skóry
<i>Taupapillomavirus</i>	CPV2, 7	Wirusowe brodawczaki skóry
	CPV17	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej
<i>Chipapillomavirus</i>	CPV3, 4, 16	Wirusowe płytki skórne, rak płaskonabłonkowy skóry
<i>Omegapapillomavirus</i>	CPV26	Wirusowy brodawczak jamy ustnej, koinfekcja

Tab. 1. Zestawienie czterech rodzajów psich papillomawirusów oraz powiązanych z nimi zmian chorobowych. CPV – psi papillomavirus, SCC – rak płaskonabłonkowy (3)

*Lambdapapillomavirus* lub *Taupapillomavirus* może prowadzić do szybkiej replikacji wirusa i rozwoju brodawki wirusowej. Rozwój odpowiedzi immunologicznej zapobiega szybkiej replikacji i powoduje regresję zmiany, chociaż nie jest obecnie jasne, czy wirus PV zostaje całkowicie usunięty z organizmu, czy też pozostaje w komórkach podstawnych. Większość zakażeń prowadzi do minimalnej proliferacji komórek i pozostaje bezobjawowa. Niewielka liczba typów wirusa brodawczaka indukuje wyraźną proliferację zakażonych komórek nabłonkowych, prowadząc do powstania hiperplastycznej brodawki wirusowej. Przypadkowa integracja DNA wirusa brodawczaka z DNA komórki gospodarza może skutkować niekontrolowaną ekspresją białek wirusowych, co sprzyja rozwojowi zmiany nowotworowej (ryc. 1). Jednak u psów, w przeciwieństwie do ludzi, wirusy brodawczaka rzadko są przyczyną nowotworów, choć i takie reakcje są możliwe (2, 3).

### Odpowiedź organizmu

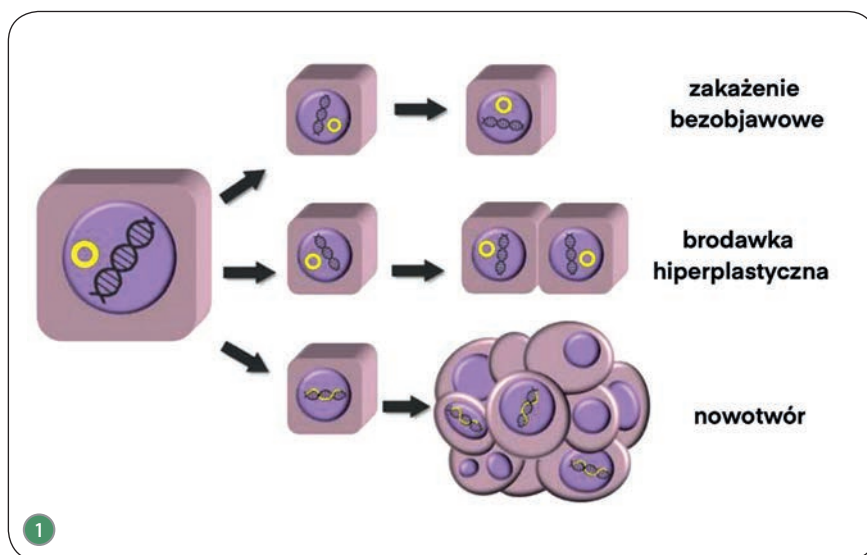
Przeciwciała skutecznie zapobiegają ponownemu zakażeniu tym samym typem PV. W przypadku ludzi stanowi to podstawę stosowania szczepionek chroniących przed typami wirusa wywołującymi nowotwory. Obecność przeciwciał nie prowadzi jednak do usunięcia już istniejącego zakażenia – u psów obserwowano jednocześnie obecność brodawek i bardzo wysokie miana przeciwciał przeciwko wirusowi, który je wywołał. Zwalczenie aktywnego zakażenia PV wymaga uruchomienia odpowiedzi komórkowej, której celem jest rozpoznanie i zniszczenie zakażonych komórek. To właśnie tego typu odpowiedź układu immunologicznego przy-

czynia się do samoistnego ustępowania brodawek wirusowych. Czas potrzebny do wytworzenia odpowiedzi komórkowej jest osobniczo zmienny, dlatego również czas ustępowania zmian wirusowych różni się między poszczególnymi psami (3).

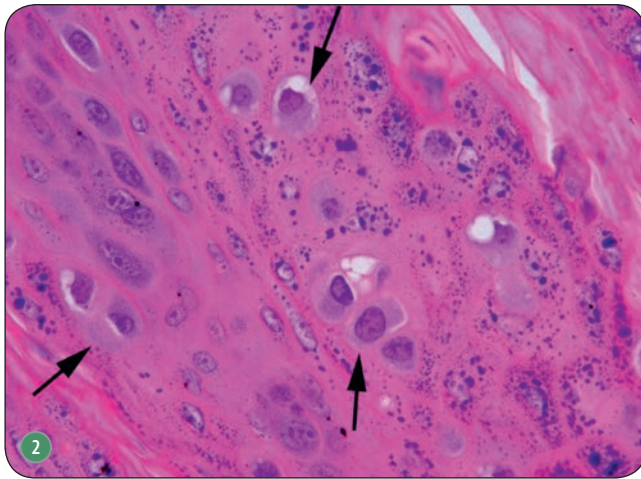
### Rozpoznawanie

Liczne zmiany o charakterystycznym, kalafiorowatym, a niekiedy nitkowatym wyglądzie, widoczne makroskopowo w okolicy jamy ustnej podczas badania fizykalnego młodych psów, pozwalają z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać wirusową brodawczycę jamy ustnej. Zmiany mogą być zlokalizowane na: języku, wargach, podniebieniu twardym oraz miękkim, dziąsłach, błonie śluzowej policzków oraz gardła. Często widoczne są również na skórze w bezpośredniej okolicy jamy ustnej.

Pomimo tak charakterystycznego wyglądu rozpoznanie nie powinno być stawiane bez wykonania badań dodatkowych, które pozwalają na potwierdzenie zakażenia i różnicowanie z innymi chorobami. Podstawową i najczęściej stosowaną metodą jest badanie histopatologiczne brodawek, z barwieniem hematoksyliną i eozyną, umożliwiające ocenę charakterystycznych zmian cytopatycznych. Kluczowe cechy histologiczne obejmują hiperplazję nabłonka, hiperkeratozę oraz obecność keratynocytów z wyraźnymi ziarnistościami keratohialiny (ryc. 2). Ponadto obecność koilocytów – keratynocytów wykazujących okołojądrowe halo oraz pleomorfizm jądrowy – stanowi cechę charakterystyczną infekcji wirusem brodawczaka. Dodatkowo wewnątrzjądrowe inkluzje wirusowe mogą być okazjonalnie obserwowane w keraty-



Ryc. 1. Schemat przedstawia możliwe skutki zakażenia wirusem brodawczaka. Większość infekcji przebiega bezobjawowo i powoduje jedynie minimalną proliferację komórek. Niektóre typy wirusa wywołują powstawanie brodawek. Przypadkowa integracja DNA wirusa z DNA gospodarza może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek i rozwoju zmiany nowotworowej (3)



Ryc. 2. Obraz histologiczny brodawki będącej wynikiem koinfekcji CPV1 i CPV26. Widoczne liczne keratynocyty z powiększoną ilością niebiesko-szarej, lekko ziarnistej cytoplazmy (strzałka) oraz wyraźne ziarnistości keratohialiny. Barwienie hematoksylina i eozyną (HE), powiększenie 400x (10)

- ▶ nocytach, dostarcza to dodatkowych dowodów na zakażenie CPV (2, 10).

Chociaż badanie histopatologiczne dostarcza cennych informacji morfologicznych, jest z natury niespecyficzne i nie pozwala na rozróżnienie typów CPV ani na potwierdzenie obecności wirusowego DNA. W tym celu można wykonać badanie PCR, które obecnie jest łatwo dostępne komercyjnie. Najlepszym materiałem do badania PCR jest cała brodawka usunięta chirurgicznie, jednak ze względu na wysoką czułość tej metody materiałem mogą być również bogatokomórkowe wymazy ze zmian skórnych oraz materiał biopsyjny (2, 10).

Mniej popularnym badaniem, które również pozwala wykryć obecność wirusów, jest badanie immunohistochemiczne. W metodzie tej wykorzystuje się specyficzne przeciwciała, które identyfikują antygeny wirusowe w tkankach utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie, najczęściej są to białka kapsydu wirusa brodawczaka. Dodatkowo wyniki immunobarwienia obserwuje się zazwyczaj w jądrach i cytoplazmie keratynocytów, najczęściej warstwy ziarnistej i zrogowaciałej naskórka, co wskazuje na proces replikacji wirusa. Badanie to ma jednak niższą czułość w porównaniu z metodą wykrywającą DNA wirusa (2, 3).

Wykrywanie przeciwciał we krwi zakażonych zwierząt, tj. badanie ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), nie jest przydatne do rozpoznawania choroby. Obecność przeciwciał świadczy wyłącznie o kontakcie z patogenem w przeszłości. Technika ta jest pomocna w monitorowaniu rozpowszechnienia wirusów w populacji oraz ocenie immunogenności szczepionek (2).

## Leczenie

W znacznej części przypadków choroba ta ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, nie wymagając leczenia. Jednak w niektórych przypadkach wycofanie się objawów może być widoczne dopiero po kilkunastu miesiącach, a nawet po dwóch latach. Jeśli zmiany u młodego psa są niewielkie, nie upośledzają funkcjonowania jamy ustnej, nie powodują bólu i nie dochodzi do nadkażeń bakteryjnych, można

je traktować jedynie jako defekt kosmetyczny i niegroźną chorobę „wieku dziecięcego”, która minie samoistnie. Ustąpienie zmian można starać się przyspieszyć poprzez wspieranie odporności komórkowej chorego organizmu. W tym celu można stosować immunomodulatory, na przykład podawane doustnie beta-glukany, o udowodnionym naukowo działaniu, które m.in. pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin oraz zwiększają ich aktywność fagocytarną. Dodatkowo można podawać preparaty zawierające witaminy A+E, cynk i selen, które również wzmacniają naturalne mechanizmy obronne organizmu i poprawiają funkcjonowanie komórek układu odpornościowego. Pojawienie się brodawczaków u psów dorosłych lub geriatrycznych wymaga pogłębienia diagnostyki, ponieważ wskazuje na upośledzenie układu immunologicznego i może oznaczać obecność innej, groźniejszej choroby (13-15).

Ze względu na zróżnicowany stopień zaawansowania zmian czekanie na samoistne ustąpienie objawów nie zawsze jest zasadne. Niestety nie istnieje lek z wyboru w przypadku brodawczaczy psów. Istnieją różnorodne sposoby leczenia, które powinny być adekwatne do stopnia zaawansowania zmian oraz dopasowane do indywidualnej reakcji pacjenta. Przypadki wymagające terapii można leczyć poprzez usunięcie zmian (chirurgicznie, laserowo, krioterapia), stosowanie leków miejscowych, np. kremu z 5-proc. imikwimodem, leków doustnych, takich jak azytromycyna lub poprzez szczepienia (4, 16, 17).

W pojedynczych, ciężkich przypadkach brodawczaczy jamy ustnej u psów, przy braku odpowiedzi immunologicznej oraz nieskuteczności leczenia, może dojść do rozległego zajęcia błony śluzowej jamy ustnej. Ze względu na znaczne pogorszenie jakości życia zwierzęcia sytuacja ta może wymagać podjęcia decyzji o eutanazji. Przypadki tego rodzaju, choć rzadkie, zostały odnotowane w literaturze i sugerują możliwość istnienia swoistej, wirusowo-specyficznej niewydolności układu odpornościowego (ryc. 3) (3).

Ze względu na mnogość terapii z użyciem leków, ziół, propolisu, a nawet homeopatii oraz ich bardzo zróżnicowaną skuteczność, poniżej omówione zostaną wyłącznie wybrane sposoby leczenia, poparte najnowszymi doniesieniami naukowymi.

## Azytromycyna

Pomimo że azytromycyna jest antybiotykiem, istnieją doniesienia o jej skuteczności w leczeniu wirusowej brodawczaczy psów, a efekty terapii widoczne są już po kilku dniach. Chociaż jej dokładny mechanizm działania w przypadku tej jednostki chorobowej nie został poznany, wiadomo, że wykazuje właściwości immunomodulujące. Badanie przeprowadzono na 17 psach, z czego 10 otrzymywało azytromycynę, a pozostałe stanowiły grupę kontrolną. W badanej grupie znajdowały się zarówno psy z brodawczycą jamy ustnej, jak i brodawczycą skóry. Zastosowano doustnie zawiesinę azytromycyny w dawce 10 mg/kg m.c. co 24 h przez 10 dni. Już po pięciu dniach stosowania azytromycyny odnotowano istotną statystycznie różnicę w obecności zmian skórnych między grupą leczoną a grupą kontrolną. Wyleczenie wszystkich zmian nastąpiło w ciągu 10-15 dni, podczas gdy u większości psów w grupie kontrolnej brodawczaki utrzy-

mywały się ponad 50 dni. Psy leczone azytromycyną były obserwowane przez kolejne osiem miesięcy i nie odnotowano nawrotu brodawczaków (17).

W publikowanym w maju tego roku opisie przypadku klinicznego sześciomiesięcznego mopsa, o masie ciała dwóch kilogramów, chorującego na brodawczycę, również zastosowano azytromycynę. Pierwszego dnia podano dawkę 200 mg/kg m.c., a następnie przez kolejne 10 dni kontynuowano leczenie przy pomocy dawki 10 mg/kg m.c., podawanej co 24 h. Równocześnie pies przyjmował doustnie meloksykam w dawce 0,1 mg/kg m.c., co mogło przyczynić się do zwiększenia komfortu zwierzęcia ze względu na działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne. Autorzy badania wskazują jednak, że meloksykam może wykazywać również działanie zmniejszające proliferację komórek. Podobnie jak we wcześniej wspomnianym badaniu, u tego psa zaobserwowano szybką poprawę kliniczną, a 10. dnia leczenia zmiany były praktycznie niewidoczne. Ponadto roczna obserwacja nie wykazała nawrotu (ryc. 4) (16).

Mimo obiecujących wyników konieczne są dalsze badania, które pozwolą lepiej wyjaśnić rolę azytromycyny w leczeniu brodawczycy oraz precyzyjnie określić jej skuteczność. Ze względu na dobrą dostępność, bezpieczeństwo oraz dobrze poznaną charakterystykę zarówno azytromycyny, jak i meloksykamu, ich zastosowanie można jednak rozważyć jako terapię pierwszego rzutu w przypadkach uciążliwych lub przewlekłych zmian brodawczycowych u psów.

### Chirurgiczne usunięcie zmian i miejscowe stosowanie mitomycyny C

Niestety, terapia azytromycyną nie zawsze przynosi poprawę kliniczną. W artykule opublikowanym w tym roku w „Veterinary Medicine and Science” (4) opisano przypadek rocznego owczarka niemieckiego z ciężką brodawczycą jamy ustnej, który nie reagował na leczenie azytromycyną w opisanej wcześniej dawce ani na miejscowe stosowanie imikwimodu w kremie, aplikowanego bezpośrednio na zmiany skórne. Zdecydowano się na chirurgiczne usunięcie zmian. Po-



**Ryc. 3.** Brodawki w jamie ustnej utrzymujące się u psa przez ponad 12 miesięcy. Zmiany miały rozległy charakter, a dodatkowo pojawiały się nowe ogniska. Badanie PCR ze zmian wykazało koinfekcję CPV typu 1 i typu 26. Pomimo wielokrotnych zabiegów chirurgicznego usuwania zmian brodawki nawracały, a zwierzę ostatecznie poddano eutanazji (3)

nieważ jednak wykonanie wyłącznie tej procedury często wiąże się z nawrotem zmian, zastosowano dodatkowo miejscowo mitomycynę C (MMC, ang. *Mitomycin C*) w stężeniu 1 mg/ml przez 5 minut. MMC to inhibitor replikacji DNA stosowany jako lek przeciwnowotworowy. Bezpośrednio przed aplikacją MMC oraz po niej rany dezynfekowano 0,05% roztworu chlorheksydyny. Przy wypisie psa ze szpitala zalecono dalsze leczenie doustne: azytromycyną (10 mg/kg m.c.) i meloksykam (0,1 mg/kg m.c.) podawane co 24 godziny przez kolejne cztery tygodnie. Dodatkowo, przez pierwsze dwa tygodnie, zastosowano także doustną amoksyicylinę z kwasem klawulanowym (12,5 mg/kg m.c. co 12 h) oraz enrofloksacynę (5 mg/kg m.c. co 24 h). Terapia MMC była kontynuowana miejscowo raz w tygodniu, aż do czwartego tygodnia po zabiegu. W szóstym tygodniu od zabiegu zaobserwowano nawrót zmian na śluzówkach policzka i języka. W związku z tym ponownie włączono azytromycynę (w niezmi-

nionej dawce) na kolejne pięć tygodni. Po tym czasie nie stwierdzono nawrotu, a pies był monitorowany przez kolejny rok (ryc. 5).

Opisany przypadek pokazuje, jak trudne i złożone może być leczenie ciężkiej brodawczakowatości jamy ustnej, zwłaszcza gdy terapia azytromycyną i lekami miejscowymi okazuje się nieskuteczna. Zastosowanie leczenia skojarzonego doprowadziło do ostatecznego ustąpienia zmian. Mitomycyna C wydaje się mieć potencjał jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego w trudnych przypadkach, jednak jej skuteczność i bezpieczeństwo powinny zostać ocenione w dalszych badaniach, na większej grupie pacjentów.

### Radioterapia

W jednym z ostatnich numerów czasopisma „Veterinary Radiology & Ultrasound” (18) opublikowano artykuł opisujący wykorzystanie radioterapii w leczeniu zmian wywołanych zakażeniem CPV. Radioterapia nie stanowi obecnie standardu postępowania ▶



Ryc. 4. Przypadek psa leczonego połączeniem azytromycyny z meloksykamem: Zmiany brodawkowate jamy ustnej w momencie diagnozy (a-b). Częściowa regresja zmian po 3 dniach leczenia (c). Postępująca regresja po 7 dniach terapii (d). Całkowita regresja brodawek po 10 dniach leczenia (e) (16)

► w leczeniu brodawczycy u psów, jednak odporne przypadki, które nie odpowiadają na leczenie farmakologiczne, chirurgiczne czy immunomodulujące, mogą wymagać zastosowania niestandardowych metod terapeutycznych. Pacjent z nasilonymi zmianami brodawczakowatymi w obrębie jamy ustnej był wcześniej wielokrotnie leczony różnymi metodami, a zmiany utrzymywały się przez 22 miesiące. Zastosowano m.in.: terapię doustną azytromycyną, miejscowe leczenie kremem z imikwimodem, autogenną szczepionkę przygotowaną z własnych zmian brodawczakowatych, a także leki immunomodulujące i przeciwwirusowe, takie jak acyklowir, cymetydyna, naltrekson i interferon. Dodatkowo wielokrotnie przeprowadzono laserowe zabiegi

chirurgiczne w celu usunięcia zmian. Mimo początkowej, częściowej poprawy, choroba szybko nawracała i postępowała. U pacjenta, poza obecnością brodawczaków, doszło również do rozwoju raka płaskonabłonkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*) w obrębie miejsc uprzednio zajętych przez brodawczaki. Zmiany nowotworowe były trudne do całkowitego usunięcia chirurgicznego i wykazywały skłonność do nawrotów. Zastosowano radioterapię zarówno na zmiany nowotworowe, jak i brodawki zlokalizowane w jamie ustnej. Pomimo wystąpienia stanu zapalnego śluzówek, wymagającego leczenia objawowego i czasowego przerwania radioterapii, w ciągu kilku tygodni od zakończenia leczenia doszło do całkowitej regresji zmian. W kolejnych mie-

siącach pacjent pozostawał w remisji – bez nawrotu SCC i objawów klinicznych brodawczycy (ryc. 6).

Opisany przypadek sugeruje, że radioterapia może stanowić skuteczną alternatywę terapeutyczną w przypadkach brodawczycy odpornej na leczenie standardowe – zwłaszcza jeśli towarzyszy jej transformacja nowotworowa lub istnieje jej podejrzenie. Choć doświadczenia w tym zakresie są ograniczone, metoda ta wymaga dalszych badań w szerszej grupie pacjentów.

### Szczepienia

W jednym z badań (13) przedstawiono dane dotyczące zastosowania komercyjnej szczepionki zawierającej parapokswirus owiec. Obydwie grupy badawcze otrzymywały ten preparat, a w badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej, dlatego możliwa była jedynie ocena skuteczności terapii łączonej, a nie samej komercyjnej szczepionki. Szybsze wyleczenie osiągnięto w grupie, w której oprócz komercyjnej szczepionki stosowano miejscowo złożony preparat ziołowy na skórę oraz doustnie witaminę E, cynk, selen i miedź. W grupie, w której zamiast tego zastosowano autoszczepionkę (również w połączeniu z komercyjną szczepionką), czas do wyleczenia był dłuższy.

Nie ma niestety jednolitych wytycznych dotyczących stosowania autoszczepionek, a badania obejmujące większą liczbę przypadków dotyczą głównie zwierząt gospodarskich. W przypadku psów dostępne są przede wszystkim pojedyncze doniesienia o zastosowaniu tego typu preparatów, dlatego trudno ocenić ich realną skuteczność. Dodatkowo w literaturze występują istotne rozbieżności co do sposobu podawania autoszczepionek. Biorąc pod uwagę drogę aplikacji, częściej stosuje się podanie podskórne, jednak niektórzy autorzy preferują podanie śródskórne. Różnice dotyczą także objętości podawanego preparatu, niekiedy zwiększanej przy kolejnych dawkach, która zwykle jest przeliczana na masę ciała, co całkowicie odróżnia autoszczepionki od szczepionek komercyjnych, w których objętość dawki jest stała, niezależnie od wagi zwierzęcia. W literaturze można znaleźć bardzo zróżnicowane schematy dawkowania: 0,1 ml/kg m.c., jak również 0,25 ml na zwierzę (nie-



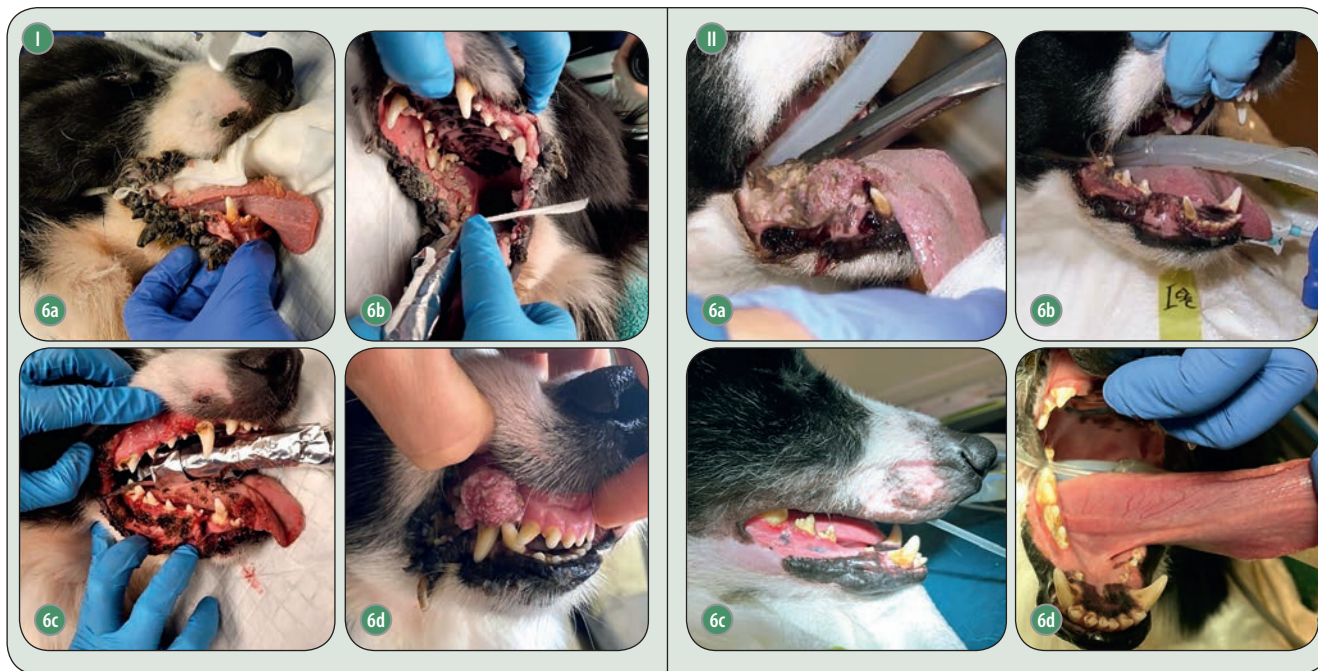
**Ryc. 5.** Przypadek psa leczonego terapią multimodalną z zastosowaniem mitomycyny C po chirurgicznym usunięciu zmian: rozległe brodawki na prawej wardze, dziąśle i języku w dniu pierwszej wizyty (a). Bezpośredni obraz po chirurgicznym usunięciu zmian elektrokoagulacją (b). Sześć tygodni po zabiegu – niepełne gojenia, przewlekłe zapalenie, obecność ropy i brunatnej wydzieliny o przykrym zapachu (c). Osiem tygodni po zabiegu, dwa tygodnie po wznowieniu azytromycyny – znaczna poprawa błony śluzowej (d). Rok po zabiegu – całkowite wygojenie jamy ustnej bez nawrotów zmian (e) (4)

zależnie od masy ciała) oraz 0,5 ml/kg m.c. Odstępy między kolejnymi dawkami również są zmienne – od 4, przez 7, aż do 10 dni. Liczba podań waha się zwykle od trzech do pięciu. Ponadto procedura wytwarzania autoszczepionek różni się w zależności od źródła i laboratorium, co oznacza, że zawartość antygenu w gotowym preparacie również może być niejednorodna (19-21).

Najlepszym rozwiązaniem byłaby szczepionka komercyjna zawierają-

ca antygenu CPV. Niestety, do dzisiaj nie jest ona dostępna. Prawdopodobnie głównym powodem jest niewielkie zapotrzebowanie na tego typu preparat w stosunku do nakładów pracy, jakich wymagałoby jej wyprodukowanie. Szczepionki inaktywowane oraz żywe atenuowane, podane przed narażeniem na wirusa, wykazały obiecujące rezultaty – indukowały wysokie miana przeciwciał neutralizujących, co zapobiegało rozwojowi brodawczycy. Jed-

nak jedno z badań ujawniło potencjalne ryzyko związane ze szczepionkami żywymi – u niektórych psów, które otrzymały nieatenuowaną szczepionkę przeciw CPV, zaobserwowano rozwój raka płaskonabłonkowego (SCC) w miejscu wstrzyknięcia. Szczepionki inaktywowane (zarówno chemicznie, jak i fizycznie) okazywały się skuteczne, jednak często wymagają dodatku adiuwantów w celu zwiększenia immunogenności, a także wielokrotnych ▶



Ryc. 6. Przypadek psa z brodawczakami opornymi na leczenie konwencjonalne

I: Wieloogniskowe brodawczakowate rozrosty w jamie ustnej (a-b). Stan po ablacji laserem CO<sub>2</sub> (c). Zmiana na dziąśle w prawej części szczęki, powstała dwa miesiące po zabiegu, zdiagnozowana jako rak płaskonabłonkowy (SCC) (d) (18)

II: Nawracający SCC po 3,5 tygodnia od chirurgicznego usunięcia, obraz bezpośrednio przed rozpoczęciem radioterapii (a) (RT). Stan po usunięciu SCC dolnej wargi po prawej stronie, w trakcie 5 z 15 frakcji RT (b). Utrzymująca się całkowita remisja zmian brodawczakowatych i SCC, potwierdzona 10 miesięcy po zakończeniu radioterapii (c-d) (18)

► dawek dla utrzymania długoterminowej ochrony. Żywe szczepionki atenuowane mogą indukować silną i trwałą odpowiedź immunologiczną, jednak obawy dotyczące bezpieczeństwa – takie jak ryzyko powrotu do zjadliwej formy, a w rzadkich przypadkach rozwój raka płaskonabłonkowego – ograniczają ich szerokie zastosowanie. Choć oba typy szczepionek wykazywały skuteczność w zapobieganiu zakażeniu CPV, ich ograniczenia podkreślają potrzebę dalszych innowacji w rozwoju preparatów przeciwko brodawczacy. Obiecującą alternatywą mogą być szczepionki DNA, które są zdolne do stymulowania zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej. Szczepionki rekombinowane, niezawierające materiału genetycznego wirusa, w szczególności te oparte na cząstkach wirusopodobnych, które naśladują strukturę wirusa oraz szczepionki białkowe, uznawane są za najbezpieczniejsze. Niestety, ich produkcja jest najdroższa, a ponadto wymagane są badania nad optymalizacją ich immunogenności (2).

### Zapobieganie

Z uwagi na brak komercyjnie dostępnej szczepionki oraz niską prevalencję klinicznej brodawczacy jamy ust-

nej u psów nie ma obecnie możliwości swoistego zapobiegania tej chorobie. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich chorób zakaźnych, można stosować szeroko pojętą bioasekurację, polegającą m.in. na ograniczeniu kontaktu szczeniąt z osobnikami chorymi lub z miejscami, w których przebywały zakażone zwierzęta. Zaleca się również, aby podczas spacerów unikać rzucania psom kijów, które mogły wcześniej znajdować się w jamie ustnej innych zwierząt, a także niedopuszczanie do picia wody z ogólnodostępnych misek. Warto również zwrócić uwagę na miski dostępne w wielu zakładach leczniczych dla zwierząt i przeanalizować, jak często są one dezynfekowane. Istotnym elementem profilaktyki jest także wspieranie układu immunologicznego szczenięcia poprzez stosowanie prawidłowo zbilansowanej diety. ■

### Piśmiennictwo

1. Lange C.E., Favrot C.: *Canine papillomaviruses*. „Veterinary Clinics: Small Animal Practice”, 2011, 41, 1183-1195.
2. Feng Y., Wang K., Zhou D., Yuan Y., Chen Y., Wang J., Sun H., Huang X., Peng X., Yang Y. et al.: *Canine papillomavirus: status of diagnostic methods and vaccine innovations*. „Virology”, 2025, 22, 128.

3. Munday J.S., Knight C.G.: *Papillomaviruses and Papillomaviral Disease in Dogs and Cats: A Comprehensive Review*. „Pathogens”, 2024, 13.
4. Yong J., Kwon M., Yoon H., Lee S., Park K.M.: *Topical Mitomycin C Application Following Surgical Excision in Canine Oral Papilloma: A Case Report*. „Veterinary Medicine and Science”, 2025, 11.
5. Munday J.S., Dunowska M., Laurie R.E., Hills S.: *Genomic characterisation of canine papillomavirus type 17, a possible rare cause of canine oral squamous cell carcinoma*. „Vet Microbiol”, 2016, 182, 135-140.
6. Luff J., Rowland P., Mader M., Orr C., Yuan H.: *Two Canine Papillomaviruses Associated With Metastatic Squamous Cell Carcinoma in Two Related Basenji Dogs*. „Vet Pathol”, 2016, 53, 1160-1163.
7. Lange C.E., Tobler K., Ackermann M., Panakova L., Thoday K., Favrot C.: *Three novel canine papillomaviruses support taxonomic clade formation*. „J Gen Virol”, 2009, 90, 2615-2621.

Całość piśmiennictwa dostępna na [vetkompleksowo.pl](http://vetkompleksowo.pl).

dr n. wet. Agnieszka Lachowicz-Wolak  
Zakład Chorób Zakaźnych Zwierząt  
i Administracji Weterynaryjnej  
Katedra Epizootologii z Kliniką Ptaków  
i Zwierząt Egzotycznych  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej  
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
[agnieszka.lachowicz-wolak@upwr.edu.pl](mailto:agnieszka.lachowicz-wolak@upwr.edu.pl)