

Autoimmunologiczne zapalenie jąder jako możliwa przyczyna niepłodności psów

Andrzej Max

Autoimmune orchitis as a possible cause of infertility of dogs

Max A.

This article presents reproductive problems in dogs that result from autoimmune conditions. One of most important causes of canine male subfertility/infertility is oligospermia/azoospermia. This may be a sequel of obstructive or non-obstructive conditions. Among non-obstructive diseases, orchitis plays a role as an infectious or non-infectious process. The latter may be a form of autoimmune inflammation with anti-sperm antibodies production and/or infiltration of testicular tissue with immune cells. Autoimmune orchitis is usually asymptomatic and the only signs are ineffective matings by previously fertile male. There is none standardized treatment in dogs. Anti-inflammatory and immunosuppressive medication can be curative in some cases. Nevertheless the positive effect may need a long time.

Keywords: dog, testis, orchitis, autoimmunity, infertility.

Niepłodność jest jedną z głównych przyczyn niepowodzeń w hodowli zwierząt, w tym towarzyszących. W codziennej praktyce klinicznej można odnieść wrażenie, że problem chorób powodujących niepłodność dotyczy przede wszystkim samic, jednak w naturalnym rozrodzie czynnik męski odgrywa istotną rolę; u ludzi ma udział w ok. 50% niepowodzeń reprodukcyjnych (1, 2). Wśród przyczyn niepłodności męskiej wyróżnia się wrodzone lub nabyte zaburzenia morfologiczne i czynnościowe prowadzące

albo do niemożności dokonania kopulacji (*impotentia coeundi*), albo niemożności doprowadzenia do ciąży pomimo zachowanej zdolności do krycia (*impotentia generandi*). W praktyce najczęściej spotykany jest problem nieskutecznych kryć przez psa, który przejawia normalne zachowanie płciowe, a wcześniej dawał potomstwo (3). Przyczyny nabytej niepłodności są nieraz trudne do ustalenia. Domośławska i Zduńczyk, poddając analizie retrospektywnej wyniki badania klinicznego i oceny nasienia 61 psów, u niemal połowy z nich nie określili przyczyny nabytej niepłodności (4).

Do możliwych przyczyn zaburzeń reprodukcyjnych należą choroby jąder i najądrzy, w tym ich zapalenie (*orchitis, epididymitis*) występujące samodzielnie lub łącznie (*orchiepididymitis*). Zapalenie może być skutkiem zakażenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego. Dochodzić może do niego przez rany, a także ze strony zakażonych dróg moczowych, gruczołu krokowego lub drogą płciową. W piśmiennictwie światowym wskazuje się, że wśród zakażeń bakteryjnych psów należy w pierwszej kolejności uwzględnić brucelozę, wywoływaną u tego gatunku najczęściej przez *Brucella canis* (5, 6). Jednak dostępność i trafność testów służących wykrywaniu tej choroby jest ograniczona. Wiarygodnym potwierdzeniem brucelozy u psa byłoby stwierdzenie bakterii w badanym materiale, takim jak płyn z jamy napletka, nasienie, tkanka jądra (7).

Inną przyczyną zapalenia jądra są procesy autoimmunologiczne. Niepłodność immunologiczna jest poważnym problemem u ludzi, a stwierdzana była też u zwierząt (8). Znajomość tego zjawiska skłoniła nawet do celowego wykorzystania go w antykoncepcji, z dążeniem do wyprodukowania szczepionki antykoncepcyjnej. Ta forma niepłodności bywa związana z powstaniem w organizmie przeciwciał blokujących cząstki lub struktury ważne dla reprodukcji. Jednym z rodzajów tego zaburzenia jest wytwarzanie autoprzeciwciał – skierowanych przeciwko własnym tkankom. Taka okoliczność zachodzi przy przekroczeniu bariery krew – jądro przez antygeny nasienia, co powoduje wzbudzenie adekwatnej odpowiedzi immunologicznej. Do uszkodzenia bariery krew – jądro może dojść np. w wyniku urazów mechanicznych, szkodliwych czynników fizycznych lub chemicznych. Autoimmunizacji może też sprzyjać bakteryjne lub wirusowe zakażenie jądra (9). Proces może również mieć charakter idiopatyczny. Powstałe przeciwciała, występujące we krwi i osoczu nasienia powodują zaburzenia płodności. Aktywność przeciwciał antyplemnikowych (ASA – antisperm antibodies) może wiązać się z apoptozą spermatocytów i spermatyd. Bywa też, że przy obecności wspomnianych przeciwciał płodność jest upośledzona, pomimo że parametry nasienia mieszczą się w normie (10).

Choroba może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Pierwsza forma cechuje się niepłodnością i 100% obecnością przeciwciał skierowanych przeciw antygenom plemników, błony podstawnej lub kanalików plemnikotwórczych, przy czym zazwyczaj nie obserwuje się objawów klinicznych ani też układowej choroby immunologicznej. Forma wtórna u ludzi manifestuje się zapaleniem tkanki jądra, ewentualnie z zapaleniem naczyń krwionośnych jądra, i jest związana z układową chorobą autoimmunologiczną, jak np. guzkowe zapalenie tętnic lub toczną rumieniowatą (10, 11). Status hormonalny osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej nie jest zaburzony, wobec czego stężenia FSH, LH, testosteronu i inhibiny B pozostają w granicach referencyjnych (10). Pewne rasy psów, jak beagle, są skłonne do autoimmunologicznego zapalenia jąder, które może być związane z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (3).

Szacuje się, że 75–80% chorób jąder jest związane ze zmianami zwyrodnieniowymi. Zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego kanalików krętych jądra prowadzi do zaburzeń spermatogenezy. Procesy zwyrodnieniowe zachodzą szybko, ale czas regeneracji jest długi, rozciąga się na tygodnie i miesiące (12). Jedną z istotnych przyczyn niepłodności męskiej jest zbyt mała liczba plemników w ejakulacie (oligospermia) lub ich całkowity brak – azospermia. Tak też bywa u psów, które pomimo braku klinicznych objawów chorobowych są niepłodne. W celach diagnostycznych pobiera się od psa nasienie (najlepiej w obecności suki w cieczce) parokrotnie (przy złej jakości nasienia każdorazowo należy powtórzyć pobranie po 2–5 dniach) w czasie trzech miesięcy i ocenia odruchy płciowe oraz przeprowadza badanie ejakulatu. Brak plemników w ejakulatach

po kilku pobraniach przy zachowaniu prawidłowych odruchów płciowych pozwala na stwierdzenie azospermii. Może mieć ona charakter obturacyjny, wskutek niedrożności dróg wyprowadzających plemniki (OA – obstructive azoospermia) lub niezależny od niedrożności, jako azospermia nieobturacyjna (NOA – non-obstructive azoospermia). Ta druga forma jest skutkiem zaburzeń czynności plemnikotwórczej. W celu odróżnienia OA od NOA oznacza aktywność fosfatazy zasadowej (AP, ALP – alkaline phosphatase) w osoczu nasienia. Enzym ten jest powszechnie obecny w tkankach, a jego zawartość w nasieniu pochodzi głównie z jąder i najądrzy, podczas gdy w wydzielinie stercza jest go niewiele, zaledwie kilka procent całkowitej ALP w nasieniu. U psów jej zawartość w kompletnym ejakulacie przekracza 5000 U/l. Zatem wysoki poziom fosfatazy zasadowej wskazuje na to, że ejakulat zawiera wydzielinę jąder/najądrzy i jeżeli jednocześnie nie ma w nim plemników, przemawia to za NOA. Jeśli natomiast pALP wynosi <5000 U/l, to albo nie pobrano drugiej frakcji nasiennej (plemnikowej), albo jest blokada jej przepływu, czyli OA (13, 14). Przeprowadzając to badanie, należy pamiętać, że stężenie ALP w osoczu nasienia znacznie przekracza występujące w surowicy krwi (1–160 U/L), dlatego też należy po odwirowaniu i usunięciu elementów komórkowych rozcieńczyć osocze nasienia 1 : 100 roztworem fizjologicznym przed wykonaniem pomiaru. Jeżeli nie ma możliwości wykonania badania od razu, można materiał zamrozić do czasu pomiaru, co nie wpływa znacząco na wynik. Nie tylko jednak przeciwciała antyplemnikowe mogą upośledzać płodność, ale także komórki układu odpornościowego. Wykazano, że ich obecność w biopsjach jąder psów z NOA była znacznie nasiloną w porównaniu do pochodzących od psów z normospermia (poddanych rutynowej kastracji), w tym w kanalikach plemnikotwórczych, co było związane z ustaniem spermatogenezy. Autorzy wskazują na przydatność biopsji jądra jako narzędzia diagnostycznego (14). Azoospermia nieobturacyjna bez objawów klinicznych, ale z histopatologicznym uszkodzeniem tkanki jądra i naciekiem komórek odpornościowych nazywana jest samoistnym autoimmunologicznym zapaleniem jąder (AIO – autoimmune orchitis). Uważane jest ono za jedną z głównych przyczyn niepłodności u psów (13). U zwierząt dotkniętych autoimmunologicznym zapaleniem jąder pojawia się obniżona płodność lub niepłodność, a w badaniu nasienia obserwuje się oligospermia, teratozoospermia, azospermia, aspermia lub aglutynację plemników. Przeciwciała antyplemnikowe są obecne lub nie (15). Według pewnych obserwacji spośród 10 psów z azospermia tylko u 1 podejrzewano formę obturacyjną, podczas gdy u pozostałych 9 było to zaburzenie spermatogenezy powiązane ze zmianami histopatologicznymi w jądrach (np. zwłóknienie, wakuolizacja lub brak komórek germinatywnych, czyli zespół samych komórek Sertolego). Jednocześnie u 3 psów wykazano miejscowy, u 6 zaś uogólniony naciek komórek odpornościowych, co dowodzi przewlekłego immunologicznego zapalenia jąder. Ponadto u 2 psów stwierdzono

podwyższony poziom autoprzeciwciał przeciw tyreoglobulinie, co wskazuje na autoimmunologiczną chorobę tarczycy i związek pomiędzy jej występowaniem a azoospermia (16).

Leczenie

Nie ma w tym wypadku opracowanych standardów leczniczych dla psów. Można korzystać w tym zakresie z medycyny ludzkiej lub metod terapii w innych chorobach o podłożu immunologicznym. Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie jąder jest wskazaniem do stosowania kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, gdy choroba jest związana z układową chorobą autoimmunologiczną. Natomiast jeśli zaburzenie jest izolowaną chorobą jąder, lepsze wyniki osiąga się, stosując techniki wspomaganego rozrodu (17), o ile w nasieniu są jakiegokolwiek plemniki. Przy obecności plemników rokowanie jest lepsze niż przy całkowitym ich braku, gdyż azoospermia może mieć charakter nieodwracalny (15). Zależy to od tego, czy w błonie podstawnej kanalik plemnikotwórczego zachowały się jeszcze spermatogonia, a zwłaszcza spermatogonialne komórki macierzyste, które mają zdolność samoodnawiania się (18). Ich wykrycie jest możliwe za pomocą badania swoistych biomarkerów (19). Zastosowanie u mężczyzn z obecnością ASA i problemami z płodnością prednizolonu w dawce 20 mg dwa razy dziennie przez kilkanaście dni pozwoliło u części z nich na spowodowanie ciąży podczas leczenia (20).

U psów Norris i wsp. polecają przy chorobach o podłożu immunologicznym prednizon w immunosupresyjnej dawce początkowej 2 mg/kg/dzień przez dwa tygodnie, potem 1 mg/kg/dzień przez kolejne dwa tygodnie. Następnie dawkę redukuje się do 0,5 mg/kg/dzień przez dwa tygodnie, by dojść do dawki podtrzymującej 0,5 mg/kg co drugi dzień doustnie (21). Przy immunologicznym zapaleniu wielostawowym proponuje się rozpoczęcie leczenia prednizonem lub prednizolonem w dziennej dawce immunosupresyjnej 2 mg/kg dla psa o masie ciała <20 kg. Natomiast u psów dużych, o masie ciała >20 kg, sugeruje się dawkę 40 mg/m² powierzchni ciała, co w przeliczeniu wynosi ok. 1,3 mg/kg (22). Po dwóch tygodniach zmniejsza się stopniowo dawkę o 20–30% co 3–4 tygodnie (23). U pacjentów z nietolerancją glikokortykoidów lub przeciwwskazaniami do ich stosowania można wypróbować inne leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna (5 mg/kg *per os* co 12 godz.) lub leflunomid (2–4 mg/kg co 24 godz. *per os*). Wymienione leki mogą być też stosowane wspomagająco. Zawsze należy brać pod uwagę możliwe skutki uboczne i rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka (23). Nie należy też spodziewać się raptownej poprawy, ponieważ cykl spermatogenezy wynosi ok. 62 dni. Dlatego też wskazane są wielokrotne badania nasienia podczas 90–120 dni w celu śledzenia regeneracji nabłonka plemnikotwórczego i poprawy parametrów nasienia. Prognozy są lepsze w przypadkach oligospermii niż azoospermii. Można też podjąć próby uzyskania ciąży metodami wspomaganego rozrodu.

Piśmiennictwo

- Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R.: A unique view on male infertility around the globe, *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015, **13**, DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
- Leslie S.W., Soon-Sutton T.L., Khan M.A.B.: Male Infertility, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
- Gobello C., Corrada Y.A.: Acquired infertility in male dogs with normal libido, *Internal Medicine* 2004, **26**, <https://www.vetfolio.com/learn/article/acquired-infertility-in-male-dogs-with-normal-libido>
- Domostawska A., Zduńczyk S.: Clinical and spermatological findings in male dogs with acquired infertility: A retrospective analysis, *Andrologia* 2020, **52**, <https://doi.org/10.1111/and.13802>.
- Davidson A.P.: Orchitis and epididymitis in dogs and cats, <https://www.msdsvetmanual.com/reproductive-system/reproductive-diseases-of-the-male-small-animal/orchitis-and-epididymitis-in-dogs-and-cats>
- Fontbonne A.: Infertility in male dogs: recent advances, *Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte* 2011, **35**, 266–273.
- Frymus T.: Bruceloza psów, *Veterinary Life* 2023, nr 8, 4–5.
- Max A.: Niepłodność immunologiczna u zwierząt, *Mag. Wet.* 2008, **17**, 1228–1230.
- Lustig L., Guazzone V.A., Tung K.S.K.: Autoimmune Orchitis and Autoimmune Oophoritis, w: Rose N.R., Mackay I.R.: *The Autoimmune Diseases*, Sixth Edition, Elsevier Inc. 2020, 1235–1251.
- Silva C.A., Cocuzza M., Carvalho J.F., Bonfá E.: Diagnosis and classification of autoimmune orchitis, *Autoimmun Rev.* 2014, **13**, 431–434.
- Silva C.A.A., Borba E.F., Cocuzza M., de Carvalho J.F., Bonfá E.: Autoimmune orchitis, w: Shoenfeld Y., Cervera R., Gershwin M.E. (red.): *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*, Humana Press, 2008, https://doi.org/10.1007/978-1-60327-285-8_53
- Parmar S.C.: Impotentia coeundi and impotentia generandi: A male infertility, *Research J. Science and Tech.* 2016, **8**, 113–121.
- Schäfer-Somi S., Fröhlich T., Schwendenwein I.: Measurement of alkaline phosphatase in canine seminal plasma - an update, *Reprod. Domest. Anim.* 2013, **48**, e10–2.
- Pröbstl C., Umbach A., Beineke A., Körber H., Goericke-Pesch S.: Immune cell characterization in spontaneous autoimmune orchitis in dogs, *Theriogenology* 2022, **187**, 219–226.
- Casal M.L.: Canine autoimmune orchitis. Proc. of the Society for Theriogenology Annual Conference, Baltimore 2012, https://www.ivis.org/system/files?file=google_drive/node/77269/field_chpt_content/eyJzdWJkaXIiOiJkL25vZGVlLzc3MjY5XC9maWVsZF9jaHB0X2NvbnRlbnQifQ--4egyMikuUl4P7o2W6kVODOX4OTEBORWNjAMDv3j3y8.pdf&check_logged_in=1
- Goericke-Pesch S., Reifarth L., Behrens Mathiesen C., Schuler G., Umbach A.K., Körber H.: Chronic immune-mediated orchitis is the major cause of acquired non-obstructive azoospermia in dogs, *Front. Vet. Sci.* 2022, **9**, DOI: 10.3389/fvets.2022.865967.
- Silva C.A., Cocuzza M., Borba E.F., Bonfá E.: Cutting-edge issues in autoimmune orchitis, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, **42**, 256–263.
- Fischer D., Rozwadowska N., Kuropisz M.: Komórki macierzyste: perspektywy zastosowań klinicznych, *Med. Weter.* 2003, **59**, 751–754.
- Reifarth L., Körber H., Packeiser E.M., Goericke-Pesch S.: Detection of spermatogonial stem cells in testicular tissue of dogs with chronic asymptomatic orchitis, *Front. Vet. Sci.* 2023, **10**, DOI: 10.3389/fvets.2023.1205064.
- Hendry W.F., Hughes L., Scammell G., Pryor J.P., Hargreave T.B.: Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa, *Lancet* 1990, **335**, 85–88.
- <https://vectoronto.com/wp-content/uploads/2012/12/InternalMedicineNews4.pdf>
- Nam A., Kim S.M., Jeong J.W., Song K.H., Koo T.S., Seo K.W.: Comparison of body surface area-based and weight-based dosing format for oral prednisolone administration in small and large-breed dogs, *Pol. J. Vet. Sci.* 2017, **20**, 611–613.
- Specht A., Guarino A.: Canine immune-mediated polyarthritis: Meeting the diagnostic and therapeutic challenges, <https://todayveterinarypractice.com/internal-medicine/canine-immune-mediated-polyarthritis-meeting-the-diagnostic-and-therapeutic-challenges/>

Dr hab. Andrzej Max, emer. prof. nadzw. SGGW,
e-mail: 1andrzejmax@wp.pl