

# Sistemska amiloidoza u mačke

## Systemic amyloidosis in a cat



Šoštarić-Zuckermann, I.-C.

### Sažetak

**A**miloidoza je skupina bolesti uzrokovanih pogrešnim savijanjem i nakupljanjem proteina u obliku beta-nabranih ploča, što dovodi do poremećaja u funkciji zahvaćenih organa. U životinja se amiloidoza pojavljuje u različitim oblicima, što se ogleda u dosad opisanih dvadeset i jednog prekursorskog proteina. Bilo da se pojavljuje lokalizirano ili sistemski, u životinja je općenito najčešća amiloidoza AA, koja je povezana s kroničnim upalama. Amiloidoza AL, uzrokovana lakim lancima imunoglobulina, češće se pojavljuje u ljudi nego u životinja, gdje je uglavnom lokalizirana unutar plazma-staničnih tumora. Klinički znakovi ovise o zahvaćenim organima, pri čemu su najčešće pogođeni bubrezi, jetra i slezena, što može rezultirati zatajenjem organa ili, u slučaju jetre i slezene, rupturom. Dijagnostika se temelji na makroskopskom i mikroskopskom prepoznavanju amorfnih naslaga te potvrdi histokemijskim bojenjem kongo-crvenilom, imunohistokemijom pretragom ili masenom spektrometrijom. U ovom osvrtu, koristeći se slučajem sistemske amiloidoze u mačke koja je uginula od posljedica rupture jetre, objašnjena je osnovna klasifikacija te ukratko morfologija i patogeneza amiloidoze.

64

**Ključne riječi:** pas, timom, histopatologija, imunohistokemija

### Abstract

Amyloidosis is a group of diseases caused by the misfolding and accumulation of proteins in the form of beta-pleated sheets, leading to impaired function of the affected organs. In animals, amyloidosis occurs in various forms, which is reflected in the twenty-one precursor proteins described so far. Whether localized or systemic, the most common type in animals is AA amyloidosis, which is associated with chronic inflammation. AL amyloidosis, caused by light chains of immunoglobulins, occurs more frequently in humans than in animals, where it is mostly localized within plasma cell tumors. Clinical signs depend on the affected organs, with the kidneys, liver, and spleen most commonly involved, which may result in organ failure or, in the case of the liver and spleen, rupture. Diagnosis is based on macroscopic and microscopic recognition of amorphous deposits, confirmed by histochemical staining with Congo red, immunohistochemical testing, or mass spectrometry. In this review, using the case of systemic amyloidosis in a cat that died from the consequences of liver rupture, the basic classification, as well as a brief explanation of the morphology and pathogenesis of amyloidosis, are discussed.

**Key words:** dog, thymoma, histopathology, immunohistochemistry

Dr. sc. Ivan CONRADO ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, dr. med. vet., Dipl. ECVP, izvanredni profesor, Zavod za Veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet U Zagrebu. Dopisni autor: isostaric@vef.unizg.hr

## Anamneza

Vlasnik je dostavio na razudbu 11 godinu staru mačku koja je, prema njegovu iskazu, imala nespecifične simptome (mirnija nego inače, inapetencija) 24 h prije uginuća. Mačka je živjela u kućanstvu s više mačaka.

**Patološkoanatomski nalaz** prikazan je na slikama 1 – 3.

**Patohistološki nalaz** prikazan je na slikama 4 – 7.

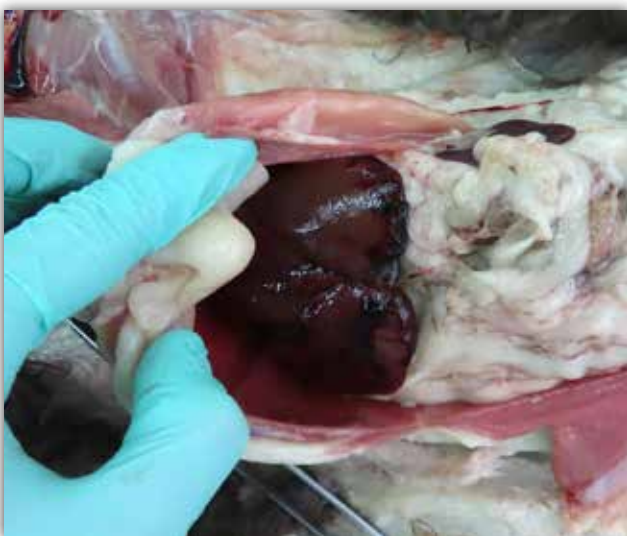
**Dijagnoza:** amiloidoza jetre i bubrega

## Komentar

Amiloidoza uključuje spektar različitih bolesti kod kojih dolazi do krivog nabiranja proteina (engl. *misfolding*) i njihova nakupljanja u inertnoj, nerazgradivoj formi beta-nabranih ploča. Do ovakvog nakupljanja dolazi zbog sklonosti određenih peptida ili proteina u životinja da se nepravilno savijaju i oligomeriziraju. Čimbenici poput mutacija, proteolize i samoasocijacije amiloidnih prekursorskih proteina mogu pospješiti i pridonijeti ovom procesu.

Naziv bolesti dolazi od latinske riječi *amylum* i grčke *amylon*, koje znače škrob. Ovaj je naziv skovao Rudolf Virchow 1854. godine nakon što je primijetio pozitivnu reakciju zahvaćenog tkiva na bojenje jodom, slično kao kod škroba (Metkar i sur, 2024.).

Prvi opisi amiloidoze datiraju još iz 1639. godine, kada su zabilježeni makroskopski nalazi poput „lojne jetre“, „voštane i bijele kamene slezene“ te „spužvaste jetre“. Ove je zapise Virchow poslije interpretirao kao prve opise amiloidoze (Metkar i sur, 2024.).



Slika 1. Abdominalna šupljina. Uočite jetru koja je umjereno povećana te na ventralnim rubovima prekrivena zgrušanom krvlju (krvarenja) koja upućuje na rupturu jetre.

Iako se u početku smatralo da je amiloid polisaharid (kao što bi i ime sugeriralo), Friedrich i Kekulé su 1859. godine otkrili da je on zapravo pretežno proteinske prirode, s kompleksnim šećerima kao pridodanim molekulama (Metkar i sur, 2024.). Prvi sistematični opisi amiloidoze u domaćih životinja datiraju iz šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća (Florczuk-Kotomyja i sur., 2020.), a do danas je amiloidoza opisana u svih domaćih i mnogih divljih životinja. Klasifikacija amiloidoze kompleksna je i mijenjala se kroz vrijeme. Detaljan pregled klasifikacije nije predmet ovog teksta i čitatelje upućujemo na recentni pregledni članak Iwade i sur., 2024.

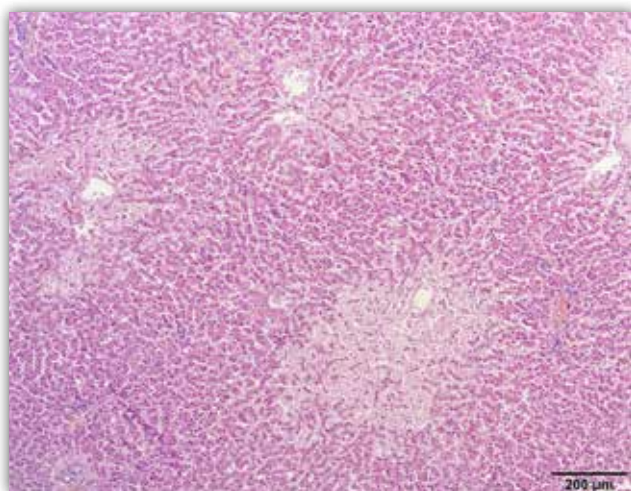
Za razumijevanje amiloidoze bitno je primijetiti da svaki oblik amiloidoze ima svoj ishodišni (prekursorski) protein iz kojega se amiloid razvija, kao



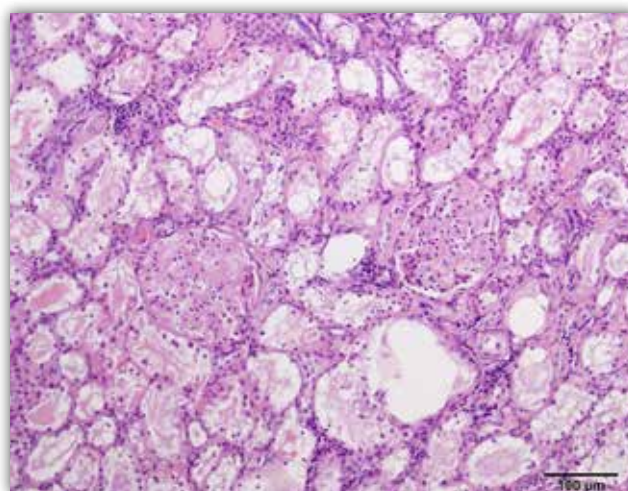
Slika 2. Bubrezi, kortikalna strana nakon uklanjanja kapsule. Uočite blago povećane bubrege koji su naglašenije svjetlo-krem boje.



Slika 3. Bubrezi, prerez. Slično kao i na prethodnoj slici, uočava se blijeda krem boja kore obaju bubrega.



Slika 4. Jetra. Centrilobularno, prateći sinusoide, uočava se ekstracelularni, nježno eozinofilni materijal koji komprimira hepatocyte (amiloid); H&E, ukupno povećanje 100 x.



Slika 5. Bubrež. Uočljiva dva glomerula unutar kojih se, proširujući i naglašavajući glomerularno klupko, uočava eozinofilni ekstracelularni materijal. Osim toga, pojedini su tubuli vidljivi na lijevoj strani slike ispunjeni jarkije eozinofilnom tekućinom (hijalinski, tj. proteinski cilindri). Također, multifokalno je prisutan slabiji limfoplazmatični infiltrat; H&E, ukupno povećanje 200 x.

i tzv. proteinski biljeg amiloida (engl. *amyloid signature protein*). Ovi potonji proteini sami po sebi nisu amiloidni, ali se kolokaliziraju s različitim amiloidnim proteinima te se smatra da sudjeluju u njihovu taloženju ili inhibiciji. Profili proteinskih biljega amiloida razlikuju se ovisno o ishodišnim amiloidnim proteinima, zahvaćenim tkivima i životinjskim vrstama. Proteini koji se svrstavaju u proteinske biljege amiloida mogu biti korisni u dijagnostici, tj. identifikaciji o kojoj se točno vrsti amiloidoze radi. Serumski amiloid P vjerojatno je najpoznatiji proteinski biljeg amiloidoze, no on, iako je čest u ljudi, u životinjskih je vrsta rijedak. Zapravo, u pasa i mačaka nije ni opisan. S te strane u životinja su mnogo važniji apolipoproteini E, A-I i A-IV.

Prije negoli se upustimo u raspravu o prekursor-skim proteinima amiloida, važno je spomenuti da se amiloidoza klasificira na sistemsku i lokaliziranu, ovisno o tome je li odlaganje amiloida samo na jednom mjestu, tj. tkivu, ili na više različitih mjesta, tj. organa u tijelu. Pritom isti ishodišni protein amiloidoze može u jedne životinjske vrste biti povezan sa sistemskom amiloidozom, a u druge s lokaliziranim amiloidozom. U nastavku ćemo od ukupno 21 prekursor-skog proteina amiloidoze, koji su do sada opisani u raznih životinjskih vrsta, izdvojiti četiri koja su vjerojatno najvažnija u veterinarskoj medicini, odnosno četiri oblika amiloidoze – AA, AL, IAPP i A $\beta$ .

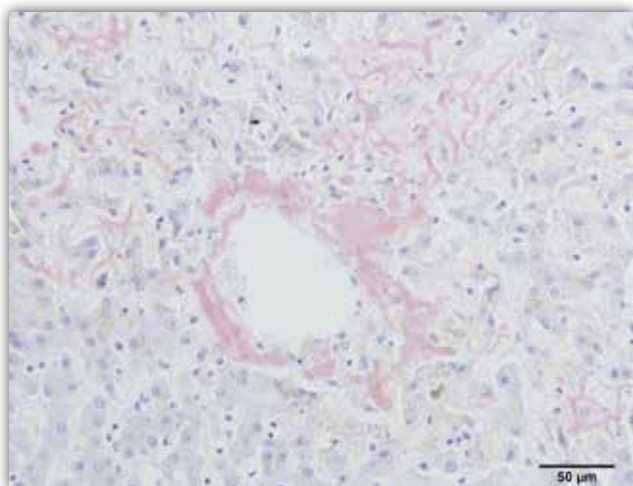
U domaćih je životinja tako serumski amiloid A (SAA) najčešći prekursor-ski protein. Serumski amiloid A (SAA) jest protein akutne upalne faze koji se sintetizira u jetri djelovanjem upalnih citokina poput interleukina 6. Sistemski oblik amiloidoze AA u životinja nastaje kada zbog kronične upale i prekomjerne

proizvodnje proteina SAA, dolazi do taloženja amiloida AA u različitim organima. Tako je bilo i u ovom našem slučaju. Iako nije objektivno dokazano, gotovo je sigurno da je opisana mačka imala amiloidozu AA.

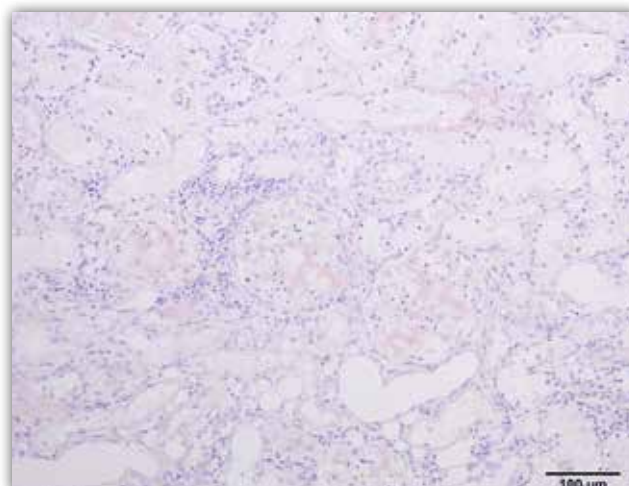
U pasa i mačaka amiloidoza AA najčešće zahvaća bubrege, gdje depoziti u glomerulima mogu uzrokovati nefrotski sindrom. U mačaka je, za razliku od pasa, medularno taloženje amiloida AA češće od glomerularnog. Kao zanimljivost navedimo da štorkori ne razvijaju amiloidozu AA jer ne ekspimiraju cjeloviti protein SAA, što ih čini iznimkom među sisavcima (Iwaide i sur., 2025.).

Amiloidoza AL jest ona kod koje su prekursor-ski proteini podrijetlom od lakih lanaca imunoglobulina (L – od engl. *light chain*). Uz tip amiloidoze AA, ovo je najstariji opisan tip sistemske amiloidoze, koji je ujedno i najčešći tip u ljudi u razvijenim zemljama (Desport i sur., 2012.), no u životinja je AL amiloidoza, barem u sistemskom obliku, vrlo rijetka. Ova je vrsta amiloidoze povezana s klonskom proliferacijom plazma-stanica koje proizvode lake lance imunoglobulina s istom varijabilnom domenom. Amiloidne naslage sastoje se od kappa ili lambda lakih lanaca imunoglobulina proizvedenih od tumorskih (monoklonskih) plazma-stanica. U životinja se amiloidoza AL najčešće pojavljuje u lokaliziranom obliku u sklopu plazmacitnih tumora. Sistemski je oblik iznimno rijedak, za sada je opisan samo u konja s multiplim mijelomom te u goveda s deficijencijom adhezije leukocita (Iwaide i sur., 2025.).





Slika 6. Jetra, centrilobularno područje. Vidljiva je narančasto do ružičasto obojena ekstracelularna supstancija (amiloid) koja okružuje centrilobularnu venu i širi se u okolne sinusoide (Disseove prostore); kongo-crvenilo, ukupno povećanje 400 x.



Slika 7. Bubrež. Vidljiva tri glomerula unutar kojih se, naglašavajući klupko, uočava slično obojena ekstracelularna supstancija kao i ona na slici 6 (amiloid); kongo-crvenilo, ukupno povećanje 200 x.

Amiloidni polipeptid otočića (engl. *islet amyloid polypeptide*, IAPP), poznat i kao amilin, polipeptidni je hormon važan u regulaciji sitosti, koji izlučuju beta-stanice gušterače. Odlaganje amiloida podrijetlom od IAPP-a u gušterači opisano je u ljudi i u različitih životinjskih vrsta. Patogeneza nakupljanja ovog polipeptida u otočićima često je povezana s dijabetesom tipa II u mačaka i primata (ljudi i majmuni). Naime, rezistencijom na inzulin raste izlučivanje ne samo inzulina nego i IAPP-a, a ovaj pokazuje visoku sklonost za stvaranje amiloidogenih fibrila. Vjeruje se da ovako nakupljeni amiloid pridonosi progresiji dijabetesa melitusa tipa II u mačaka, no još je uvijek predmet rasprave u kojoj mjeri i pod kojim okolnostima. U prilog raspravi ide i činjenica da u brojnim mačaka nalazimo amiloid, a iste životinje nemaju kliničke znakove dijabetesa (Iwaide i sur., 2025.).

Amiloid beta (A $\beta$ ) nastaje cijepanjem amiloidnog beta-prekursorskog proteina (APP) koji je integralni membranski protein neurona i još nekih stanica. Amiloid beta može se taložiti u neropilu sive tvari mozga te krvnim žilama mozga i meningi. Tako naložene strukture nazivaju se i senilni plakovi, a pojavljuju se u starijih jedinki. Ovakvi su senilni plakovi opisani kod Alzhemierove bolesti u ljudi. Amiloid beta opisan je u životinjskih vrsta koje imaju vrlo slične sekvencije aminokiselina proteina APP kao i čovjek (primati, pas, medvjed i još neke). U ovih se životinja stoga također javljaju senilni plakovi slični onima u ljudi, no njihova klinička važnost u životinja do sada nije rasvijetljena (Iwaide i sur., 2025.).

Klinička slika amiloidoze vrlo je šarolika i nespecifična, ovisi ponajprije o organu u kojemu se amiloid

nakuplja te o količini amiloida, tj. zahvaćenosti organa s promjenom. S obzirom na to da su u životinja najčešće zahvaćeni bubrezi i jetra, klinički su simptomi oni zatajenja jednog ili obaju navedenih organa (Tizard i sur., 2021.). Vrlo često organi zahvaćeni amiloidozom pokazuju i naglašenu prhkost, pa ovakvi organi nose veći rizik od rupture. Najčešće se u ovom slučaju radi o jetri. Upravo se to dogodilo u prikazanom slučaju (slika 1).

Osim naglašenije prhkosti, makroskopski su organi zahvaćeni amiloidozom povećani i blijede boje (slike 2 i 3). Mikroskopski, obojeno H&E bojenjem, amiloid izgleda kao ružičasta, tj. nježno eozinofilna amorfnja ekstracelularna tvar (slike 4 i 5). U jetri se amiloid obično nakuplja unutar i oko stijenki krvnih žila, perisinusoidno, tj. unutar Disseovih prostora, ili periportalno (Cullen i Stalker, 2016.; Van Wettere i Brown, 2022.), dok se u bubregu najčešće nakuplja unutar glomerula ili unutar bubrežne srži (Ciancolo i Mohr, 2016.; Sula i Lane, 2022.). U našem se slučaju amiloid nakupljao ponajprije u jetri, perisinusoidno u centrilobularnim dijelovima režnjića (slika 4) te unutar glomerularnog klupka (slika 5), iako su amiloidni depoziti nađeni i unutar srži (nije prikazano slikom).

Postmortalna dijagnostika amiloidoze počiva prije svega na sugestivnom makroskopskom i mikroskopskom nalazu te dokazivanju pomoću diferencijalnog histokemijskog bojenja kongo-crvenilom (vidi slike 6 i 7) ili fluorescentnim bojenjem Tioflavin S. Kao dodatna potvrda amiloida nakon bojenja kongo-crvenilom, polarizacijskom mikroskopijom, amiloid pokazuje karakterističnu zelenkastu birefrigenciju. Uz histokemijske metode, imunohistokemijska pretraga pomoću protutijela specifičnih za različite ti-

pove amiloida omogućuje precizniju identifikaciju depozita. Elektronska mikroskopija može dodatno potvrditi prisutnost nefibrilarnih ili fibrilarnih struktura, osobito u nejasnim slučajevima. Masena spektrometrija također se može primijeniti ne samo u dijagnostici nego i s ciljem detaljnije karakterizacije, tj. tipizacije amiloida. Ovom se metodom analiziraju peptidi i proteinske sastavnice na osnovi njihove molekularne mase i naboja. Kako bi se sa sigurnošću pregledavao isključivo depozit od interesa, potrebno je selektivno uzorkovanje iz tkiva primjenom laserske mikrodisekcije. Nakon ovoga slijedi analiza tekućinskom kromatografijom spregnutom s tandemskom masenom spektrometrijom. Ova metoda omogućuje precizno tipiziranje amiloida u životinja, no njezina učinkovitost ovisi o dostupnosti referentnih baza podataka za specifične životinjske proteine (Iwaide i sur., 2025.).

U ovom smo se članku usredotočili najviše na sistemski oblik amiloidoze, no valja reći da se u domaćih životinja različiti oblici amiloida pojavljuju ponajprije lokalno, često unutar određenih tumora. Tako se unutar određenog postotka ekstramedularnih plazma-staničnih tumora, ameloblastoma koji proizvodi amiloid, C-staničnih karcinoma, inzulinoma i tumora mliječne žlijezde, može naći amiloid različitih ishodišnih proteina (Iwaide i sur., 2025.).

## Literatura

- CIANCOLO, R. E., F. C. MOHR (2016): Urinary system. U: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6. izdanje, Vol. 2. (Grant Maxie M., ur.) Philadelphia: Elsevier Saunders. 376-464.
- CULLEN, J. M., M. J. STALKER (2016): Liver and biliary system. U: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6. izdanje, Vol. 2. (Grant Maxie M., ur.) Philadelphia: Elsevier Saunders. 258-352.
- DESPORT, E., F. BRIDOUX, C. SIRAC, S. DELBES, S. BENDER, B. FERNANDEZ, N. QUELLARD, C. LA-COMBE, J.-M. GOUJON, D. LAVERGNE, J. ABRAHAM, G. TOUCHARD, J.-P. FERMAND, A. JACCARD (2012): AL Amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 7, 54.
- FLORCZUK-KOŁOMYJA, P., P. KOŁOMYJA, W. ŚWIDEREK, J. GRUSZCZYŃSKA (2020): Amyloidogenic proteins and occurrence of different amyloidosis in different animal species. Acta Sci. Pol. Zootechnica. 19, 3-14.
- IWAIDE, S., T. MURAKAMI, N. S. MASOUD, N. KOBAYASHI, J. S. FORTIN, H. MIYAHARA, K. HIGUCHI, J. K. CHAMBERS (2025): Classification of amyloidosis and protein misfolding disorders in animals: A review on pathology and diagnosis. Vet. Pathol. 62, 117-138.
- METKAR, S. K., S. UDAYAKUMAR, A. GIRIGOSWAMI, K. GIRIGOSWAMI (2024): Amyloidosis-history and development, emphasis on insulin and prion amyloids. Brain Disorders. 13, 100106.
- SULA M-J., L.V. LANE (2022): The urinary system. U: Pathologic Basis of Veterinary Disease. 7. izdanje, (Zachary J. F., ur.) St. Louis Missouri, Elsevier. 699-766.
- TIZARD, I. R. (2021): Amyloidosis in animals. U: Merck Veterinary Manual. 12. izdanje, (Aiello S. E. i Moses M. A., ur.) Kenilworth, NJ, USA: Merck & Co., Inc.
- VAN WETTERE, A. J., D. N. BROWN (2022): Hepatobiliary system and exocrine pancreas. U: Pathologic Basis of Veterinary Disease. 7. izdanje, (Zachary J. F., ur.) St. Louis Missouri, Elsevier. 486-546.

## BESPLATNI OGLASI

Prodajem servisiran trihineloskop micro T 10. Cijena 1.000 € + PDV. Kontakt: Veterinarska ambulanta Karaula, 091/333-1081.

Prodajem automatsku praonicu za kućne ljubimce. Cijena 7.499 € + PDV. Kontakt: Veterinarska ambulanta Karaula, 091/333-1081.

