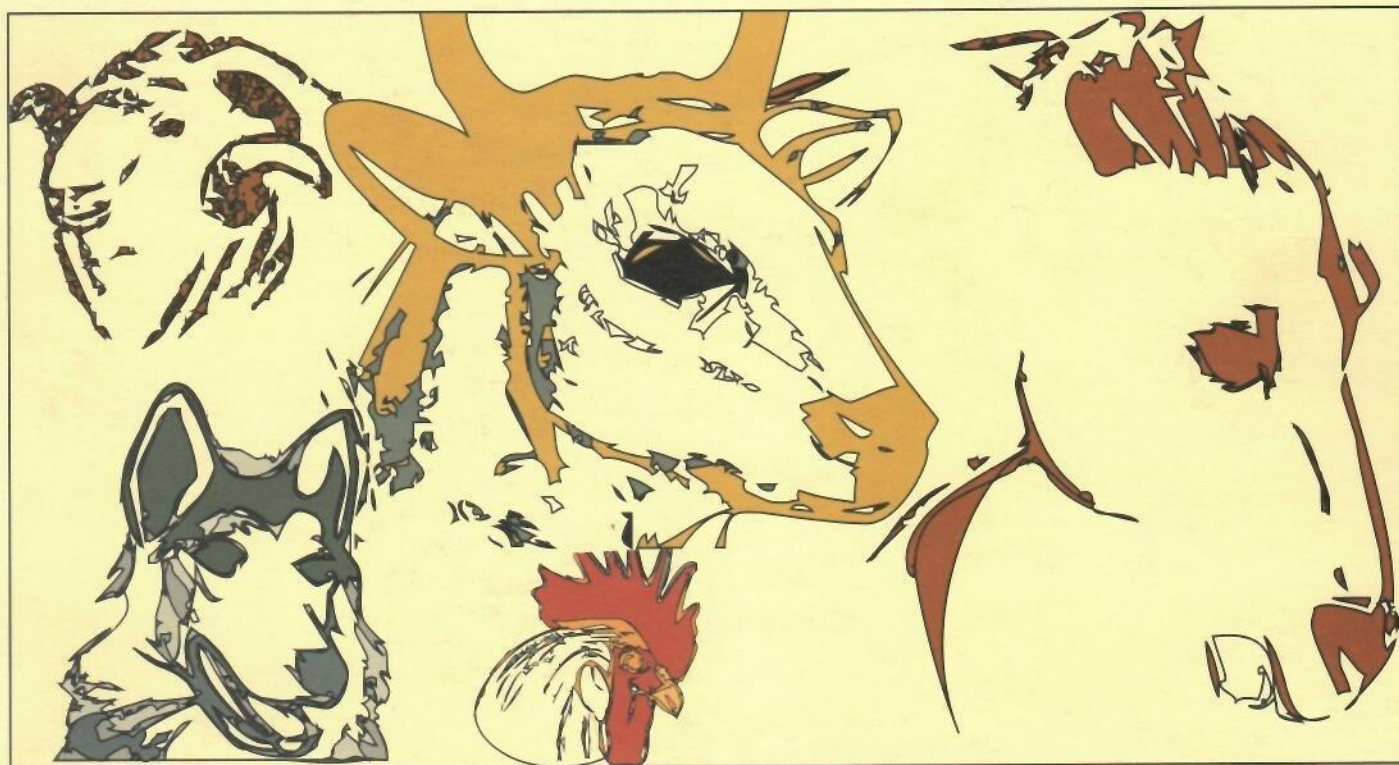


ZBO R NIK ADOVA

PROCEEDINGS

*THE TENTH REGIONAL
SYMPOSIUM IN ANIMAL
CLINICAL PATHOLOGY
AND THERAPY*

*DESETO REGIONALNO
SAVETOVANJE IZ KLINIČKE
PATOLOGIJE I TERAPIJE
ŽIVOTINJA*



Clinica veterinaria 2008

Kragujevac, 1-5. septembar 2008. godine

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE BEOGRAD
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE BELGRADE
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE SKOPLJE
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE SKOPJE
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE SARAJEVO
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE SARAJEVO
&
VETERINARSKA KOMORA SRBIJE
VETERINARY CHAMBER OF SERBIA

ORGANIZACIONI ODBOR
ORGANIZING COMMITTEE

Vitomir Ćupić, Ramiz Ćutuk, Toni Dovenski, Selma Filipović, Jožef Horvat, Novica Mihajlović, Bratislav Knežević, Miodrag Lazarević, Sava Lazić, Mehmed Muminović, Aleksandar Pantelić, Tihomir Petrujkić, Mustafa Podžo, Zoran Prokić, Zoran Rašić, Velibor Stojčić, Plamen Trojačanec, Dragiša Trailović, Zoran Živojinović

PREDSEDNIK
CHAIRMAN

Dragiša R. Trailović

POTPREDSIEDNICI
VICECHAIRMAN

Toni Dovenski
Selma Filipović
Zoran Rašić

PROGRAMSKI ODBOR
SCIENTIFIC COMMITTEE

Janoš Butinar, Vitomir Ćupić, Toni Dovenski, Selma Filipović, Dragan Gvozdić, Vojislav Ilić, Nikola Krstić, Hrvoje Milošević, Tihomir Petrujkić, Nikola Popović, Branislav Prokić, Radmila Resanović, Zoran Stanimirović, Dragiša Trailović, Plamen Trojačanec, Marijana Vučinić

SEKRETAR
SECRETARY

Nenad Andrić

SEKRETARIJAT
SECRETARIAT

Nenad Andrić, Stefan Đoković, Milan Jovanović, Marijana Kiricojević, Branko Petrujkić, Ružica Trailović, Mirna Trivić, Mirko Škarić, Zoran Vučićević, Dragiša Urošević

UREDNIK
EDITOR

Dragiša R. Trailović

PREPRESS

Zoran Vučićević
Dragiša Urošević



PARANEOPLASTIČNI SINDROM KOD PASA I MAČAKA

PARANEOPLASTIC SYNDROME IN DOGS AND CATS

M. Jovanović, N. Andrić
Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Pod paraneoplastičnim sindromom (PNS) podrazumevamo niz simptoma koji karakterišu poremećaje strukture ili funkcije pojedinih organa ili čitavog organizma kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Ovi simptomi nisu vezani za mesto samog primarnog tumora ili metastaza, odnosno oni se ne mogu objasniti lokalnim ili udaljenim rastom samog tumora. Primarni tumori kao i metastaze, mogu uzrokovati niz metaboličkih, endokrinih ili hematoloških poremećaja. Smatra se da u etiologiji nastanka PNS važnu ulogu ima produkcija malih molekula (hormona i citokina) od strane samih tumorskih ćelija koji putem cirkulacije dospevaju u udaljene delove organizma u odnosu na sam tumor i dovode do određenih simptoma. Kao drugi etiološki uzroci navode se stimulacija autoimunih poremećaja, stvaranje imunih kompleksa, imunosupresija ili ektopijska produkcija normalnih hormona. Neki od ovih simptoma javljaju se kod specifičnih tumorskih bolesti, pa mogu služiti u samoj dijagnostici, zatim pri praćenju efekata primenjene terapije kao i prognostički faktori. Nekada PNS predstavlja prve simptome prisustva nekog tumora, a može biti i putokaz u otkrivanju prisustva pojedinih tumora. Kod pasa PNS su mnogo češći nego kod mačaka, ali zbog brojnosti vrsta i različitog biološkog ponašanja tumora u veterinarskoj medicini svi još uvek nisu u potpunosti objašnjeni. Najčešći hematološki paraneoplastični sindromi su anemija, trombocitopenija, hiperviskozni sindrom, policitemija, leukocitoza i eozinofilija. Od metaboličkih i endokrinoloških paraneoplastičnih sindroma najčešće se javljaju: kaheksija, groznica, hiperkalcemija (uglavnom kod pasa), hipoglikemija i hiperhistanemia. Najčešći neuromuskularni paraneoplastični sindromi su: miastenija gravis i periferne miopatije. Pored ovih mogu se javiti i PNS nepoznate etiologije, kao što je hipertrofična pulmonarna osteopatija (Miriina bolest), kao i dermatološki paraneoplastični sindromi u koje ubrajamo epidermalnu nekrozu, nodularnu dermatofibrozu, alopeciju, ekfoliativni dermatitis i dr. PNS je na osnovu literaturnih podataka dokumentovan kod ¼ svih pasa i mačaka obolelih od nekog malignog oboljenja, a kod ljudi se javlja i kod 90% obolelih od nekog malignog oboljenja. U tabeli 1 prikazani su najčešći PNS i tumori kod kojih se javljaju.

Tabela 1. Paraneoplastični sindromi i tumori kod kojih se javljaju

PNS	Tip tumora
Hiperkalcemija	Limfosarkom
	Adenokarcinom paraanalnih vrećica
	Multipni mijelom
	Adenokarcinom mlečne žlezde
	Timom
	Tumori pluća
	Karcinom želuca, nosnica, tiroideje
	Paratireoidni tumori

Hipoglikemija	Insulinom Hepatom/Hepatocelularni karcinom Leomijom/leomijosarkom Tumor pljuvačnih žlezdi Karcinom pluća Limfosarkom
Ektopijsko stvaranje ACTH	Primarni tumori pluća
Tumorska kaheksija	Kod generalizovanih tumora
Gastroduodenalne ulceracije	Mast ćelijski tumori Gastrinom
Anemija	Kod generalizovanih tumora
Hipergamaglobulinemija	Multipni mijelom Limfomsarkom
Eritrocitoza	Tumori bubrega Limfosarkom Nazalni fibrosarkom TVT Tumori jetre
Neutrofilija	Limfosarkom Kod generalizovanih tumora
Trombocitopenije/koagulopatije/ DIC	Inflamatorni karcinom Limfosarkom Mast ćelijski tumor Hemangiosarkom Tumori mlečne žlezde Nazalni tumori Tumor tiroideje
Alopecija	Karcinom pankreasa (mačke) Drugi
Crvenilo kože	Mast ćelijski tumor Feohromocitom
Nodularna dermatofibroza	Bubrežni cistadenom/cistadenokarcinom
Pemfigus vulgaris	Limfom
Nekrotični eritem	Glukagonom
Glomerulonefrotis sindrom	Multipni mijelom Limfocitna leukemija Policitemija
Miastenija gravis	Timom Osteosarkom Bilijarni karcinom

Periferne neuropatije	Insulinom
Hipertrofna osteopatija	Primarni tumori pluća Rabdomiosarkom mokraćne bešike Tumori jednjaka Metastatski tumori
Groznica	Kod generalizovanih tumora

Hiperkalcemija (koncentracija kalcijuma >3 mmol/L) je paraneoplastičan sindrom opisan kod brojnih tumora te se kod svake registrovane hiperkalcemije diferencijalno dijagnostički mora pomisliti i na postojanje nekog tumora. Kod 2/3 pasa i 1/3 mačaka kod koji je registrovana hiperkalcemija utvrđeno je da boluju od nekog malignog procesa. Uzrok ovog sindroma može biti direktno osteolitičko dejstvo primarnog tumora ili metastaza koje razaraju kosti i oslobađaju kalcijum direktno u krvotok. Drugi razlog nastanka hiperkalcemije je pod dejstvom parathormona PTH (karcinom paraštitaste žlezde) ili parathormonu sličnih materija PTH-rp što za posledicu ima pseudohipoparatiroidizam (limfom, karcinom paraanalnih vrećica, multipni mijelom, karcinom štitne žlezde, karcinom mlečne žlezde). Pored ovoga hiperkalcemiju može izazvati i pojačano stvaranje prostanglandina E i E₂ (PGE, PGE₂), ili faktora koji aktiviraju osteoklaste od strane tumorskih ćelija kao što je IL-1 β ili osteoklani aktivirajući faktor (OAF). Prilikom interpretacije rezultata moramo voditi računa i o graškama koje mogu nastati pri merenju nivoa kalcijuma usled lipemije ili hemolize uzorka.

Klinički simptomi koji prate hiperkalcemiju vezani su za poremećaje u funkciji bubrega, digestivnog trakta i mišićno skeletnog sistema. Najčešće registrovani simptomi su poliurija, polidipsija, nalaz mokraćnih kalkula, povraćanje, depresija, mišićna slabost, a nekada i tremor mišića pa i nervni napadi. Ovaj sindrom može sam po sebi izazvati uginuće životinje usled nastanka acidoze i bubrežne insuficijencije zbog čega je važno što pre početi sa tretmanom takve životinje. Neophodno je primeniti odgovarajuću terapiju za primarno oboljenje i ono što je takođe značajno ne primenjivati kortikosteroide pre postavljanja konačne dijagnoze.

Hipokalcemija se javlja veoma retko i to u kombinaciji sa hipomagnezijom, a može se povezati i sa terapijom cisplatinom ili kod sindroma tumorske lize.

Hipoglikemija (koncentracija glukoze $<3,3$ mmol/L) se može razviti kod brojnih tumora u terminalnoj fazi bolesti. Međutim najčešće nastaje kod insulinoma odnosno tumora beta ćelija pankreasa pri čemu ove ćelije izlučuju veće količine insulina, kontinuirano bez obzira na količinu glukoze u krvi. Osim ovoga i ekstrapankreatični tumori kao što su karcinomi i hepatomi jetre, limfomi i plazmocitomi, melanomi i hemangiosarkomi mogu prouzrokovati hipoglikemiju, izlučivanjem insulina ili insulinu sličnih materija, pojačanom potrošnjom glukoze ili onemogućavanjem jetrine glukoneogeneze ili glikogenolize.

Klinički simptomi koje možemo registrovati kod pacijenata sa hipoglikemijom su nervni napadi, opšta slabost, letargija, tremor, promene ponašanja, koma i smrt. Simptomi zavise od nivoa hipoglikemije kao i od dužine i intenziteta primarnog oboljenja.

Ektopijsko stvaranje hormona je još jedan u nizu registrovanih PNS kod pasa. Tumori pluća i to posebno tumori malih ćelija stvaraju i izlučuju adenokortikotropni hormon (ACTH) što ima za posledicu nastanak simptoma sličnih simptomima kod Kušingove bolesti.

Kaheksija predstavlja poremećaj metabolizma energije, a pre svega proremećaj metabolizma proteina što za posledicu ima nagli izraženi gubitak telesne mase. Javlja se kod životinja i ljudi obolelih od malignih oboljenja pa je tako kod 27% mačaka kod kojih je dijagnostikovano bilo koji tip tumora registrovana i kaheksija, a ovaj procenat je i veći kod pasa. Karakteriše se smanjenim unosom hranjivih materija, gubitkom telesne mase i nizom biohemijskih poremećaja u organizmu pacijenta a pojava simptoma zavisi od tipa malignog oboljenja. Sam tok tumorske kaheksije možemo podeliti u tri faze. Prva faza nema klinički vidljivih simptoma ali se može registrovati promenama u biohemijskom profilu pacijenta koji se karakteriše hiperlaktelijom, hiperinsulinelijom, promenama u koncentraciji aminokiselina i promenama u lipidnom profilu. Druga faza kancerske kaheksije se karakteriše gubitkom težine,

anoreksijom i letargijom dok je kod treće faze koja se nastavlja i delimično poklapa sa drugom karakterističan gubitak mišićne mase i masnih naslaga uz biohemijske promene koje su uz one navedene u prvoj fazi i povećana koncentracija uree i kreatinina u serumu, povećana koncentracija kreatin kinaze, hipoalbuminemija i dr.

Tumorska kaheksija ima veliki klinički značaj i zajedno sa stadijumom bolesti, tipom tumora i kliničkim statusom pacijenta utiče na prognozu bolesti i odgovor na primenjenu terapiju kao i kraće vreme preživljavanja kod obolelih jedinki

Tumorsko tkivo – tumorske ćelije su glikolitičke i nisu sposobne za oksidaciju masti ili aerobnu glikolizu već energiju dobijaju anaerobnom glukolizom. U tumorskim ćelijama se anaerobno glukolizom od glukoze, preko piruvata stvara laktat koji dospeva u cirkulaciju i pored ostalog menja pH krvi te se kod pacijenata sa tumorima može registrovati i acidoza. Iz ovog laktata hepatociti u jetri mogu ponovo da sintetišu glukozu koja sad opet može dospeti u tumorske ćelije i ući u glikolizu što je slično Korišovom ciklusu. Pri nastanku laktata dobija se 2 molekula ATP u malignim ćelijama, ali konverzija laktata u glukozu u hepatocitima troši 4 mol ATP i 2 GTP što na kraju ima za posledicu manjak od 2 ATP molekula i potrošnju energije a to ima za posledicu gubitak energije što se ispoljava gubitakom telesne težine.

Sa druge strane, brzi rast tumora i visoka metabolička aktivnost tumorskih ćelija imaju potrebu za većim unosom aminokiselina. Izvor ovih aminokiselina je organizam pacijenta odnosno nedovoljan unos ovih amino kiselina putem hrane ima za posledicu razgradnju mišića skeletne muskulature.

Kod obolelih od tumora registrovan je poremećaj metabolizma sva tri izvora energije: ugljenih hidrata, masti i proteina. Svi ovi procesi su povezani a krajni ishod je gubitak energije, odnosno gubitak težine i kaheksija kod onkoloških pacijenata jer su zahvaćeni i mišići i depoi masti. Promene u metabolizmu ugljenih hidrata uključuju hipoglikemiju ili hiperglikemiju, povećanje koncentracije laktata, insulina i glukagona, povećanje potrošnje i dostupnosti glukoze i na kraju povećanje glukoneogeneze iz laktata i aminokiselina. Poremećaj metabolizma proteina se karakteriše promenom koncentracije serumskih aminokiselina, povećanom potrošnjom telesnih belančevina, smanjenjem sinteze proteina u mišićima, a povećanjem u jetri. Poremećaj metabolizma masti se karakteriše povećanjem koncentracije triglicerida, povećanom lipolizom, povećanom koncentracijom acetoacetata i betahidroksibutirata i supresijom aktivnosti lipoprotein lipaze.

Važnu ulogu u nastanku kaheksije imaju kod onkoloških pacijenata i pojedini humoralni faktori koji se stvaraju u tumorskim ćelijama ali i u ćelijama samog organizma (makrofagama). Tumorske ćelije primarnog tumora ili metastaza, stvaraju citokine koji dospevaju u cirkulaciju i vrše negativan uticaj na sam organizam što se ispoljava nastankom anoreksije, metaboličkim poremećajima, i na kraju nastankom kaheksije. U ove humoralne faktore spadaju Pro kahektički citokini kao što su Tumor nekrotični faktor α (TNF α) koji se još naziva i kahektin, Interleukin 1 i 6 (IL-1, IL-6), Infrferon γ (INF γ), a takođe se stvaraju anti kahektički citokini IL-4 i IL-15. Pored ovih materija tumorske ćelije luče i faktor indukcije proteolize PIF (Proteolysis induction factors) i faktor mobilizacije masti LMF (Lipid mobilizing factor) koji su sintetisani od strane tumorskih ćelija i utiče na povećanje citoplazmatske aktivnosti lipoprotein lipaze u adipocitima što dovodi po povećanja katabolizma masti.

Hiperglobulinemija je čest paraneoplastični sindrom kod multipnih mijeloma, limfosarkoma, nekih leukemija i primarnih makroglobulinemija. Klinički simptomi ovog sindroma su teški i to su hiperviskozitet krvi sa hemoragijama, poremećaj vida, odvajanje retine, neurološke smetnje, oštećenje bubrega, srčana insuficijencija.

Anemija je posledica različitih uzroka. Ona je prvenstveno rezultat hroničnog toka bolesti, a u nekim slušajevima i gubitka krvi kao i imunske destrukcije eritrocita, zatim hipersplenizma i mikroangiopatske hemolize (pri prolasku krvi kroz tumore), kao i supresije kostne srži od strane samog tumora ili kao posledica dejstva hemoterapeutika. Kod hroničnog toka bolesti registrovana je normocitno/normohromna anemija, a nastaje usled skraćenog života eritrocita kao i zbog poremećaja metabolizma posebno metabolizma gvožđa. Kod anemija nastalih krvarenjima registrovana je mikrocitno/hipohromna anemija kao i smanjena koncentracija serumskog gvožđa. Tretman svih vidova anemija je pre svega otklanjanje primarnog problema odnosno najčešće ako je to moguće hirurški tretman tumora kao i primena

hematinika. Kod imunske destrukcije eritocita preporučuje se i primena kortikosteroida ali tek nakon postavljanje konačne dijagnoze malignog procesa.

Eritrocitoza je sledeći sindrom koji nastaje kao posledica povećanja produkcije eritropoetina od strane samog tumora, zatim, usled produkcije faktora koji stimulišu stvaranje i oslobađanje eritropoetina i konačno, usled fiziološke produkcije eritropoetina koja nastaje kao odgovor na hipoksiju izazvanu tumorima.

Trombocitopenija spada u najčešće paraneoplastične sindrome kod onkoloških pacijenata. Ona je rezultat smanjene produkcije trombocita, sekvestracije, povećanog utroška trombocita (DIC) ili povećane destrukcije trombocita, (imunoposredovana trombocitopenija). Smanjenje broja trombocita i povećanje koncentracije fibrinogena je često povezano sa malignim tumorima slezine i kostne srži.

Neurološka disfunkcija takođe može biti opšti paraneoplastični sindrom kod tumora i karakteriše se perifernim neuropatijama i miastenijom gravis. Miastenija gravis je najčešće registrovana kod timoma mada se može javiti i u slučaju osteosarkoma, limfoma i karcinoma žučnih puteva. Simptomi koji karakterišu ovaj sindrom su intermitentna mišićna slabost, što može za posledicu imati nemogućnost kretanja, disfagiju i nastanak megaezofagusa što za posledicu može imati i aspiracionu pneumoniju.

Hipertrofična osteopatija se karakteriše zadebljanjem pretežno dugih kostiju sa stvaranjem osteofita, obično se javlja kod metastatskih lezija na plućima mada su ove promene registrovane i kod metastaza na mokraćnoj bešici, tumora jednjaka, tumora sardolijevih ćelija, nefroblastoma kod pasa, a kod mačaka kod karcinoma bubrežnih papila ili adenokarcinoma. Sama etiologija nastanka ovog sindroma je jos uvek nepoznata ali se smatra da je posledica neurovaskularnog refleksnog mehanizma odnosno aferentnih nervnih stimulacija. Ovo je potvrđeno i time da se vagotomija koristi kao terapijski zahvat kod ovakvih pacijenata. Klinički simptomi su hromost, bol i otok dugih kostiju. Na rendgenskom snimku se vide proliferacije duž korpusa kostiju, koje počinju distalno na prstima i šire se proksimalno.

Groznica je čest pratilac malignih oboljenja, odnosno kod svakog dugotrajnog povećanja telesne temperature kada smo isključili postojanje upalnog procesa treba pomisliti na postojanje tumora. Ona se može javljati i ciklično ili samo povremeno tokom dana a nekada se afebrilni periodi mogu produžiti i na nekoliko dana pa i nedelja. Tumori povećanje telesne temperature uzrokuju stvaranjem limfokina i/ili citokina (interleukin-1, TNF, $INF\gamma$) dok makrofage koje se aktiviraju u odbrani organizma izlučuju interleukin 6. Pored toga groznica može nastati i kao posledica sekundarnih infekcija.

LITERATURA

1. Ettinger S.J., Feldman E.C.: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and cat, 5th ed., Saunders, Philadelphia, 2000.
2. Kevin Hahn, Veterinary Oncology, Butterworth Heinemann, Boston, 2002.
3. Graberević, Veterinarska onkologija, DSK-FALKO 2002 Zagreb.
4. Withrow S, Vail D, Small Animal Clinical Oncology, Saunders, Philadelphia, 2006.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije
636.09 (082)

**REGIONALNO savetovanje iz kliničke patologije
i terapije životinja (10; 2008; Kragujevac)**

Clinica veterinaria 2008: zbornik radova
desetog Regionalnog savetovanja iz kliničke
patologije i terapije životinja, Kragujevac,
1 - 5. septembar, 2008. godine (organizatori)
Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u
Beogradu... (et al); (urednik, editor
Dragiša R. Trailović). - Beograd: Fakultet veterinarske medicine,
2008 (Niš : Trade promet). - 264 str. : ilustr.; 30 cm

Radovi nasrp. i eng. jeziku. - Tiraž 400. -
Bibliografija uz svaki rad

ISBN 978-86-81043-37-0

1. Trailović, Dragiša R. (Urednik) 2.
 - Fakultet veterinarske medicine (Beograd) 3.
 - Fakultet veterinarske medicine (Sarajevo) 4.
 - Fakultet veterinarske medicine (Skoplje) 5.
 - Veterinarska komora Srbije (Beograd)
 - a) Veterinarska medicina - Zbornici
- COBISS. SR - ID 150671628

ProMedia

Specialists in Laboratory Supplying