

Hepatokutani sindrom u pasa

Hepatocutaneous syndrome in dogs



Vlahović*, D., I. Conrado Šoštarić-Zuckermann, J. Gotić, N. Puvača

Sažetak

Hepatokutani sindrom u pasa rijedak je metabolički poremećaj koji uključuje površinski nekrolitični dermatitis, hepatopatiju povezanu s hepatokutanim sindromom, hipoaminoacidemiju i aminoaciduriju. U nekih se pasa kožne lezije mogu pojaviti kasnije, stoga je u literaturi predložen novi naziv, sindrom aminoacidurične pseće hipoaminoacidemične hepatopatije, koji bi uključivao pse s kožnim lezijama i bez njih. U ovom je radu opisan patoanatomski i patohistološki nalaz hepatokutanog sindroma psa starog 10 godina, pasmine malteški psić, obduciranog u Zavodu za Veterinarsku patologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ključne riječi: hepatokutani sindrom, pas, hepatopatija, hipoaminoacidemija, aminoacidurija, površinski nekrolitični dermatitis

68

Abstract

Hepatocutaneous syndrome is a rare metabolic disorder in dogs, defined by the presence of superficial necrolytic dermatitis, hepatocutaneous-associated hepatopathy, aminoaciduria and hypoaminoacidemia. Since in some dogs cutaneous lesions can manifest in later stages of the disease, an alternative term was proposed: aminoaciduric canine hypoaminoacidemic hepatopathy syndrome (ACHES), which includes dogs with and without developed skin lesions. This article presents the gross and histopathological findings of hepatocutaneous syndrome in a 10 year old male Maltese dog necropsied at the Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb.

Key words: hepatocutaneous syndrome, dog, hepatopathy, hypoaminoacidemia, aminoaciduria, superficial necrolytic dermatitis.

Anamneza

Pas pasmine malteški psić u dobi od 10 godina primljen je na Klinike Veterinarskog fakulteta zbog zadebljane kože na svim šapama na kojima se povremeno pojave male gnojne upale. Životinja je već dulje vrijeme na terapiji za mitralnu insuficijenciju. Kliničkim pregledom utvrđena je prisutnost dobro ograničenih područja eritema s ljuštenjem na prepuciju i perianalno, hiperkeratoza mekušiću svih šapa te znatno povećani jetreni enzimi GGT, ALT i AP. Ultrazvuč-

nim pregledom abdomena utvrđena su mješovita područja hiperehogenosti i hipoehogenosti svih lobusa jetre, tzv. swiss-cheese pattern ili uzorak pčelinjih saća i hepatomegalija. Radi daljnje dijagnostike dogovorena je biopsija kože i jetre, no tijekom zahvata životinja je uginula zbog kardiopulmonalnog aresta te su obavljene razudba i histopatološka pretraga.

Patološkoanatomski nalaz prikazan je na slikama 1 do 3.

Patohistološki nalaz prikazan je na slikama 4 do 8.

Dr. sc. Dunja VLAHOVIĆ, dr. med. vet., poslijedoktorandica., dr. sc. Ivan CONRADO ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, dr. med. vet., Dipl. ECVP, izvanredni profesor, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, dr. sc. Jelena GOTIĆ, dr. med. vet., docent, Neja PUVAČA, dr. med. vet., Klinika za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: dvlahovic@vef.unizg.hr.

Dijagnoza

Hepatokutani sindrom.

Komentar

Hepatokutani sindrom u pasa relativno je rijedak metabolički poremećaj koji uključuje kožne lezije, tj. površinski nekrolitični dermatitis, i poseban oblik hepatopatije, tzv. hepatopatiju povezanu s hepatokutanim sindromom kao i hipoaminoacidemiju i aminoaciduriju (Loftus i sur., 2022.).



Slika 1. Koža mekušiću svih četiriju šapa izrazito zadebljana, hrpave površine i svjetlosmečkaste boje (hiperkeratoza mekušiću).



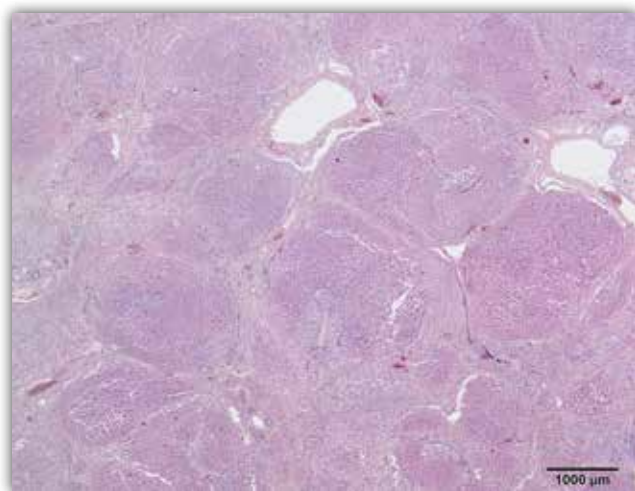
Slika 2. Koža prepucija. Vidljiva hrpava svjetlosmečkasta zadebljanja (hiperkeratoza).

Naime u pasa oboljelih od hepatokutanog sindroma najčešći je klinički simptom dermatitis koji zahvaća mekušiću, periokularno i perioralno područje, anogenitalnu regiju i mjesta pritiska, a pojavljuje se u obliku eritema, stvaranja krasta, eksudacije, ulceracija i alopecije. U ovih su pasa utvrđene i istodobne promjene na jetri, poput umjerene do jake vakuolizacije hepatocita i kolapsa parenhima te nodularne regeneracije. Također, krvne pretrage pokazuju sniženu koncentraciju aminokiselina i povremeno povišenu razinu glukagona u plazmi, a može se razviti i šećerna bolest. Promjene na jetri najčešće su idiopatske, no mogu biti uzrokovane i primjenom antikonvulzijskih lijekova, a rjeđe i kao posljedica glukagonoma i karcinoma želuca (Cullen i Stalker, 2016.). Naime kako glukagon potiče katabolizam aminokiselina u jetri, poznato je da u ljudi trajna hiperglukagonemija stimulira produljenu glukoneogenezu u jetri te tako uzrokuje sekundarnu hipoaminoacidemiju. No iako je dokazano da zatajenje jetre može uzrokovati povišene razine glukagona u laboratorijskih životinja, u pasa još nije razjašnjen mehanizam nastanka hipoaminoacidemije. Moguće je također da se radi o pretjeranom katabolizmu aminokiselina, no trebalo bi istražiti i djelovanje drugih biološki aktivnih tvari koje nastaju oštećenjem jetre. Smatra se da kožne lezije nastaju upravo zbog hipoaminoacidemije i posljedične deplekcije epidermalnih proteina (Cullen i Stalker, 2016.; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.).

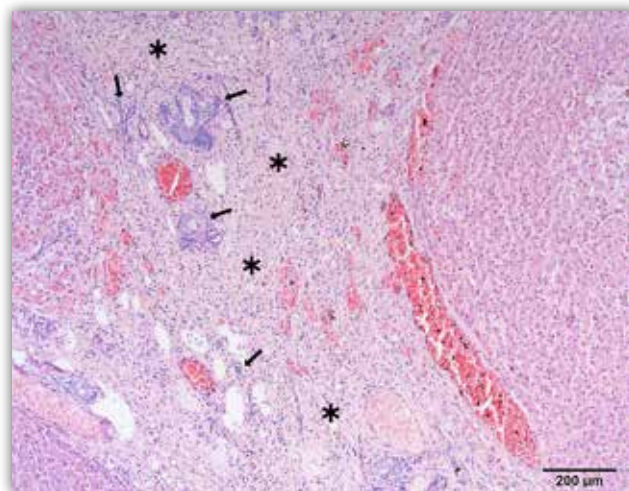
Unatoč dosadašnjem uvriježenom stajalištu prema kojemu za dijagnozu hepatokutanog sindroma u pasa moraju biti istodobno prisutne kožne i jetrene lezije, nova su istraživanja uputila na mogućnost ka-



Slika 3. Jetra je izrazito nodularnog izgleda te umjereno prhke koherencije.



Slika 4. Jetra. Jetreni režnjići vidno su smanjeni (kolabirani) te nepravilnih i neujednačenih obrisa. HE 2 x.

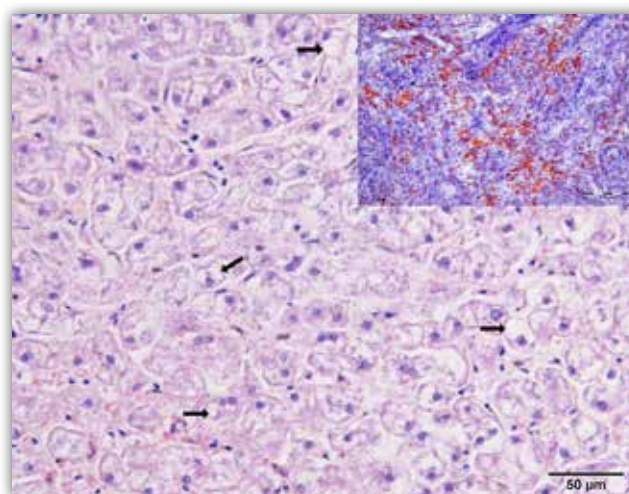


Slika 5. Jetra. Periportalna fibroza (zvjezdice) i hiperplazija žučnih kanalića (strelice). HE 10 x.

snije pojave površinskog nekrolitičnog dermatitisa. Stoga su neki istraživači predložili preimenovanje ovog sindroma u sindrom aminoacidurične pseće hipoaminoacidemične hepatopatije (engl. *Aminoaciduric Canine Hypoaminoacidemic Hepatopathy Syndrome*, ACHES). Ovaj bi naziv uključivao slučajeve s kožnim lezijama i bez njih jer, prema rezultatima njihova istraživanja, čak 46 % pasa s hepatopatijom, hipoaminoacidemijom i aminoacidurijom još nije imalo razvijene kožne lezije (Loftus i sur., 2022.).

Glavna je makroskopska promjena na jetri pasa oboljelih od ovog sindroma nodularni izgled zbog kojeg najviše nalikuje na cirozu, a histopatološkom se pretragom uočava umjerena do jaka vakuolizacija hepatocita s kolapsom parenhima praćenim nodularnom regeneracijom. Iako je u nekim radovima utvrđena fibroza, koja je glavno obilježje ciroze jetre, u većini se slučajeva uočavaju retikulinska i kolagenska vlakna koja predstavljaju ostatke kolabiranih jetrenih režnjića te proliferacija žučnih kanalića. Upalna reakcija i nekroze najčešće nisu prisutni. Vakuole se u hepatocitima pomoću specijalnih bojenja boje pozitivno na lipide (Jacobson i sur., 1995.; Cullen i Stalker, 2016.). Površinski nekrolitični dermatitis ima u pasa histopatološki karakterističan, tzv. crveno-bijelo-plavi izgled epidermisa, gdje crveno označava parakeratotičnu hiperkeratozu, bijelo epidermalnu nekrolizu ili laminarni intraepidermalni edem, a plavo hiperplaziju bazalnog sloja (Jacobson i sur., 1995.; Thelma i sur., 2005.; Mauldin i Peters-Kennedy, 2016.).

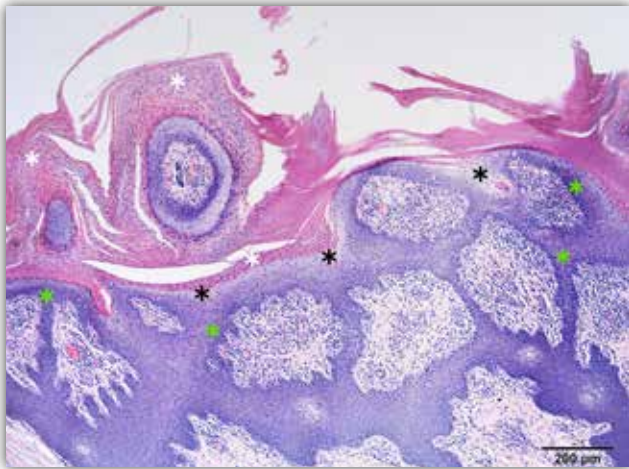
Prognoza je kod ove bolesti loša, a vrijeme preživljavanja često kraće od šest mjeseci (Nam i sur., 2017.). Liječenje se najčešće temelji na nadomjesku aminokiselina, parenteralno i suplemenatima u hra-



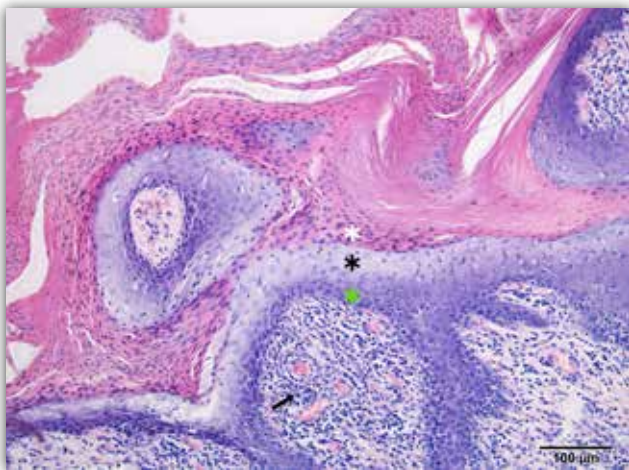
Slika 6. Jetra. Vakuolarna degeneracija hepatocita, pretežno makrovezikularna (strelice). HE 40 x. Umetak: jetra. Masne kapljice u hepatocitima pozitivne na Sudan III (jarko narančasta boja, 20 x).

ni, i balansiranoj prehrani, što može u nekim slučajevima bitno produljiti život (više od tri godine) (Loftus i sur., 2022.).

Na razudbi životinje utvrđene su sljedeće promjene: hiperkeratoza kože svih mekuših i prepucija (slike 1 i 2), izrazito nodularan izgled jetre koja nalikuje cirozi (slika 3) s atrofijom žučnog mjehura, ekscentrična hipertrofija lijeve klijetke srca i endokardioza bikuspidnih i trikuspidnih zalistaka, edem pluća, fibroza obaju bubrega i nefrolitijaza desnog bubrega te hiperplazija obiju paraštitnih žlijezda. Histopatološkom pretragom kože mekuših i prepucija utvrđena je parakeratotična hiperkeratoza, hiperplazija epidermisa, akantozna *stratum spinosum*, intraepidermalni edem te limfoplazmatični infiltrat



Slika 7. Koža mekušci. Na slici su vidljive promjene karakteristične za površinski nekrotični dermatitis, tj. tzv. crveno-bijelo-plavi izgled epidermisa. Crveno – parakeratotična hiperkeratoza (bijele zvjezdice), bijelo – epidermalna nekroliza ili laminarni intraepidermalni edem (crne zvjezdice) i plavo – hiperplazija bazalnog sloja epidermisa (zelene zvjezdice). HE 10 x.



Slika 8. Koža mekušci. Osim prethodno opisanih promjena parakeratotične hiperkeratoze (bijela zvjezdica), intraepidermalnog edema (crna zvjezdica) i hiperplazije bazalnog sloja (zelena zvjezdica), u dermisu se nalazi i limfoplazmatični infiltrat (strelica). HE 20 x.

u dermisu (slike 7 i 8). U tkivu jetre uočava se periportalna fibroza i hiperplazija žučnih kanalića, smanjenje jetrenih reznjica i vakuolarna degeneracija hepatocita (slike 4, 5 i 6). Specijalnim bojenjem Sudan III na mast pozitivno su se obojile vakuole u hepatocitima (slika 6). Osim opisanih lezija na koži i jetri koje su karakterističan nalaz kod hepatokutanog sindroma, izraženije su promjene utvrđene i na bubrezima, poput kroničnog intersticijskog nefritisa, glomeruloskleroze, mjestimične dilatacije tubula, mikronefrolitijaze te multifokalnih kroničnih

kortikalnih infarkta. Hiperplazija paraštitnih žlijezda najvjerojatnije je posljedica kroničnih promjena na bubrezima.

Na temelju razudbenog i histopatološkog nalaza te rezultata kliničkih pretraga postavljena je dijagnoza hepatokutanog sindroma. Etiologija promjena na jetri nije utvrđena, no one najčešće i jesu idiopatske. Promjene na bubrezima vjerojatno su posljedica visoke dobi životinje, no također su mogle negativno utjecati na krajnji ishod.

Literatura

- CULLEN, J. M., M. J. STALKER (2016): Liver and Biliary System. U: Maxie, M. G.: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Elsevier. St. Louis (258-352).
- GROSS, T. L., P. J. IHRKE, E. J. WALDER, V. K. AFFOLTER (2005): Necrotizing Diseases of the Epidermis. U: Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis, Second Edition. Blackwell Science Ltd.. Oxford, UK (75-98).
- JACOBSON, L. S., R. M. KIRBERGER, J. W. NESBIT (1995): Hepatic Ultrasonography and Pathological Findings in Dogs With Hepatocutaneous Syndrome: New Concepts. J. Vet. Intern. Med. 9, 399-404.
- LOFTUS, J. P., A. J. MILLER, S. A. CENTER, J. PETERS-KENNEDY, M. ASTOR (2022): Treatment and outcomes of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. J. Vet. Intern. Med. 36, 106-115.
- LOFTUS, J. P., S. A. CENTER, M. ASTOR, A. J. MILLER, J. PETERS-KENNEDY (2022): Clinical features and amino acid profiles of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. J. Vet. Intern. Med. 36, 97-105.
- MAULDIN, E. A., J. PETERS-KENNEDY (2016): Integumentary System. U: Maxie, M. G.: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Elsevier. St. Louis (509-798).
- NAM, A., S. M. HAN, D. M. GO, D. Y. KIM, K. W. SEO, H. Y. YOUN (2017): Long-Term Management With Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells And Conventional Treatment In A Dog With Hepatocutaneous Syndrome. J. Vet. Intern. Med. 31, 1514-1519.