

**HISTOPATOLOŠKA PROCENA NAJČEŠĆIH OBOLJENJA
JETRE KOD MAČAKA***
*HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF MOST FREQUENT LIVER
DISEASES IN CATS*

**B. Kureljušić, D. Marinković, Jelena Obadović, Milena Đorđević,
V. Kukolj****

Histološkom analizom jetre kod 27 mačaka različite rase, pola i starosti, obdukovanih na Katedri za patološku morfologiju Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, ustanovljeni su limfoplazmoticni holangiohepatitis, fibroza različitog stepena, pasivna hipereimija, masna promena, holestaza i neoplazme. Navedeni entiteti su se vrlo retko javljali kao pojedinačne morfološke manifestacije, pošto jetra ima različite funkcije, pa jedna morfološka promena često za sobom povlači i druge. Tako je, na primer, fibroza bila često praćena intrahepatičnom holestazom.

Histopatološka procena oboljenja jetre ima značaja ne samo na uzorcima sa obdukcije, već i kod dijagnostike oboljenja jetre, na uzorcima dobijenim biopsijom, što je značajno za postavljanje decidne dijagnoze.

Za tumačenje ustanovljenih histoloških promena u jetri potrebna je tesna saradnja između kliničara i patologa, jer se konačna dijagnoza postavlja na osnovu morfoloških, biohemijskih i kliničkih nalaza.

Ključne reči: mačka, jetra, morfološke promene, histopatološka procena

Uvod / Introduction

Od oboljenja jetre kod mačaka najčešće se sreću masna promena jetre, kompleks bolesti poznate kao holangiohepatitis, toksične hepatopatije i neo-

* Rad primljen za štampu 20. 03. 2009. godine

** Branislav Kureljušić, dr vet. med, istraživač pripravnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd; mr sci. med. vet. Darko Marinković, asistent, Katedra za patološku morfologiju, Jelena Obadović, dr vet. med, doktorant, Milena Đorđević, dr vet. med., doktorant, mr sci. med. vet. Vladimir Kukolj, asistent pripravnik, Katedra za patološku morfologiju, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

plazme jetre. Nešto ređe se opisuju hepatična i ekstrahepatična bilijarna opstrukcija, anomalije vaskularnog aparata jetre, parazitoze jetre, ciste na jetri i dijafragmatska hernija. Infektivni peritonitis mačaka (FIP), multicentrični limfom, mijeloproliferativne bolesti, infektivna panleukopenija i sistemske gljivične infekcije su sistemske bolesti koje su praćene promenama na jetri kod mačaka (Zawie i Garvey, 1984). Nadalje, u literaturi se sreću opisi limfoplazmicitnog holangiohepatitisa u sklopu policističnog oboljenja bubrega kod mačaka (Jovanović i sar., 2004). Pored kongenitalnih anomalija vaskularnog aparata jetre i bolesti srca su često prećene promenama u jetri u tipu kadijačne fibroze ili ciroze jetre (van den Ingh i sar., 1995).

Masna promena jetre kod mačaka može biti nespecifičnog karaktera i može pratiti endokrine poremećaje kao što su šećerna bolest i hipotireoidizam. Osim toga masna promena jetre kod mačaka se nalazi u sklopu sindroma masne jetre mačaka nepoznate etiologije. Bez obzira na uzrok, masna promena se karakteriše povećanjem veličine jetre različitog stepena u zavisnosti od količine nagomilane masti. Kako se povećava sadržaj masti povećava se i veličina jetre i ona postaje žute boje. Mikroskopskim pregledom u hepatocitima se uočavaju lipidne vakuole manjeg ili većeg prečnika u zavisnosti od toga da li se radi o mikro- ili makrovezikularnoj lipidozi (Dimski, 1997; Dimski i Taboada, 1995; Brown i sar., 2000).

Holangiohepatitis je bolest mlađih mačaka, a dijagnoza se bazira na histopatološkom nalazu limfocitnog infiltrata u portalnom traktu i pojedinačnim nekrozama parenhima. Kod uznapredovalih slučajeva karakteriše se fibrozom i proliferacijom žučnih kanala. Etiologija ove bolesti je nepoznata. S obzirom na to da se češće sreće kod određenih rasa neki autori ne isključuju genetsku predispoziciju za nastanak ovog oboljenja (Gagne i sar., 1996; Day, 1995).

Kod pasa je dokazano da veliki broj hemijskih supstanci i lekova, kao što su između ostalih i glukokortikosteroidi, ima hepatotoksično dejstvo (Trailović i sar., 1989; Trailović i sar., 1992; Mc Gavin i Zachary, 2007). Nasuprot psima, mačke su osetljivije na intoksikaciju lekovima, s obzirom na to da imaju slabiju aktivnost enzima glukuroniltransferaze. Upravo zbog ovog relativnog enzimskog deficita mačke su osetljivije na intoksikaciju acetaminofenom (Mc Gavin i Zachary, 2007).

Pored nodularne hiperplazije, koja se smatra preneoplastičnom lezijom ili je udružena sa regeneracijom jetre, u literaturi se kod mačaka od primarnih neoplazmi jetre pominju hepatocelularni i holangiocelularni adenomi i njihove maligne varijante hepatocelularni i holangiocelularni karcinomi (Meuten, 2002; Head i sar., 2003).

S obzirom na oskudne podatke u literaturi koja opisuju histopatološke lezije u jetri mačaka, cilj ovog rada je da prikaže histopatološku procenu najčešćih oboljenja jetre kod mačaka, kod kojih su na obdukciji uočene promene različitog karaktera i intenziteta.

Materijal i metode rada / *Materials and methods*

U ovom radu su histopatološki ispitane jetre mačaka obdukovanih na Katedri za patološku morfologiju Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Mačke su pripadale različitim rasama i bile različitog pola i starosti (Tabela 1). Uzorci tkiva jetre za histopatološki pregled su fiksirani u 10% puferizovanom formalinu, procesovani standardnim postupkom i uklopljeni u parafinske blokove. Parafinski isečci jetre debljine oko 5 mikrometara bojeni su hematoksilin-eozin (HE), Azan i Masson-Goldner metodom.

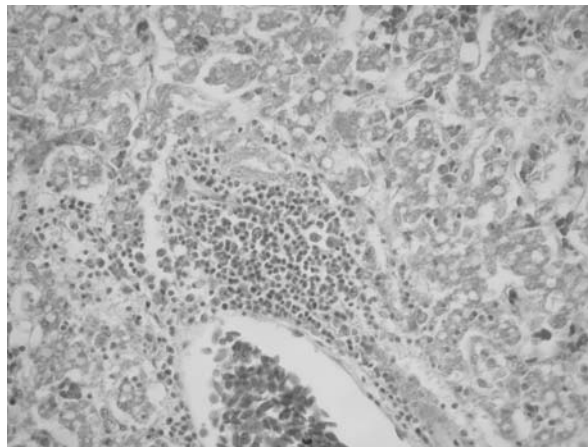
Tabela 1. Rasa, pol i starost ispitanih mačaka
Table 1. Breed, sex and age of examined cats

Broj slučaja / Case number	Rasa mačke / Breed of cat	Pol a) / Sex ^a	Starost (godina) ^b / Age (years) ^b
1.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	8
2.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	6
3.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	Ž / F	8
4.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	7
5.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	4
6.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	Ž / F	8 m
7.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	Ž / F	5
8.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	Ž / F	7 m
9.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	Ž / F	4
10.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	3
11.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	2
12.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	MK / CM	4
13.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	1
14.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	3
15.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	5 m
16.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	5
17.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	Ž / F	2 m
18.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	3
19.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	Ž / F	15
20.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	ŽS / SF	12
21.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	13
22.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	MK / CM	10
23.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	ŽS / SF	6
24.	Persijska mačka / <i>Persian cat</i>	M	15 m
25.	Domaća mačka / <i>Domestic cat</i>	M	1,5
26.	Tajlandska sijamska mačka / <i>Thai Siamese cat</i>	Ž / F	8
27.	Reg Dol mačka / <i>Ragdoll cat</i>	M	2

Legenda: a) M – mužjak, Ž – ženka, MK – kastrirani mužjak, ŽS – sterilisana ženka; b) m – meseci /
Legend: a) M – male; F – female; CM – castrated male; SF – sterilized female; b) m – months

Rezultati i diskusija / *Results and Discussion*

Mikroskopskim pregledom isečaka tkiva jetre kod 11 mačaka persijske rase ustanovljen je limfocitno-plazmocitni holangiohepatitis sa mononuklearnim ćelijskim infiltratom u portalnim prostorima (Slika 1). U pojedinim slučajevima pored infiltracije portalnih prostora mononuklearni infiltrat je uočen i u parenhimu jetre. Bez obzira na učestalost ovog oboljenja, etiologija nije potpuno razjašnjena, mada se u literaturi najčešće navodi genetska predispozicija (Jovanović i sar., 2004). Iz literature je poznato (Jovanović i sar., 2004) da su ispitane mačke persijske rase, uz policistično oboljenje bubrega, imale i hronični limfocitno-plazmocitni holangiohepatitis što ukazuje na moguću genetsku predispoziciju.

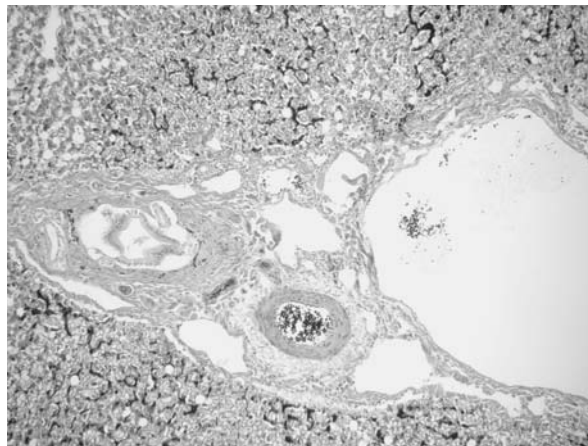


Slika 1. *Jetra mačke, mononuklearni ćelijski infiltrat lociran perivaskularno u portalnom prostoru, HE, X400 /*

Figure 1. Cat liver, mononuclear cellular infiltrate located perivascularly in portal space, HE, X400

Kod pet mačaka ustanovljena je fibroza jetre sa manjom ili većom količinom vezivnog tkiva u portalnim prostorima gde su se uočavali i proliferisani žučni kanali (Slika 2). Pored portalne fibroze, u nekoliko slučajeva vezivno tkivo je difuzno raspoređeno i u parenhimu jetre uz same sinusoide, dovodeći do promene koja je u literaturi poznata kao kapilarizacija sinusoida. Povećanje ekstracelularnog matriksa u perisinusoidnim prostorima ima za posledicu gubitak fenestracije endotelnih ćelija. Gubitak fenestracije i prisustvo kolagena u Disseovim prostorima smanjuje dotok krvi do hepatocita, čime je ozbiljno narušena sposobnost jetre da obavlja svoju sintetsku, kataboličku i ekskretornu ulogu (Friedman, 2000). Samo kod jedne mačke uočena je ciroza jetre kod koje se, pored velike količine vezivnog tkiva raspoređenog u portalnim prostorima, zapaža i difuzno ra-

spoređeno vezivno tkivo u parenhimu jetre u vidu vezivnotkivnih traka koje okružuju novoformirane pseudolobuluse. Kako je iz literature poznato (Knežević i sar., 2009; Uetsuka i sar., 2006) u nastanku fibroze jetre kod pasa i mačaka veoma značajnu ulogu imaju hepatične stellata ćelije (HSC ćelije ili Ito ćelije), jer kada se aktiviraju prolaze kroz fenotipske promene od tipičnih ćelija za skladištenje lipida do ćelija koje ekspimiraju α -glatkomišićni aktin (α -SMA), dezmin i vimentin i sintetisaju proteine ekstracelularnog matriksa.

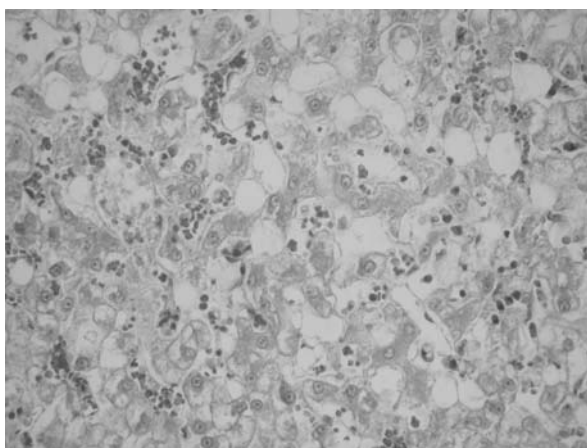


Slika 2. Jetra mačke, fibroza i pasivna hiperemija, Masson-Goldner, X200 /
Figure 2. Cat liver, fibrosis and passive hyperemia, Masson-Goldner, X200

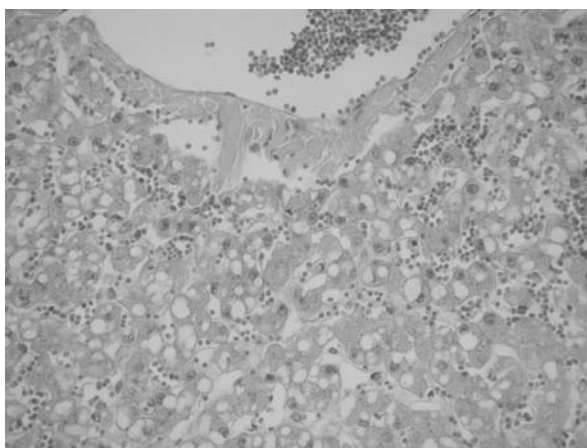
Od poremećaja u cirkulaciji, u šest slučajeva dijagnostikovana je pasivna hiperemija jetre koja se makroskopski karakteriše uvećanjem jetre, koja je tamno crvene boje, a na poprečnom preseku se cedi velika količina krvi. Pasivna hiperemija dovodi do stalne hipoksije u centrolobularnim područjima i usled nedostatka kiseonika i hranljivih materija dolazi do degeneracije i nekroze centrolobularno postavljenih hepatocita. Ovakav nalaz često prati i masna promena periportalnih hepatocita, što periferiji reznjića daje žutu boju. Rezultat ovoga je naglašen retikularni crtež jetre, što se posebno uočava na poprečnom preseku jetre, pa jetra podseća na izgled muskatovog oraha što je opisano kao *hepar moschatum* (van den Ingh i sar., 1995; Mc Gavin i Zachary, 2007). Ovaj utisak pojačava dilatiranost sinusoida koji su ispunjeni krvlju. Ovakav nalaz u jetri može biti posledica hronične insuficijencije desne polovine srca, mada nije isključeno da prati i druge poremećaje.

Kod tri mačke dijagnostikovana je lipidoza jetre pri čemu je makroskopski jetra bila uvećana, žute boje, zategnute kapsule u zavisnosti od količine nagomilane masti. Histološkom analizom uočene su vakuole u hepatocitima manjeg ili većeg promera u zavisnosti od toga da li se radi o makro- ili mik-

rovezikularnoj masnoj promeni (Slika 3 i 4). Lipidoza jetre kod mačaka najčešće se dovodi u vezu sa nekim primarnim oboljenjem kao što su *diabetes mellitus* i hipotireoidizam, ili se javlja u sklopu sindroma masne jetre mačaka nepoznate etiologije (Dimski, 1997; Dimski i Taboada, 1995; Brown i sar., 2000). Mehanizam nastanka masne jetre može biti povećano dovođenje masti u jetru iz digestivnog trakta ili telesnih depoa, zatim smanjene oksidacije masti u jetri ili poremećaj sinteze apoproteina u jetri (Mc Gavin i Zachary, 2007).



Slika 3. Jetra mačke, makrovezikularna masna promena, HE, X400 /
Figure 3. Cat liver, macrovesicular fatty change, HE, X400



Slika 4. Jetra mačke, mikrovezikularna masna promena, HE, X400 /
Figure 4. Cat liver, microvesicular fatty change, HE, X400

Histološkom analizom kod šest mačaka je uočena holestaza, bilo kao samostalan nalaz ili u sklopu fibroze jetre. Žučni pigment se uočavao u žučnim kapilarima koji su prepunjeni, a u hroničnim slučajevima pigment se nalazio i u Kupfferovim ćelijama i hepatocitima. Poznato je da holestaza može biti intrahepatična i ekstrahepatična u zavisnosti od toga gde su locirane primarne promene koje prouzrokuju stazu žuči. Intrahepatična holestaza može nastati kao posledica oštećenja hepatocita, otežanog oticanja žuči zbog umnoženog vezivnog tkiva i pojačane hemolize (Mc Gavin i Zachary, 2007; Begić-Janeva i Kutlešić, 1994).

Od neoplazmi jetre u ispitanom materijalu dijagnostikovani su holangiocelularni karcinom i kavernozi hemangiomi. Holangiocelularni karcinom je dijagnostikovao kod dve mačke ženskog pola starosti 8 i 12 godina. Makroskopski, tumor se karakterisao prisustvom multinodularnih solidnih tumorskih masa koje su prominirale iznad površine jetre pri čemu je njihov centralni deo bio udubljen. Neretko su svi režnjevi jetre bili zahvaćeni tumorskim proliferatom. U zavisnosti od toga koliki je stepen diferentovanosti tumora, histološki nalaz uključuje pojavu manje ili više diferentovanih ćelija poreklom bilijarnog epitela, koje su organizovane u tubularne ili acinusne strukture uklopljene u vezivnotkivnoj stromi. Kod jedne mačke sa holangiocelularnim karcinomom uočene su i metastaze u limfnim čvorovima, plućima, slezini i omentumu, s obzirom na to da ovaj tumor ima vrlo visok metastatski potencijal (Meuten, 2002; Head i sar., 2003). Prema podacima iz literature (Meuten, 2002) od ove neoplazme najčešće oboljevaju mačke ženskog pola i starosti između devet i deset godina što je potvrđeno i u ovom slučaju.

Kod jedne mačke stare 15 godina dijagnostikovao je kavernozi hemangiomi. Makroskopski, tumorska masa sunderaste konzistencije je zahvatala gotovo čitav režanj jetre, a na preseku se cedila velika količina krvi. Histološkom analizom utvrđeno je da se ovaj benigni tumor sastojao od endotelnih ćelija koje oblažu prostore različite veličine ispunjene krvlju. Dimenzije ovih prostora variraju od dijametara kapilara do dijametara velikih krvnih sudova, pri čemu im osnovnu potporu daje vezivnotkivna stroma. Inače, ova neoplazma se veoma retko dijagnostikuje kod životinja (Head i sar., 2003).

Zaključak / Conclusion

Od pregledanih jetri poreklom od 27 mačaka, limfoplazmocitni holangiohepatitis je ustanovljen kod 11 mačaka persijske rase uz policistično oboljenje bubrega. Fibroza je nađena kod pet mačaka i odlikovala se povećanjem ekstracelularnog matriksa u portalnim prostorima i parenhimu jetre. Nalaz pasivne hipereimije kod pet mačaka upućuje istovremeno i na bolesti srca. Kao jedini nalaz, kod tri mačke je ustanovljena mikro- i makrovezikularna masna promena. Intrahepatična holestaza je uočena kod šest mačaka kod kojih su u jetri nađene i fokalna i multifokalna degeneracija, nekroza ili fibroza.

Za postavljanje decidne dijagnoze morfoloških promena u jetri neizostavno je potreban histopatološki nalaz. Za tumačenje ustanovljenih histoloških promena u jetri potrebna je tesna saradnja između kliničara i patologa, jer se konačna dijagnoza postavlja na osnovu morfoloških, biohemijskih i kliničkih nalaza.

NAPOMENA / ACKNOWLEDGEMENT:

Rad je finansiran sredstvima projekta 156010 Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije

Literatura / References

1. Begić-Janeva AZ, Kutlešić ČM. Dijagnozna histopatologija jetre, Zlatni presek, Beograd 1994.
2. Brown B, Mauldin GE, Armstrong J, Moroff SD, Mauldin GN. Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* 2000; 14(1): 20-6.
3. Day DG. Feline cholangiohepatitis complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25(2): 375-85.
4. Dimski DS, Taboada J. Feline idiopathic hepatic lipidosis. *Vet Clin North Small Anim Pract* 1995; 25(2): 357-73.
5. Dimski DS. Feline hepatic lipidosis. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12(1): 28-33.
6. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275(4): 2247-50.
7. Gagne JM, Weiss DJ, Armstrong PJ. Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Vet Path* 1996; 33 (5): 521-6.
8. Head KW, Cullen JM, Dubielzig RR, Else RW, Misdorp W, Patnaik AK, Tateyama S, van der Gaag I. Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals 2003, second series, volume X, WHO, Armed forces institute of pathology and American registry of pathology, Washington.
9. Jovanović M, Aleksić Kovačević S, Marinković D, Jelesijević T, Knežević M. Is the feline cholangiohepatitis complex genetically related. *Proceeding of 22nd Meeting of the European Society of Veterinary Pathology, Olsztyn, Poland, 15-18 September 2004*: 111.
10. Knežević M, Gledić D, Kukulj V, Knežević DJ, Jovanović M, Božić T, Aleksić-Kovačević S. Expression of α -SMA, desmin and vimentin in canine liver with fibrosis. 2009; članak prihvaćen za objavljivanje u *Acta Vet*.
11. Mc Gavin MD, Zachary JF. *Pathologic basis of veterinary disease*, 4th edition, Mosby, Elsevier, St. Louis, Missouri, 2007.
12. Meuten DJ. *Tumors in domestic animals*. 4th edition, Iowa State Press, Blackwell Publishing Company, Ames, Iowa 2002.
13. Trailović RD, Knežević M, Krstić V, Trailović R. Iatrogenic effects of glucocorticoid therapy in dogs, Abstracts, Scientific works of symposium with international participation "Problems of animal pathology", Timisoara, 1992.
14. Trailović RD, Knežević M, Panić R, Jovanović M, Milosavljević P. Ispitivanje funkcionalnog i morfološkog oštećenja jetre pasa tretiranih različitim dozama prednizolon acetata 1989, *Vet glasnik* 43: 445-53.

15. Uetsuka K, Nishikawa S, Yasoshima A, Nakayama H, Doi K. Histopathological characteristics of ito cells and Kupffer cells in the feline liver. J Vet Med Sci 2006; 68(3): 235-42.
16. van den Ingh TS, Rothuizen J, Meyer HP. Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. Vet Q 1995; 17(2): 70-6.
17. Zawie DA, Garvey MS. Feline hepatic disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1984; 14(6): 1201-30.

ENGLISH

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF MOST FREQUENT LIVER DISEASES IN CATS

B. Kureljušić, D. Marinković, Jelena Obradović, Milena Djordjevic, V. Kukolj

Histological analysis was performed on the liver of 27 cats of different breeds, age and sex, autopsied at the Department of Pathological Morphology of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Belgrade, and findings showed lymphoplasmocytic cholangiohepatitis, different degrees of fibrosis, passive hyperemia, fatty changes, cholestase, and neoplasms. The mentioned entities occurred very rarely as individual morphological manifestations, because the liver has different functions so that one morphological change often causes others to follow. Thus, for example, fibrosis was often followed by intrahepatic cholestase.

Histopathological evaluation of liver disease is important not only in the autopsied samples, but also in diagnostics of liver diseases, in samples obtained by biopsy, which is important for making a precise diagnosis.

The interpretation of the established histological changes in the liver requires close cooperation between clinicians and pathologists, because the final diagnosis is made on the grounds of morphological, biochemical and clinical findings.

Key words: cat, liver, morphological changes, histopathological evaluation

РУССКИЙ

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У КОШЕК

Б. Курелюшич, Д. Маринкович, Елена Обадович, Милена Джорджевич, В. Куколь

Гистопатологическим анализом печени у 27 кошек различной породы, пола и старости, обдуцированных на Катедре патологической морфологии факультата ветеринарной медицины Университета в Белграде, установлены лимфо-плазмоцитный холангиогепатит, фиброз различной степени, пассивная гиперемия, жирное изменение, холестаза и новообразования. Приведённые заболевания очень редко являлись как отдельные морфологические проявления, по причине, что печень имеет различные функции, да одно морфологическое изменение часто за

собой отаскивает и другие. Так, например, фиброз был часто слежен внутрпеченочным холестазом.

Гистопатологическая оценка заболеваний печени имеет значения не только на образчиках с обдукции уже и у диагностики заболеваний печени, на образчиках, полученных биопсией, что значительно для поставления децидного диагноза.

Для толкования установленных гистологических изменений в печени нужно тесное сотрудничество среди клиницистов и патологов, ибо конечный диагноз поставляется на основе морфологических, биохимических и клинических результатов.

Ключевые слова: кошка, печень, морфологические изменения, гистопатологическая оценка