

Niewydolność nerek u psa przebiegająca z wrzodziejącym zapaleniem wsierdza, zawałem serca i encefalopatią

PAWEŁ JONKISZ, ZENON SOŁTYSIAK*, MARCIN NOWAK*

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Katedra Anatomii Patologicznej, Patofizjologii, Mikrobiologii i Weterynarii Sądowej
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Jonkisz P., Sołtysiak Z., Nowak M.

Renal insufficiency with ulcerous endocarditis, cardiac infarct and encephalopathy in a dog

Summary

Uremia was diagnosed in a 16-month-old St. Bernard dog. Throughout treatment the clinical state of the animal and the serum biochemistry parameters had improved significantly, nevertheless sudden high fever and death of the dog ensued. Chronic renal insufficiency with uremia caused ulcerative endocarditis, which produced thrombosis and probably caused cardiac infarct. Renal and cardiac failure led to uremic encephalopathy in the dog's CNS.

Keywords: dog, renal insufficiency, endocarditis, renal encephalopathy

Niewydolność nerek jest zespołem chorobowym o przebiegu ostrym lub przewlekłym, charakteryzującym się uszkodzeniem i utratą czynności tego narządu. Ostra niewydolność nerek jest syndromem klinicznym o nagłym początku i przebiega z zaburzeniami hemodynamiki, filtracji i funkcji wydzielniczej nerek z następującą akumulacją toksyn metabolicznych, zaburzeniami regulacji płynów, elektrolitów i równowagi kwasowo-zasadowej (4, 5). Ostra niewydolność nerek może rozwinąć się wskutek zaburzeń hemodynamicznych w nerkach, działania zewnątrz- i wewnątrzpochodnych nefrotoksyn, chorób systemowych z manifestacją w nerkach, a także utrudnień w wydalaniu moczu. Nefrotoksyny bezpośrednio uszkadzają nabłonek nerkowy, w rezultacie powodując jego obumarcie (4, 5, 15). Działanie różnych czynników nefrotoksycznych uszkadzających wybiórczo na przykład kłęбки powoduje utratę białek krwi i rozwój objawów niewydolności nerek, co może doprowadzić do mocznicy (3). Przewlekła niewydolność nerek u psów i kotów rozwija się od miesiąca do wielu lat i charakteryzuje się utratą nefronów i obecnością nieodwracalnych zmian strukturalnych w mięszu. Mocznica jest patofizjologicznym, klinicznym syndromem towarzyszącym zaburzeniom funkcji nerek, rozwijającym się wskutek zatrzymania produktów przemiany materii prawidłowo usuwanych przez zdrowe nerki. Najczęściej obserwowane objawy dotyczą przewodu pokarmowego, wątroby czy układu nerwowego. Encefalopatię nerkową opisano u różnych gatunków zwierząt (1, 14, 16). Stosunkowo rzadko stwierdza się objawy ze strony układu krążenia w postaci zapalenia wsierdza. Zaburzenia funkcji nerek towarzyszą również procesom: nowotworowym, metabolicznym, infekcyjnym i nieinfekcyjnym procesom zapalnym (4, 12).

Przebieg choroby nerek jest z reguły progresywny, ale na szybkość jego wpływać może wiele czynników, takich jak: nadciśnienie tętnicze, odwodnienie, niedobór sodu, utrata krwi, niewydolność krążenia czy niedotlenienie nerek wraz ze zmniejszeniem przepływu nerkowego, na przykład na skutek narkozy przy zabiegach chirurgicznych. W sytuacji, gdy nerki posiadają cechy uszkodzenia, nawet lekkie, krótkotrwałe, ponowne zadziałanie czynnika uszkadzającego może spowodować przejście wyrównanej niewydolności w niewyrównaną i rozwój pełnoobjawowej mocznicy.

Obraz kliniczny przypadku własnego

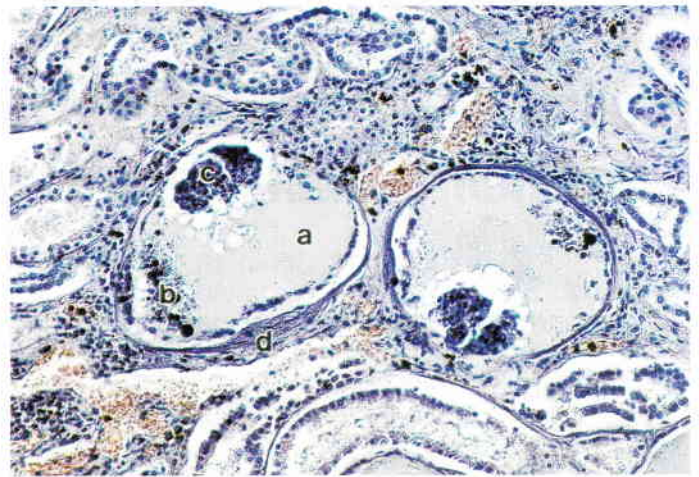
Do Kliniki Chorób Wewnętrznych we Wrocławiu doprowadzono psa rasy bernardyn, będącego w wieku 16 miesięcy. Klinicznie wielokrotnie w ciągu doby występowały fusowate wymioty i biegunka. U psa rozpoznano niewydolność nerek z objawami mocznicy. Pies był osłabiony, obojętny na otoczenie i wykonywane zabiegi lecznicze. Temperatura ciała utrzymywała się w granicach normy. Z wywiadu wynikało, że pies ten już wieku 8 miesięcy chorował z objawami wymiotów, polakisurii, poliurii i polidypsji. Badania krwi nasunęły podejrzenie uszkodzenia nerek. Badaniem bakteriologicznym w posiewach moczu wykazano obfity wzrost *Escherichia coli*. W wieku 12 miesięcy pies zachorował ponownie. Dominującymi objawami wówczas były kłopoty z pobieraniem pokarmu powodowane bolesnością mięśni żwaczy. Badaniem klinicznym zdiagnozowano *myositis eozinophilica* i zastosowano przez okres 1 miesiąca terapię lekami przeciwzapalnymi sterydowymi i niesterydowymi. W trakcie leczenia obserwowano okresy poprawy i pogorszenia stanu zdrowia pacjenta. Z powodu braku zdecydowanej poprawy wykonano badania biochemiczne i morfologiczne krwi oraz gastroskopię. Badania biochemiczne krwi wykazały znaczny wzrost aktywności AspAt oraz nieznaczne podwyższenie poziomu

mocznika (14,8 mmol/l) i kreatyniny (222 $\mu\text{mol/l}$). W obrazie morfologicznym krwi stwierdzono leukocytozę (20,9 G/L). Gastroskopowo zdiagnozowano zapalenie żołądka. Kontynuowano leczenie psa, normując dietę i podając cymetydynę, venter, metoclopramid, clamoksyl i catosal. Po trzech tygodniach stosowania terapii nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i włączono leki przeciwzapalne sterydowe (optocortenol s), niesterydowe (finadyna) oraz catosal, wit. B₁, atropinę i shotapen. Leczenie stosowano przez okres 10 dni. Po terapii nastąpiła poprawa stanu klinicznego, a pies zaczął pobierać pokarm, nie wykazując objawów bólowych. Po dwóch tygodniach od zaprzestania podawania leków u psa wystąpiły wymioty. Wykonano ponownie gastroskopię i pobrano wycinki do badań histopatologicznych. Badania te potwierdziły przewlekłe zapalenie żołądka. Podano leki przeciwzapalne. Stan kliniczny psa stopniowo się pogarszał, pies nie jadł, niechętnie przyjmował płyny. Wykonane badania krwi wykazały znaczny wzrost poziomu mocznika (57 mmol/l) i kreatyniny (549 $\mu\text{mol/l}$). Zdiagnozowano niewydolność nerek i zastosowano leczenie za pomocą dożylnych wlewnych kroplowych płynów wieloelektrolitowych oraz zastosowano furosemid, combiwit, catosal i albipen. Po pięciu dniach leczenia poziom mocznika wzrósł do 62 mmol/l, a kreatyniny do 822 $\mu\text{mol/l}$ i psa skierowano do kliniki gdzie leczenie ukierunkowano na wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, gospodarki wodno-elektrolitowej i wykonano dializę otrzewnową. Po tygodniu leczenia nastąpiła poprawa stanu zdrowia pacjenta, pies zaczął przyjmować pokarm stały i płynny, a wymioty i biegunka ustały. Poziom mocznika obniżył się do 25 mmol/l, a kreatyniny do 555 $\mu\text{mol/l}$. Po 2-tygodniowym leczeniu poziom mocznika utrzymywał się w granicach normy (7,4 mmol/l) a kreatyniny był tylko nieznacznie podwyższony (224 $\mu\text{mol/l}$). Ośłuchowo nie stwierdzono arytmii serca i nie wykonano Ekg. Niestety, po stopniowo i wyraźnej poprawie stanu klinicznego nagle pojawiła się wysoka (ponad 41°C), gorączka, której towarzyszyły silne objawy bólowe. Zaprzestano dializy, obawiając się zapalenia otrzewnej, a zastosowano środki przeciwgorączkowe i antybiotyki. Wysoka temperatura ciała utrzymywała się nadal i po dwóch dniach nastąpił zgon psa.

Przeprowadzono sekcję psa. Do badań histopatologicznych pobrano: serce, nerki, wycinki ośrodkowego układu nerwowego. Sporządzono preparaty histopatologiczne barwione met. H-E.

Wyniki badań i omówienie

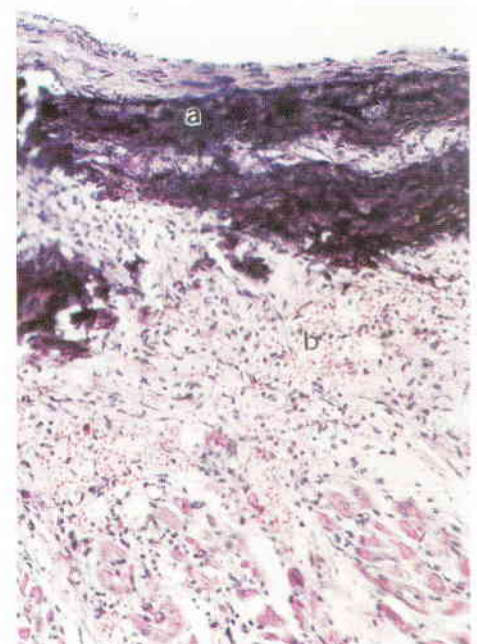
Badaniem sekcyjnym u psa, płci żeńskiej, bernardyna w wieku 16 miesięcy stwierdzono zapalenie wsierdzia lewego przedsionka serca. Wsierzdzie było nieprzejrzyste, pokryte szaro-białymi, kruchymi złożami martwicy. W *myocardium* obserwowano rozległe ognisko martwicy pozawałowej, zlokalizowane w ścianie lewego przedsionka i komory, w obszarze unaczynienia lewej tętnicy wieńcowej. Ognisko to było kształtu nieregularnego, suche, szaro-żółte. Z powierzchni przekroju płuc i oskrzeli wydostawał się surowiczo-krwisty, pienisty płyn (obrzęk płuc). Błona śluzowa żołądka i jelit cienkich wykazywała nieżytowy stan zapalny. Wątroba brunatnożółta, konsystencji jędrnej. Obie nerki przekrwione, obrzękłe. Stosunek warstwy korowej do rdzennej był właściwy. Miedniczki nerkowe nieznacznie poszerzone. Śledziona niezmienniona.



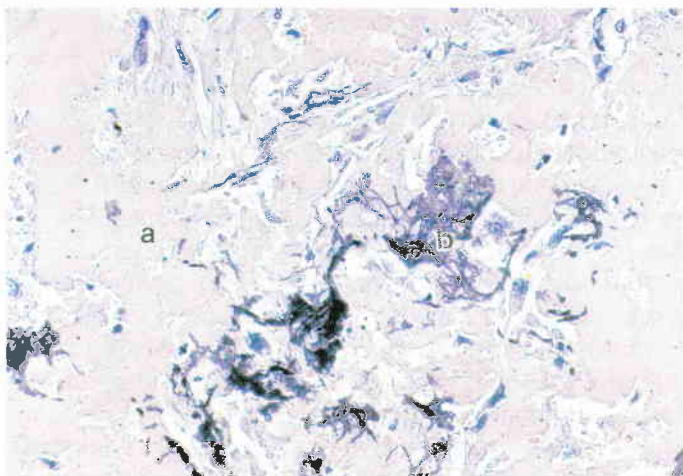
Ryc. 1. Zmiany zwyrodnieniowo-zapalne nerek w przewlekłej niewydolności z mocznicą u psa bernardyna w wieku 16 miesięcy, a) płyn bogatobiałkowy w świetle kłębków Malpighiego, b) drobnoziarniste wapnienie, c) zanik pętli naczyniowej, d) pogrubienie torebki Bowmana, H-E, pow. 200 \times

W obrazie mikroskopowym obu nerek wykazano zmiany o typie nefropatii kanalikowej, zmiany zwyrodnieniowe komórek nabłonka kanalików aż do martwicy włócznic, zmiany kłębków Malpighiego o typie zmian sklerotycznych wyrażające się: zanikiem włócznic i gromadzeniem się płynu białkowego, który ulegał drobnoziarnistemu wapnieniu (ryc. 1). W tkance śródmiąższowej obserwowano liczne nacieki zapalne złożone z komórek limfo-histiocytarnych, rozlany rozplam tkanki łącznej połączony z jej szkliwieniem. Ponadto wokół ognisk zwyrodnienia komórek nabłonka kanalików stwierdzono ogniskowe wapnienie dystroficzne kanalików i obecność starych wynaczynień erytrocytów (z ziarnami hemosydera).

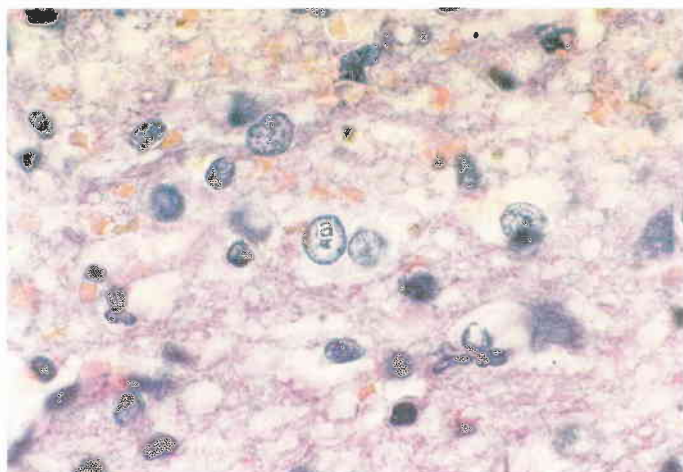
Powierzchnia wsierdzia lewego przedsionka była pokryta solami wapnia. Pod rozlanymi ogniskami wapnienia wsierdzia stwierdzono wynaczynione erytrocyty, skupiska limfo-histiocytów, zanikające włókna mięśniowe i proliferującą tkankę łączną (ryc. 2). Podwsierdziowe, drobne naczynia tętnicze wykazywały wapnienie błon wewnętrznych. W polach starych wynaczynień erytro-



Ryc. 2. Zapalenie wsierdzia lewego przedsionka serca psa, a) rozlane wapnienie zmian martwiczych, b) wynaczynienia erytrocytów i rozplam włókien łącznotkankowych, H-E, pow. 200 \times



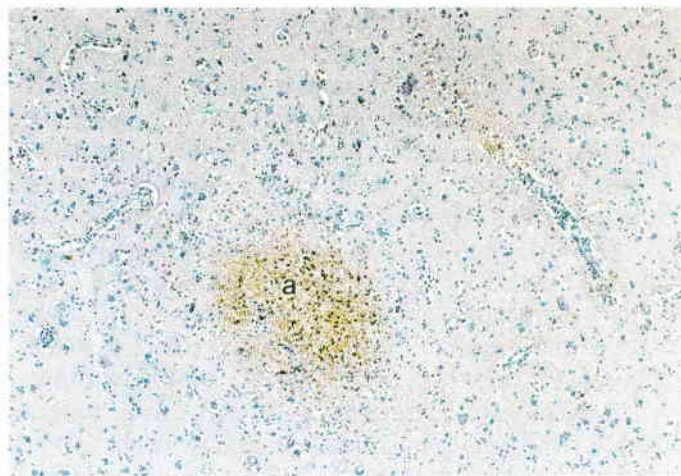
Ryc. 3. Ognisko zawałowe mięśnia sercowego u psa, a) martwica skrzepowa, kariorektyczna, b) wapnienie zmian martwiczych, H-E, pow. 400 ×



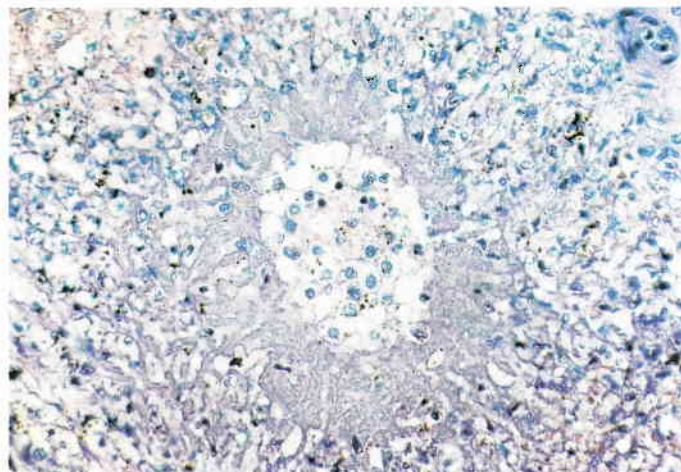
Ryc. 5. Komórki Alzheimer'a typu II, a) pojedyncza komórka Alzheimer'a typu II w korze skroniowej mózgu psa, H-E, pow. 1000 ×

cytów stwierdzano makrofagi wypełnione hemosyde-ryną. W *myocardium* obserwowano rozległe ognisko martwicy skrzepowej, pozawałowej (ryc. 3). Profil tkanki był niewyraźny, hypereozynochłonny, a jądra pyknotyczne. W polach martwicy obserwowano wynaczynione erythrocyty i drobne nacieki komórek jednojądrzastych z nielicznymi neutrofilami oraz proliferujące naczynia krwionośne. Martwicze włókna mięśniowe ulegały wapnieniu, a na obwodzie zmian notowano cechy proliferacji tkanki łącznej.

Włókna mięśniowe w martwicy pozawałowej zawierają bazofilne ziarnistości, które w obrazie mikroskopowo-elektronowym prezentują wapniejące mitochondria (8, 9, 13). W okresie 24 do 48 godzin od uszkodzenia pola martwicy infiltrują komórki zapalne, głównie makrofagi i nieliczne neutrofile, które fagocytują i usuwają martwiczy detritus komórkowy. We wczesnych stadiach martwicy trudno jest wydzielić ogniska, a martwicze myocyty zawierają ciemne, ziarniste masy wapniejącego kruszywa. W zaawansowanym, późnym okresie rozwoju martwicy uwidacznia się przetrwałe rusztowanie tkankowe (śródmiażdżowe fibroblasty, kolagen, naczynia włosowate i liczne makrofagi).



Ryc. 4. Wynacznienia krwi w mózgu psa, a) koliste wynacznienie erythrocytów z ziarnami hemosyde-ryny w korze skroniowej mózgu, H-E, pow. 100 ×



Ryc. 6. Martwica ściany tętniczki opony miękkiej z rozplemem włókien łącznotkankowych przydanki naczynia u psa, H-E, pow. 400 ×

Patogeneza zapaleń wsierdzia jest skomplikowana i nadal niekompletnie wyjaśniona. Ogniskowe uszkodzenia powierzchni śródbłonek nieunaczynionych zastawek przez toksyny, bakterie czy odkładające się kompleksy antygen–przeciwciało powodują zainicjowanie procesu zapalnego, którego wynikiem jest deponowanie mas włóknika. U różnych zwierząt często dodatkowo współistnieje zakażenie bakteryjne. Bakteriami często wykrywanymi w takich ogniskach są: *Streptococcus spp.* i *E. coli* u psów i kotów czy *Streptococcus spp.* i *Erysipelothrix rhusiopathiae* u świń lub *Actinomyces pyogenes* u bydła. Czasami wykazywane zatory bakteryjne u zwierząt mogą blokować tętnice serca lub nerek i powodować zawały.

W naszym przypadku wrzodziejące zapalenie wsierdzia lewego przedsionka serca było ściśle powiązane z niewydolnością nerek i mocznicą.

Stan gąbczasty (*status spongiosus*) wykazano w istocie białej zawierającej zmielinizowane pęczki włókien, w torebce wewnętrznej (*capsula interna*), wzgórz (*thalamus*), podwzgórz (*hypothalamus*), moście, jądrach podstawy mózdzku i rdzeniu przedłużonym. W mózdzku wykazano obrzęk warstwy komórek Purkiniego

i ogniskowe ubytki komórek tej warstwy. W licznych przekrojach kory czołowej, ciemieniowej, skroniowej i potylicznej wykazano drobne podoponowe krwinkotoki, kuliste wybroczyny o średnicy 1-3 mm i martwicę ścian naczyń tętnicznych (ryc. 6). Wynacznienia erytrocytów występowały również w jądrach pnia mózgu i kory mózdzku. W polach wynacznieni erytrocytów były widoczne pojedyncze makrofagi i komórki mikrogleju (ryc. 4). Najczęstszym uszkodzeniem istoty szarej były zwyrodnienia komórek nerwowych o typie ostrego obrzmienia, zwyrodnienia wodniczkowego, schorzenia ciężkiego i przewlekłego, niekiedy z towarzyszącą satelitozą glejową. W korze nowej, jądrach podstawy mózgu i hipokampie mózgu stwierdzono pojedyncze lub w skupiskach astrocyty z jasnym, pęcherzykowym, obrzękłym jądrem, odpowiadające komórkom Alzheimer'a typu II (ryc. 5).

Przeprowadzone badania *in vitro*, w których badano wpływ amoniaku na kultury hodowanych astrocytów, wykazało dwa rodzaje zmian: a) zmiany reaktywne w postaci proliferacji mitochondriów i gładkiej siateczki śródplazmatycznej, b) zwyrodnieniowe w postaci akumulacji ciał gęstych i redukcji GFAP. Tkanka mózgową metabolizuje amoniak dzięki enzymom zawartym w astrocytach (syntetaza glutaminowa i dehydrogenaza). Na bazie tych zmian prawdopodobnie z astrocytów protoplazmatycznych powstają komórki Alzheimer'a typu II (2, 6, 11, 13). Inni autorzy wnioskujeją za bezpośrednim, toksycznym wpływem amoniaku na astrocyty protoplazmatyczne (6, 11).

Komórki Alzheimer'a typu II stwierdza się często w encefalopatiach wątrobowych u ludzi (7, 10).

Odczyn glejowy jest zależny od czasu trwania procesu chorobowego, a w naszym przypadku stwierdzono wyraźnie zaznaczony rozplem okołonaczyniowy ograniczony do istoty białej półkul mózgu i mózdzku.

Neurologiczny obraz kliniczny mocznicy u ludzi może obejmować zaburzenia neurasteniczno-psychoetyczne, objawy zbliżone do zapaleń mózgu, napady drgawkowe. Najcięższą postacią powikłań mózgowych mocznicy jest śpiączka (10).

Należy podkreślić, że stwierdzone gastroskopowo zmiany zapalne żołądka oraz sekcyjnie przewlekłe, nieżytowe zapalenie żołądka i jelit cienkich u psa mogły być również związane z rozwojem niewydolności nerek.

Podsumowując, przewlekła niewydolność nerek w konsekwencji prowadziła do rozwoju zapalenia wsierdzia (*endocarditis ulcerosa*). W następstwie oderwania się fragmentu zakrzepu powstał zator lewej tętnicy wieńcowej i zawał. Pomimo wrzodziejącego zapalenia wsierdzia i wykształconego ogniska zawałowego w *myocardium* pies nadal żył (w badaniu histopatologicznym serca wykazano na obwodzie ogniska martwiczego nacieki zapalne i proliferujące naczynia krwionośne). Analizując patogenezę własnego przypadku trudno jest ustalić pierwotną przyczynę upośledzenia funkcji nerek i rozwoju zmian klinicznych o typie mocznicy (długotrwałe podwyższony mocznik i kreatynina). U psa leczonego z powodu niewydolności nerek

doszło do powikłania zawałem serca i zejścia wśród objawów niewydolności krążenia i encefalopatii mocznicowej. Przedstawiona historia leczonego psa przez kilku lekarzy weterynarii odzwierciedla podstępny rozwój niewydolności nerek. Splot niekorzystnych czynników przyczynił się do rozwoju zmian, a mianowicie: istniejące zakażenie układu moczowego (8. miesiąc życia), czterokrotne zabiegi w znieczuleniu ogólnym, wielokrotne i długo trwające terapie lekami z grupy NSAiD, uznawane za potencjalnie nefrotoksyczne, kilkakrotne okresy odwodnienia organizmu, długotrwałe terapie antybiotykowe. Bardzo prawdopodobne jest, że choroba układu moczowego rozpoczęła się, gdy pies zachorował po raz pierwszy w wieku 8 miesięcy i większość z jego późniejszych problemów zdrowotnych wynikała z okresowych zaostrzeń choroby nerek, stąd objawy bólów mięśni, przewlekłe i nawracające zapalenia żołądka, okresowe pogorszenie samopoczucia, wymioty i utrata apetytu. W całości leczenia zwierzęcia brakło szerokiego i wnikliwego przeanalizowania historii choroby. Przypadek ten jest ciekawy, ponieważ uczy krytycznego, wnikliwego i całościowego spojrzenia na leczone zwierzę i ukazuje w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek szerokie spektrum objawów klinicznych i powikłań narządowych.

Piśmiennictwo

1. Anderson W. I., de Lehunta A., Hornbuckle, W. E., et al.: Two cases of renal encephalopathy in the woodchuck (*Marmota monax*), *Lab Anim. Sci.* 1990, 40, 86-88.
2. Butterworth R. F., Girard G., Giguere J. F.: Regional differences in the capacity for ammonia removal by brain following portocaval anastomosis. *J. Neurochem.* 1988, 51, 486-490.
3. Cook A. K., Cowgill L. D.: Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: A review of 137 cases (1985-1992). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, 32, 313-322.
4. Cowgill L. D., Elliott D. A.: Acute renal failure by the Ettinger J. S., Feldman E. C., [in:] *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, fifth edition, Saunders W. B. Company, Philadelphia-Toronto 2000.
5. Fine L. G., Orphanides C., Norman J. T.: Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. *Kidney* 1998, 65, 74-78.
6. Gregorious J. B., Mozes L. W., Norenberg L-OB., et al.: Morphologic effects of ammonias on primary astrocyte cultures: II, electron microscopic studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985, 44, 404-414.
7. Horita N., Matsushita M., Ishii T., et al.: Ultrastructure of Alzheimer type II glia in hepatocerebral disease, *Neuropathol Appl. Neurobiol.* 1981, 7, 97-102.
8. Jub K. V. F., Kennedy P. C., Palmeri N.: *Pathology of Domestic Animals*. T. 1, Academic Press INC, Orlando 1983.
9. Mc Gavin M. D., Carlton W. W., Zachary J. F.: *Thomson's Special Veterinary Pathology*. Edition 3, Mosby A Hercourt Health Sciences Company, St. Louis 2001.
10. Mossakowski M. J., Dymecki J., Wender M.: *Podstawy Neuropatologii*. PZWL, Warszawa 1981.
11. Norenberg M. D., Neary J. T., Norenberg L-OB., et al.: Ammonia induced decrease in glial fibrillary acidic protein in cultured astrocytes. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1990, 49, 399-405.
12. Polzin D. J., Osborne C. A., Jacob F., Ross S.: Chronic renal failure, by the Ettinger J. S., Feldman E. C., [in:] *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Saunders W. B. Company, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia-Toronto 2000.
13. Summers B. A., Cummings J. F., de Lehunta A.: *Veterinary Neuropathology*. Mosby-Year Book, Inc. 1995.
14. Summers B. A., Smith C. A.: Renal encephalopathy in a cow. *Cornell Vet.* 1985, 75, 524-530.
15. Swan S., Bennet W.: Nephrotoxic acute renal failure, [in:] Lazarus J., Brenner B. M. (eds): *Acute Renal Failure*, New York, Churchill Livingstone 1993, 357-392.
16. Wolf A. M.: Canine uremic encephalopathy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1980, 16, 735-738.

Adres autora: dr Paweł Jonkisz, ul. Kosynierów Gdynskich 91 m. 4, 51-687 Wrocław; e-mail: jonkisz@ozi.ar.wroc.pl