

REVIEW ARTICLE

Bovine Neonatal Pancytopenia Induced by Cow Vaccination

Puncharat Nilsuwan¹, Jaruwan Kampa^{2*}

Abstract

Bovine neonatal pancytopenia (BNP) is a newly emerged disease in suckling calves in Europe during 2008-2010. The diseased calves showed typical signs of fever, depression, lethargy and untreatable bleeding. Hematological and histological examinations revealed marked leukopenia, thrombocytopenia and totally loss of hematopoietic cells in bone marrows. The disease incidence showed strong relationship with using of a commercial available bovine viral vaccine. Studies have proved the contamination of MHC class I in the vaccine cause antibody reform in dam which then transferred to its calf and cause massive destruction of leukocyte, thrombocyte and finally hemato-progenitor cell. The review provides unique clinical appearance and scientific steps on preview of the mechanism of BNP.

KKU Vet J. 2012;22(1):88-95.

<http://vmj.kku.ac.th/>

Keywords: Bovine neonatal pancytopenia; Calf; Colostrum; MHC-1; Vaccine

¹Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002.

²Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002.

*Corresponding author E-mail: Jaruwan.Kampa@gmail.com

การเกิดโรคโบทาวยนีโอนาทัลด แพนไซโตพีเนีย เนื่องจากการให้ วัคซีนในแม่โค

ปณชรัศม์ นิลสุวรรณ¹, จารุวรรณ คำพา^{2*}

บทคัดย่อ

โรคโบทาวยนีโอนาทัลด แพนไซโตพีเนีย หรือ BNP เป็นโรคใหม่ที่พบอุบัติการณ์สูงในยุโรป ช่วงปี ค.ศ. 2008-2010 พบเฉพาะในลูกโคอายุต่ำกว่า 1 เดือน ซึ่งมีอาการไข้ ซึม อ่อนแรง พบภาวะเลือดออกที่ควบคุมไม่ได้ สัมมนอนและโดยมากตาย การตรวจทางโลหิตวิทยาพบ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และภายในไขกระดูกพบเซลล์ตั้งต้นในการผลิตเม็ดเลือดลดลง โรคนี้พบเฉพาะในฝูงโคที่มีการใช้วัคซีนชนิดหนึ่งป้องกันโรคไวรัสโค จากศึกษาพบการปนเปื้อนเอ็มเอสซีประเภทที่ 1 จากการกระบวนการผลิตวัคซีนและส่งผลให้แม่โคสร้างแอนติบอดีต้าน ส่งต่อไปยังลูกโคผ่านนมแม่เหลือง และ เกิดการทำลายเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และเซลล์ตั้งต้นกำเนิดในไขกระดูกของลูกโคในที่สุด บทความปริทัศน์นี้มุ่งนำเสนอ อาการและสาเหตุของการเกิดโรคซึ่งมีลักษณะจำเพาะแตกต่างจากโรคทั่วไป

วารสารสัตวแพทยศาสตร์ มข. 2555;22(1):88-95.

<http://vmj.kku.ac.th/>

คำสำคัญ: โรคโบทาวยนีโอนาทัลด แพนไซโตพีเนีย เอ็มเอสซี1- วัคซีน ลูกโค นมแม่เหลือง

¹คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ. ขอนแก่น 40002

²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ. เมือง จ. ขอนแก่น 40002

*ผู้เขียนที่ให้การติดต่อ E-mail: Jaruwan.Kampa@gmail.com

บทนำ

โรคโบทาวยนีโอนาทัลด แพนไซโตพีเนีย (Bovine neonatal pancytopenia) หรือ BNP คือ ภาวะเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดต่ำ และทำให้เกิดเลือดออกทั่วร่างกาย พบเฉพาะในลูกโคอายุน้อยกว่า 4 สัปดาห์ กลไกสำคัญเกิดจากกระบวนการทางภูมิคุ้มกันที่ทำลายเม็ดเลือด เกล็ดเลือดและเซลล์ตั้งต้นกำเนิด จึงไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดทดแทน และทำให้เกิดเลือดออกในที่สุด BNP มีอุบัติการณ์มากในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ซึ่งโดยมากพบในประเทศแถบยุโรปที่ใช้วัคซีนชนิดหนึ่งเพื่อป้องกันโรคไวรัส Bovine Viral Diarrhea (BVD) บทความปริทัศน์นี้มุ่งนำเสนอ ระบาดวิทยา อาการ และสาเหตุของการเกิดโรคซึ่งมีลักษณะจำเพาะแตกต่างจากโรคทั่วไป แม้ยังไม่มีรายงานในเอเชียและประเทศไทย แต่ด้วยกลไกการเกิดโรคนี้อาจทำให้เกิดโรคลักษณะเดียวกันได้ในอนาคต

ระบาดวิทยา

โรคโบวายนีโอนาพัลแพนไซโตพีเนีย เป็นโรคที่ถูกกล่าวถึงครั้งแรกในปี 2007 ในประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี [1] โรคนี้มีชื่อพ้องได้แก่ “blood sweating”, “hemorrhagic diathesis” และ “bleeding calf syndrome” ซึ่งต่อมาในที่ประชุม Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Claves ณ เมือง Marseille ประเทศฝรั่งเศส ได้บัญญัติชื่อ BNP ให้เป็นชื่อโรคอย่างเป็นทางการ อุบัติการณ์ของโรคกระจายทั่วไปตามเมืองต่างๆมากกว่า 100 ฟาร์มในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี โดยแต่ละฟาร์มจะพบลูกโคเกิดโรคนี 1-2 ตัว [2] ซึ่งแม้จะมีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับประชากรโคทั้งฝูงแต่โรคดังกล่าวทำให้ลูกโคเหล่านั้นเสียชีวิต ในช่วงเวลาใกล้เคียงกันนั้นได้พบโรคลักษณะเดียวกันนี้ในประเทศอื่นในยุโรป ได้แก่ เบลเยียม ฝรั่งเศส สหราชอาณาจักร เนเธอร์แลนด์ และไอร์แลนด์ [3-11] และมีรายงานพบโรคนอกทวีปยุโรป ในนิวซีแลนด์และแคนาดา [12, 13] อย่างไรก็ตาม ไม่พบโรคนีในกลุ่มประเทศที่ไม่ใช้วัคซีนเพื่อควบคุมโรค BVD [14]

การศึกษาในประเทศเบลเยียมโดย Pardon และ Steukers [15] โดยศึกษาข้อมูลโคที่ผ่านเข้ารับบริการของ Ghent University พบว่าระหว่างกรกฎาคม ค.ศ. 2008 ถึง กันยายน ค.ศ. 2009 พบ BNP จำนวน 84 ราย ใน 30 ฟาร์ม และในช่วงฤดูใบไม้ผลิปี ค.ศ. 2009 Bell และ Scott [11] รายงานการเกิดการตายในลูกโคที่มี pancytopenia ร่วมกับเลือดออกในฟาร์มโคเนื้อในสกอตแลนด์ ซึ่งหลังจากนั้นมีรายงานพบพบทั่วสหราชอาณาจักร โดยในฟาร์มโคเนื้อนั้นพบในลูกโคอายุ 1-3 สัปดาห์ และ 9 ใน 10 ตัวถึงแก่ความตาย พบเลือดออกจากส่วนต่างๆของร่างกาย และมีอาการไข้ และเมื่อเริ่มแสดงอาการแล้วจะตายใน 24-48 ชั่วโมง ตัวที่ได้รับการถ่ายเลือดบางตัวรอดชีวิต เมื่อผ่าซากชันสูตรพบเลือดออกที่อวัยวะภายในและเซลล์สร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกมีจำนวนต่ำลงอย่างชัดเจน ในช่วงปลายเดือนธันวาคมปี 2010 มีรายงาน BNP ในสหภาพยุโรปกว่า 4,000 รายโดยประมาณ 3,000 รายพบในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี [16]

อาการและพยาธิสภาพ

อาการและพยาธิสภาพที่พบโดยมากได้แก่อาการไข้ พบภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เกิดจุดหรือปื้นเลือดออกทั่วร่างกาย รวมถึงผิวหนังและอวัยวะภายใน Pardon และ Steukers [15] ได้แบ่งกลุ่มลูกโค BNP เป็น 3 ระยะตามอาการที่ปรากฏได้แก่

ระยะต้น

ลูกโคที่แสดงอาการพบว่ามีลักษณะพฤติกรรมหรือการกินอาหารยังปกติ พบอุณหภูมิสูงขึ้นประมาณ 39.5-40.8 องศาเซลเซียส มีลูกโคเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่จะพบลักษณะปื้นเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ เช่น จมูก เหงือก กระพุ้งแก้ม เป็นต้น หรือพบลักษณะอุจจาระเป็นสีดำได้

ระยะกลาง

มีพฤติกรรมซึม เบื่ออาหาร พบว่ามีภาวะไข้โดยอุณหภูมิสูงกว่า 41.1 องศาเซลเซียส แต่ก็พบลูกโคบางส่วนที่มีอุณหภูมิต่ำ พบจ้ำเลือดบริเวณรอบใบหูและตาได้ชัดเจน เยื่อเมือกซีด และอาจพบอุจจาระสีดำ รวมถึงพบเลือดออกไม่หยุดที่ตำแหน่งที่มีการฉีดยาได้

ระยะสุดท้าย

ลูกโคล้มนอน มีเลือดออกในท่อน้ำนมของร่างกาย เยื่อเมือกซีด อุจจาระมีสีดำและท้องเสียอย่างรุนแรง อุณหภูมิอาจจะต่ำกว่าปกติหรือพบปกติได้ ลูกโคจะตายภายใน 1-15 วัน หลังจากแสดงอาการในระยะนี้ ถ้าทางโลหิตวิทยาพบภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดมีจำนวนต่ำลง โดยเฉพาะกลุ่มที่แสดงอาการมีเลือดออก เมื่อผ่าชันสูตรซากพบรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลือง ซากซีด มีจุดหรือปื้นเลือดออกในอวัยวะภายในได้ทุกส่วน โดยพบได้ทั้งบนผิวหนัง ชั้นใต้ผิวหนังและเยื่อหุ้มน้ำในไขข้ออาจพบเลือดปน บางรายเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนที่ปอดและลำไส้ พบแผลหลุมได้ที่กระเพาะส่วน abomasum เมื่อตรวจเนื้อเยื่อทางจุลพยาธิวิทยาพบพบเม็ดเลือดแดงในเนื้อเยื่อแสดงถึงการมีเลือดออกโดยไม่มีภาวะผิดปกติของหลอดเลือด ภายในลำไส้พบอีโอสิโนฟิลและลิมโฟไซต์ ในชั้นลามินา โพรเพรียของลำไส้ มีไฟบรินแทรกในเยื่อหุ้มปอด ตับ และม้าม พบแมกโครฟาจและลิมโฟไซต์เข้าแทรกภายในไขกระดูก นิวเคลียสของแมกโครฟาจมีลักษณะกลมเป็นรูปไข่ ลักษณะไซโตพลาสซึมมีแวคคิวโอลบรรจุอยู่มาก ไขกระดูกไม่เจริญ มีอีโอสิโนฟิลแทรก ภาวะเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดมีจำนวนต่ำลง ภายในวันที่ 14 ของการเกิดโรค เม็ดเลือดแดงพบเรติคูลโลไซต์ และไฮเวลโจริบอดี แสดงถึงภาวะโลหิตจางชนิดที่ไม่มีการตอบสนองของไขกระดูก

กลไกการเกิดโรค

เนื่องด้วยอาการและพยาธิสภาพที่พบโดยมากได้แก่ อาการไข้ มีจุดหรือปื้นเลือดออกทั่วร่างกายบริเวณที่ฉีดยาและดิคเบอร์หมูมีเลือดไหลไม่หยุด รวมถึงมีเลือดออกที่ผิวหนังและอวัยวะภายใน ซึ่งลักษณะคล้ายคลึงกับการเกิด hemorrhagic disease เนื่องจากมีระดับเกล็ดเลือดต่ำซึ่งพบได้ในการติดเชื้อไวรัส BVD-2 การติดเชื้อไวรัสอื่น เช่น Circovirus, Bluetongue, Epizootic haemorrhagic disease virus การเกิดได้รับสารพิษ และความผิดปกติทางพันธุกรรมในโค เป็นต้น แต่ทุกข้อสงสัยได้ถูกยืนยันแล้วว่าสิ่งเหล่านั้นไม่ใช่สาเหตุการเกิดโรค [3, 8, 10-12, 15, 17, 18] อีกทั้งภาวะ BNP ดังกล่าว พบเฉพาะในลูกโคอายุ 1-4 สัปดาห์ซึ่งเป็นระยะที่ลูกโคได้รับนมแม่เหลืองเท่านั้นและไม่ได้เกิดแก่ลูกโคทุกตัวในฟาร์ม จึงเป็นที่สงสัยว่าภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นได้จากปฏิกิริยาเฉพาะตัวของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunopathological reaction) ที่ทำให้เกิดเกล็ดเลือดทำงานเกิดเลือดออก ดังนั้นนมแม่เหลืองจากแม่โคจึงถูกศึกษาความเป็นไปได้ในการก่อโรค

นม น้ำเหลืองจากแม่โค ได้ถูกศึกษาและพิสูจน์ว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการก่อโรค BNP การศึกษาโดย Friedrich และคณะ [14] นำนม น้ำเหลืองจากแม่โคที่มีลูกเป็น BNP ป้อนให้กับลูกโคหลายสายพันธุ์จำนวน 6 ตัวที่เกิดจากแม่อื่น ผลการป้อน นมจากแม่ BNP พบว่าทำให้ลูกโค 5 ใน 6 ตัวเกิด BNP ส่วนลูกโคที่ไม่แสดงอาการนั้นพบภาวะเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งพบได้เช่นกันในลูกโคบางตัวของฟาร์มที่พบ BNP ซึ่งลูกโคเหล่านี้สามารถรอดชีวิตได้ การทดลองป้อนนมเหลืองนี้จากแม่ BNP ได้ถูกใช้ศึกษาเช่น โดย Schroter และ Kuiper [19] ซึ่งให้ผลในลักษณะเดียวกัน ดังนั้นนม น้ำเหลืองจากแม่โคบางกลุ่มสามารถส่งผ่านแอนติบอดีที่มีความจำเพาะ และทำให้เกิด BNP ในลูกโคได้

การศึกษาแอนติบอดีในซีรัมแม่โคที่ให้ลูก BNP โดย Bridger และคณะ [13] และ Pardon และคณะ [20] โดยนำซีรัมของแม่โคที่ให้ลูก BNP มาทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดขาวลูกโคที่เกิดจากฟาร์มที่ไม่มีประวัติ BNP ตรวจสอบการทำปฏิกิริยาด้วย flow cytometry พบการจับกันของ IgG จากแม่ BNP กับเม็ดเลือดขาวลูกโคที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน ได้ นอกจากนี้ Bridger และคณะ [13] ยังได้ทดลองแยกลูกคลอดใหม่จากแม่โคที่มีประวัติให้ลูก BNP มาเก็บตัวอย่างเซลล์เม็ดเลือดและไขกระดูกก่อนที่จะได้รับนมเหลือง แล้วจึงให้กินนม น้ำเหลืองแล้วติดตามการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เม็ดเลือดและไขกระดูก พบว่า มีการจับของ IgG บนผิวเม็ดเลือดขาวลูกโคภายหลังการได้รับนม น้ำเหลือง และเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำตามมาร่วมกับไขกระดูกเสื่อม ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าแอนติบอดีที่มีอยู่ในแม่โค ทำปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดลูกโค รวมถึงแอนติเจนบนผิวของ precursor cells สำหรับเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดด้วย ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการเกิด BNP และเมื่อทำการศึกษาแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดขาว โดย Foucras และคณะ [21] โดยนำไปทำ peptide sequence พบลำดับ peptide ตรงกับ MHC class I ของ Bovine Leucocyte Antigen (BoLA) ซึ่งพบได้ทั้งบนผิวเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดและเมื่อนำไปทดสอบความจำเพาะต่อ monoclonal antibody ต่อ MHC class I พบปฏิกิริยาที่จำเพาะเกิดขึ้น บน epitope หลายตำแหน่งบนผิวเม็ดเลือดขาว ซึ่งความจำเพาะนี้พบในการศึกษาโดย Deutskens และคณะ [22] เช่นกัน

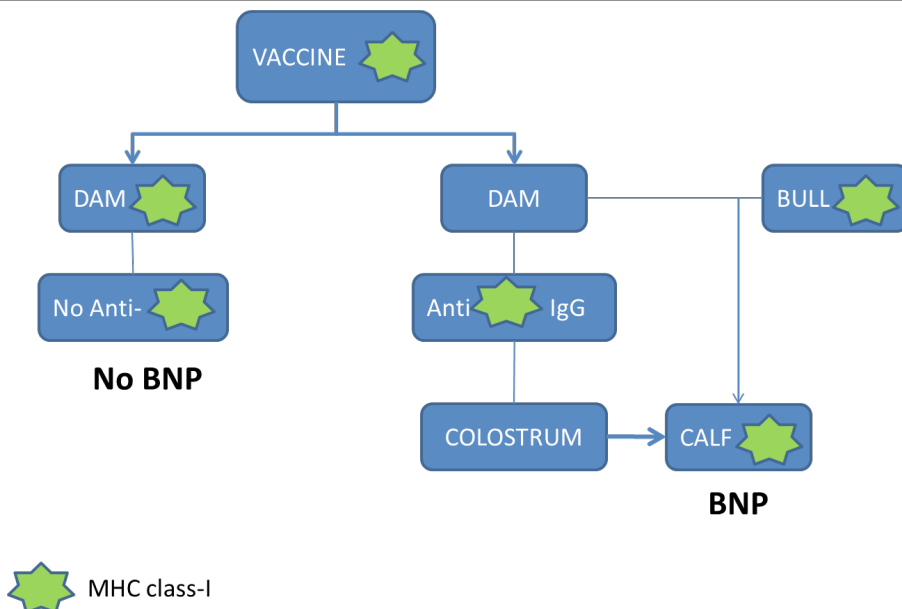
กลไกการเกิดโรคโดยภูมิคุ้มกันจากแม่สู่ลูกเกิดได้ในคนเช่นกัน คือโรค Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) ซึ่งพบมากขึ้นในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา [23, 24] ซึ่งภาวะเกล็ดเลือดต่ำมีความเกี่ยวข้องกับภาวะนิวโทรฟิลล์ลดต่ำลงด้วยอย่างไรก็ตามกลไกของ MHC class I ในคนต่อการเกิดโรคดังกล่าวยังไม่ชัดเจน [24-26]

แหล่งของ MHC class I คือวัคซีน

จากข้อมูลทางระบาดวิทยา พบว่าฟาร์มที่เกิด BNP และแม่โคที่ให้ลูก BNP เป็นฟาร์มแม่โคที่ใช้/ได้รับวัคซีน PregSure™ ในการป้องกันโรค BVD [11, 19, 20, 22] ดังนั้น จึงได้มีการศึกษาการ

ปนเปื้อนของ MHC class I ในวัคซีนนี้รวมทั้งวัคซีนอื่นที่ใช้ป้องกันโรค BVD การศึกษาโดย Deutskens, Lamp [22] ได้คัดแยก MHC class I จากวัคซีน PregSure™ โดยตกตะกอนโปรตีนด้วย acetone และใช้ monoclonal anti-bovine MHC I (IL-A88) สามารถจำแนกแอนติเจนดังกล่าวได้ ส่วน Foucras และคณะ [21] ได้แยกแอนติเจนนี้และจำแนกได้ด้วย monoclonal antibody ชนิดเดียวกัน แม่โคที่ได้รับวัคซีน PregSure™ ซึ่งมี MHC class I ของ BoLA จะสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนดังกล่าว และส่งต่อให้ลูกผ่านทางนมแม่เหลือง ซึ่งหากเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดของลูกโคมีแอนติเจนนี้ จะถูกทำลายด้วยแอนติบอดีจากแม่โค และเกิด BNP ขึ้นในที่สุด การทดลองโดยใช้ flow cytometer เพื่อตรวจการทำปฏิกิริยาพบผิวเม็ดเลือดขาว พบว่าลูกโคที่เกิดจากแม่ที่ได้รับวัคซีน BVD ชนิดดังกล่าวพบว่าเกิดปฏิกิริยาขึ้นและแสดงอาการของโรค ในขบวนการผลิตวัคซีนใช้เซลล์เพาะเลี้ยงชนิด Bovine kidney cell line ซึ่งน่าจะเกิดการปนเปื้อน MHC class I ที่ตรงกับ BoLA ของโคบางกลุ่ม โดยเฉพาะแม่โคที่มีแอนติเจนนี้ต่างออกไป (Figure 1) โดยคาดว่าเกิดจากการใช้เซลล์ไตของโค (Bovine kidney cell) ที่ใช้ผลิตวัคซีนชนิดนี้ [16] และเนื่องจากพบโรคนี้ร่วมกับการใช้วัคซีนดังกล่าว ดังนั้นในเดือน เมษายน ค.ศ. 2010 ได้หยุดจำหน่ายในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนีและห้ามจำหน่ายในสหภาพยุโรปตั้งแต่เดือน กรกฎาคมปีเดียวกัน [27] นอกจากนี้ในเดือนสิงหาคมวัคซีนนี้หยุดการจำหน่ายในนิวซีแลนด์ [28]

Figure 1. The MHC Class-I in Vaccine Inducing a Production of Anti-MCH Class-I^a



^aThe MHC class-I in vaccine induce a production of anti-MCH class-I in a differed MHC class-I dam (right side). When the MHC class-I variant dam mated with the vaccine-MHC class-I-identical bull, and the calf carry the bull's MHC, alloantibodies in the dam's colostrum then transfer to the calf and finally bovine neonatal pancytopenia (BNP) occur.

สรุป

การปนเปื้อน MHCclass I ในการผลิตวัคซีน เป็นผลให้แม่โคที่ได้รับวัคซีนสร้างแอนติบอดีต่อ MCH class I ชนิดนั้นและถ่ายทอดให้ลูกผ่านนม น้ำเหลืองเป็นผลให้เกิดการทำลายเซลล์เม็ดเลือดในลูกโค ดังนั้นในขั้นตอนการผลิตวัคซีนนอกจากต้องระวังการปนเปื้อนเชื้อโรคอื่นแล้ว การปนเปื้อนชิ้นส่วนเซลล์ที่ใช้ผลิตเชื้อยังส่งผลให้เกิดความเสียหายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Friedrich A, Rademacher G, Böttcher J, Kappe E, Hafner-Marx A, Weber BK, et al. Gehäuftes Auftreten von hämorrhagischer Diatheses bei Kälbern in süddeutschen Rinderbeständen. in *7th Berlin-Brandenburgischer Rindertag*. 2008. Berlin.
2. Witt K, Weber CN, Meyer J, Buchheit-Renko S, Muller KE. Haematological analysis of calves with bovine neonatal pancytopenia. *Vet Rec*. 2011;169(9):228.
3. Bell C, Scott P, Penny C. Ten cases of (Bleeding Calf Syndrome) in a scottish beef herd: epidemiology. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic diathesis in calves*. 2009. Marseille.
4. Brugère-Picoux J. Bleeding disorder in young calves in France. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marsielle.
5. Corbiere F, Foucras G, Lacroix C, Meyer G, Schelcher F. Haemorrhagic diathesis syndrome: clinical and epidemiological findings of 48 suspected cases in France, 2007-2009. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marseille.
6. Ellis-Iversen J, Colloff A. Epidemiological analysis of GB cases. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marseille.
7. Friedrich A, Carlin A, Assad A, Böttner M, Rademacher G, Sauter-Louis CM, et al. Experimental production of the syndrome. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marsielle.
8. Pardon B, De Bleecker K, Steukers L, Dierick J, Saey V, Maes S, et al. Neonatal diathesis in Belgium: epidemiology. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marseille.
9. Smolenaars AJG, Mars MH. Epidemiologic and diagnostic results of haemorrhagic disease syndrome in calves in the Netherlands. in *Satellite Symposium on Haemorrhagic Diathesis in Calves*. 2009. Marseille.
10. Sanchez-Miguel C, McElroy M, Walsh E. Bovine neonatal pancytopenia in calves in Ireland. *Vet Rec*. 2010;166(21):664.
11. Bell CR, Scott PR, Sargison ND, Wilson DJ, Morrison L, Howie F, et al. Idiopathic bovine neonatal pancytopenia in a Scottish beef herd. *Vet Rec*. 2010;167(24):938-940.
12. Gosselin V, Fecteau G, Nichols S. Presumptive bovine neonatal pancytopenia in a Holstein calf in Quebec. *Can Vet J*. 2011;52(7):788-790.
13. Bridger PS, Bauerfeind R, Wenzel L, Bauer N, Menge C, Thiel HJ, et al., Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011;141(1-2): 1-10.
14. Friedrich A, Buttner M, Rademacher G, Klee W, Weber BK, Muller M, et al. Ingestion of colostrum from

- specific cows induces Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) in some calves. *BMC Vet Res.* 2011;7:10.
15. Pardon B, Steukers L, Dierick J, Ducatelle R, Saey V, Maes S, et al. Haemorrhagic diathesis in neonatal calves: an emerging syndrome in Europe. *Transbound Emerg Dis.* 2010;57(3):135-146.
 16. Bastian M, Holsteg M, Hanke-Robinson H, Duchow K, Cussler K. Bovine Neonatal Pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine.* 2011; 29(32):5267-5275.
 17. Willoughby K, Gilray J, Maley M, Dastjerdi A, Steinbach F, Banks M, et al. Lack of evidence for circovirus involvement in bovine neonatal pancytopenia. *Vet Rec.* 2010;166(14):436-437.
 18. Kappe EC, Halami MY, Schade B, Alex M, Hoffmann D, Gangl A, et al. Bone marrow depletion with haemorrhagic diathesis in calves in Germany: characterization of the disease and preliminary investigations on its aetiology. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2010;123(1-2):31-41.
 19. Schroter P, Kuiper H, Holsteg M, Puff C, Haas L, Baumgartner W, et al. Reproducibility of bovine neonatal pancytopenia (BNP) via the application of colostrum. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2011;124(9-10): 390-400.
 20. Pardon B, Stuyven E, Stuyvaert S, Hostens M, Dewulf J, Goddeeris BM, et al. Sera from dams of calves with bovine neonatal pancytopenia contain alloimmune antibodies directed against calf leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;141(3-4):293-300.
 21. Foucras G, Corbiere F, Tasca C, Pichereaux C, Caubet C, Trumel C, et al. Alloantibodies against MHC Class I: A novel mechanism of neonatal pancytopenia linked to vaccination. *J Immunol.* 2011;187:6564-6570.
 22. Deutskens F, Lamp B, Riedel CM, Wentz E, Lochnit G, Doll K, et al. Vaccine-induced antibodies linked to bovine neonatal pancytopenia (BNP) recognize cattle major histocompatibility complex class I (MHC I). *Vet Res.* 2011;42(1):97.
 23. Chow MP, Sun KJ, Yung CH, Hu HY, Tzeng JL, Lee TD. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to HLA-A2 antibody. *Acta Haematol.* 1992;87(3):153-155.
 24. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev.* 2008;22(1):33-52.
 25. King KE, Kao KJ, Bray PF, Casella JF, Blakemore K, Callan NA, et al. The role of HLA antibodies in neonatal thrombocytopenia: a prospective study. *Tissue Antigens.* 1996;47(3):206-211.
 26. Taaning E. HLA antibodies and fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: myth or meaningful? *Transfus Med Rev.* 2000;14(3):275-280.
 27. European Medicine Agency, E.E.M. *PregSure BVD.* 2010; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Pregsure_BVD/vet_referral_000045.jsp&mid=WC0b01ac05800986a1&murl=menus/regulations/regulations.jsp&jenabled=true#
 28. Pfizer New Zealand. *Pfizer Voluntarily Suspends Sales and Implements Recall of PregSure™ BVD Vaccine in New Zealand.* 2011; Available from: [http://www.pfizer.co.nz/sites/pfizernewzealand/Documents/20110824%20NZ%20Media%20Statement%20PregSure%20BVD%20Recall%20Final%20v2%20\(2\).pdf](http://www.pfizer.co.nz/sites/pfizernewzealand/Documents/20110824%20NZ%20Media%20Statement%20PregSure%20BVD%20Recall%20Final%20v2%20(2).pdf)