

# Rodzinne schorzenia psów rasy shar-pei związane z podwyższonym poziomem IL-6

KATARZYNA PALUS, LILIANA RYTEL, JAROSŁAW CAŁKA

Katedra Fizjologii Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn

Palus K., Rytel L., Całka J.

## Familial diseases in Chinese Shar-pei dogs associated with elevated levels of IL-6

### Summary

The aim of this article is to present the current state of knowledge concerning the familial diseases of Chinese Shar-pei dogs, with particular emphasis on the pathogenesis and treatment options. Familial Shar-pei fever (FSF) is an autoimmune disease clinically resembling human hereditary periodic fever syndromes called familial Mediterranean fever (FMF). Hereditary predisposition to the disease occurs in 23% of the population of this breed, and it is due to the presence of mutations in a gene located within the gene encoding the synthetase-2 hyaluronic acid (HAS2) on the 13<sup>th</sup> chromosome. FSF is characterized by recurrent episodes of fever of unknown origin associated with elevated levels of IL-6 in serum. The most common complications of chronic inflammation include swelling of the joints, especially ankles, and organ amyloidosis, which interferes with the proper functioning of organs and leads to their chronic failure – and, consequently, to premature death or euthanasia.

**Keywords:** Chinese Shar-pei, heredity, fever, amyloidosis

Rasa Shar-pei wywodzi się z południowych Chin, gdzie psy wykorzystywane były do polowań, stróżowania oraz psich walk. We wczesnych latach siedemdziesiątych XX wieku, gdy populacja tych psów drastycznie zmalała, kilku przedstawicieli rasy zostało eksportowanych do USA i tam rozpoczęła się hodowla rasy w celach wystawowych. Charakterystyczna dla rasy gruba, mocno pomarszczona skóra stała się cechą pożądaną przez wielu hodowców. Doprowadziło to do silnej selekcji w tym właśnie kierunku, co jednocześnie nadało rasie światową popularność (20).

Głównym składnikiem pogrubionej skóry jest kwas hialuronowy (HA). W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych na osobnikach rasy wykazano 2-5 razy większe stężenie kwasu hialuronowego w surowicy krwi w porównaniu z przedstawicielami innych ras (20, 32). Kwas hialuronowy jest glikozaminoglikanem (GAG) macierzy pozakomórkowej skóry właściwej, stawów, oka oraz wielu innych tkanek i narządów. Syntetyzowany jest w błonie komórkowej dzięki znajdującej się po wewnętrznej stronie tej błony syntetazie hialuronowej. Główną zaletą kwasu hialuronowego jest wysoka osmotyczność i połączona z tym możliwość związania 250 cząsteczek wody przez 1 cząsteczkę kwasu hialuronowego. Właśnie tej właściwości zawdzięczamy sprężystość i turgor komórek

skóry, gdzie znajduje się połowa ustrojowego zasobu tego kwasu (3, 6, 10). W organizmie ssaków występują 3 syntetazy hialuronowe: HAS 1, HAS 2 i HAS 3 (6, 31). Z badań przeprowadzonych przez Olssona i wsp. wynika, iż za nadmierną ekspresję hialuronianu u shar-pei odpowiada mutacja zlokalizowana w pobliżu genu kodującego HAS 2, która dzięki intensywnej selekcji w celu uzyskania pożądanej cechy fenotypowej utrwaliła się w populacji psów tej rasy. Mutacja ta, zwana duplikacją, jest mutacją punktową zlokalizowaną na chromosomie 13 i dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna (20, 21). W organizmie hialuronian ulega degradacji przy udziale enzymu tkankowego – hialuronidazy, w wyniku destrukcji mechanicznej, onkogenezy lub w przebiegu infekcji bakteryjnej (hialuronidaza ściany bakteryjnej). Niskocząsteczkowy kwas hialuronowy (LMW HA – low molecular weight hialuronian) indukuje proliferację komórek, migrację, różnicowanie, angiogenezę, ekspresję chemokin (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , KC, IL-8, białko indukowane IFN i inne) oraz cytokin (IL-12, IL-6, TNF- $\alpha$ ) (19, 29).

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego rodzinnych schorzeń psów rasy shar-pei, ze szczególnym uwzględnieniem ich patomechanizmu oraz możliwości terapeutycznych.

### Rodzinna gorączka shar-pei

Gorączka jest jednym z najczęściej spotykanych objawów wielu chorób, szczególnie o podłożu infekcyjnym. W indukcji gorączki biorą udział endogenne mediatory zwane endogennymi pirogenami, jak: czynnik martwicy nowotworów (TNF), interleukina-1, interleukina-6 czy interferon (IFN) (18). Stymulacja układu odpornościowego, szczególnie makrofagów/monocytów oraz neutrofilii, poprzez egzogenne pirogeny (mikroorganizmy, produkty ich przemian czy toksyny) oraz niektóre endogenne induktory prowadzi do syntezy mediatorów prozapalnych. Mediatorzy drogą krwi dostają się do centralnego układu nerwowego, gdzie aktywują termoreceptory w przedniej części podwzgórza i powodują wzmożone uwalnianie prostaglandyn (PG), szczególnie prostaglandyn klasy E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Wzmożona synteza prostaglandyn wpływa na przesunięcie nastawienia punktu temperaturowego na wyższy, gorączkowy poziom (17).

Rodzinna gorączka psów rasy shar-pei (FSF – familial shar-pei fever) jest autoimmunologiczną chorobą przypominającą występującą u ludzi rodzinna gorączkę śródziemnomorską (FMF – familial Mediterranean fever) (21, 28). Dziedziczna skłonność do tej choroby dotyczy aż 23% populacji psów tej rasy (21). Do najczęściej spotykanych objawów zalicza się powracające epizody krótkotrwałej gorączki (38,5–41,7°C), często ustępujące samoistnie, bolesność i obrzęk stawów skokowych, obrzęk kufy, bolesność jamy brzusznej, biegunkę i brak apetytu (20, 21, 30). Ze względu na małą specyficzność objawów często bywają one przeoczone przez właścicieli, a tym samym nieudokumentowane w karcie leczenia. W badaniach laboratoryjnych przeprowadzonych u osobników dotkniętych FSF stwierdzono podwyższony poziom IL-6 w surowicy krwi w porównaniu z osobnikami zdrowymi (21). Cytokina ta charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem. IL-6 będąca jednym z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu stymuluje różnicowanie limfocytów B, wpływa poprzez IL-2 na limfocyty T, wraz z IL-3 wpływa na proliferację i różnicowanie się pluripotentjalnych komórek macierzystych i komórek progenitorowych wielu szeregów, a szczególnie megakariocytarnego. Bierze również udział w indukcji białek ostrej fazy w wątrobie, przede wszystkim białka C-reaktywnego (CRP C-reactive protein) oraz surowiczego białka amyloidu (SAA serum amyloid A) (15, 17, 18, 23). Stałe utrzymywanie się wysoki poziom IL-6 u osobników z FSF daje obraz chronicznego stanu zapalnego i prowadzi do groźnych powikłań (21).

### Rodzinna amyloidoza

Amyloidoza (skrobiawica, betafibryloza) jest jednorodną grupą chorób charakteryzującą się zewnątrzkomórkowym odkładaniem się nierozpuszczalnego, włóknistego białka, o charakterystycznej drugo-

rzędowej strukturze, zwanego amyloidem (24, 32). Choroba może mieć charakter lokalny, ograniczony do jednego tylko narządu lub uogólniony – dotyczący różnych tkanek i narządów. Biorąc pod uwagę rodzaj białka prekursorowego, będącego najważniejszym elementem złogów, wyróżnia się 3 typy amyloidozy: pierwotną (najczęściej związaną z nowotworami immunocytowymi), reaktywną (wtórną) oraz starczą (rodzinna, dziedziczna) (11). Do najczęściej spotykanych form amyloidozy u zwierząt należy amyloidoza wtórna związana z przewlekłymi stanami zapalnymi, nowotworami czy procesami rozpadu tkanek. Rodzinna amyloidoza shar-pei jest amyloidozą reaktywną, spowodowaną chronicznym stanem zapalnym wynikającym ze stale podwyższonego stężenia IL-6 w surowicy, jako efekt FSF (22). W przebiegu amyloidozy wtórnej odkładające się w tkance łącznej właściwej różnych narządów złogi amyloidu typu AA są N-końcowym fragmentem surowiczego białka amyloidu (SAA), białka ostrej fazy syntetyzowanego w wątrobie w odpowiedzi ostrej fazy (7, 24). U psów amyloidoza dotyczy najczęściej nerek, które często są jedynym miejscem występowania złogów amyloidu. U shar-pei złogi spotykane są najczęściej w części rdzennej, w przeciwieństwie do innych ras, gdzie amyloid umiejscawia się głównie w kłębuszkach nerkowych (8, 24, 26). Jednakże schorzenie może być również uogólnione i dotyczyć innych narządów, jak: śledziona, wątroba, trzustka, nadnercza, podśluzówka żołądka i jelit, węzły chłonne, prostata czy tarczyca (8, 24). Miały miejsce również pojedyncze przypadki amyloidozy wątroby u shar-pei bez zmian w nerkach (16).

Badania przeprowadzone przez Segeva i wsp. (24) wskazują, iż pierwsze objawy chorobowe rozwijające się amyloidozy pojawiają się u shar-pei zdecydowanie wcześniej niż u innych ras. Średni wiek rozpoznania tego schorzenia wynosi u tej rasy 4,5 roku, a u pozostałych ras 9 lat. Do najczęstszych klinicznych objawów zalicza się: brak apetytu, wymioty, ospałość, polyurię, nietrzymanie moczu, utratę masy ciała, odwodnienie i kacheksję (8, 24). W badaniu hematologicznym stwierdza się nieregeneratywną anemię oraz leukocytozę. Do najczęściej notowanych zmian w badaniu biochemicznym krwi zalicza się natomiast azotemię i hypoalbuminemię. Proteinuria jako wskaźnik uszkodzenia nerek występowała jednak jedynie u 10% pacjentów (24). Amyloidoza należy do chorób postępujących, trudnych do zahamowania. Amyloid, upośledzając prawidłowe funkcjonowanie narządów, prowadzi do ich przewlekłej niewydolności, a w konsekwencji do przedwczesnej śmierci lub eutanazji (21, 24).

Diagnostyka przyżyciowa amyloidozy jest trudna. Ostateczne rozpoznanie może być postawione na podstawie badania histopatologicznego bioptatów lub wycinków pobranych z narządów objętych procesem chorobowym, najczęściej ostateczne rozpoznanie sta-

wia się dopiero po wykonaniu badania sekcyjnego. W badaniu anatomopatologicznym przeprowadzonym pośmiertnie możemy stwierdzić uogólnioną zakrzepicę, przekrwienie śledziony, martwicę zakrzepową, ostrą anemię, złogi amyloidu w nerkach, wątrobie i innych narządach. Zmiany mogą być również ograniczone do tylko jednego narządu (4, 9). Identyfikacja włókien amyloidu możliwa jest dzięki dwułomności złogów fibrylarnych emitujących zielone światło w mikroskopie fluorescencyjnym po barwieniu czerwienią Kongo. Do różnicowania typu amyloidu stosowane są barwienia immunohistochemiczne lub metoda z nadmanganianem potasu. Standardowo stosowana w medycynie ludzkiej diagnostyka immunohistochemiczna z zastosowaniem przeciwciał mono- i poliklonalnych skierowanych przeciwko głównym składnikom amyloidu jest ograniczona w weterynarii ze względu na brak komercyjnego wytwarzania zwierzęcych przeciwciał (5, 9, 27).

### Możliwości terapeutyczne

Występujące w przebiegu FSF napady gorączkowe łagodzi się stosując niesterydowe leki przeciwzapalne. W wyjątkowych przypadkach konieczne może być leczenie przeciwwstrząsowe i płynoterapia. W profilaktyce amyloidozy u zwierząt zaleca się stosowanie kolchicyny. Lek ten zapobiega atakom gorączkowym i odkładaniu się amyloidu w przebiegu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej. W dawkach terapeutycznych zwiększa aktywność kolagenazy, zmniejsza migrację leukocytów, hamuje wytwarzanie kinin i leukotrienów, wykazuje działanie antymikrotubularne (hamuje podziały mitotyczne). Wczesne zastosowanie kolchicyny chroni przed niepotrzebnym cierpieniem związanym z atakami gorączki, ale przede wszystkim zapobiega wystąpieniu amyloidozy. Ponadto stosowanie kolchicyny u pacjentów z proteinurią spowodowaną rozwijającą się amyloidozą hamuje rozwój choroby i stabilizuje pracę nerek. Nie występuje korelacja pomiędzy liczbą napadów gorączkowych a stopniem rozwoju amyloidozy, dlatego leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Terapię rozpoczyna się od niskich dawek, stopniowo je zwiększając aż do dawki właściwej. U psów wynosi ona 0,6 mg kolchicyny na średniej wielkości psa, dwa razy dziennie. Podczas terapii kolchicyną nie należy równocześnie stosować makrolidów oraz cyklosporyny. Objawy niepożądane przy stosowaniu tego leku to przede wszystkim biegunka, wymioty i brak apetytu (1, 13, 25).

Leczenie amyloidozy ogranicza się do próby spowolnienia nieodwracalnej niewydolności nerek poprzez leczenie podtrzymujące (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (benazepril, enalapril), blokery wolnych kanałów wapniowych (amlodypina), nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, leczenie wymiotów i zapalenia żołądka (metoklopramid, H<sub>2</sub>-blokery) i płynoterapię) oraz postępowanie dietetyczne

(diety nerkowe z obniżoną zawartością białka i fosforu) (2, 12, 14).

### Podsumowanie

Powtarzające się epizody gorączki nieznanego pochodzenia są ciągle aktualnym problemem hodowców i właścicieli shar-pei. Niewydolność nerek spowodowana amyloidozą jest natomiast najczęstszą przyczyną przedwczesnych zejść lub eutanazji psów tej rasy. Sztuczna selekcja w kierunku uzyskania pożądanых cech fenotypowych wpłynęła negatywnie na stan zdrowia shar-pei i doprowadziła do utrwalenia niekorzystnej cechy w populacji tych psów. Dalsze badania nad genomem i rozwój metod diagnostycznych mogą umożliwić rozpoznawanie nosicieli genu predysponującego do FSF, jednocześnie umożliwiając wczesne rozpoczęcie terapii, a tym samym poprawienie jakości i przedłużenie życia psów. Eliminacja nosicieli wadliwego genu z rozrodu umożliwiłaby kontrolowanie rozprzestrzeniania się mutacji w populacji psów tej rasy. Ponadto rodzinne schorzenia shar-pei mogą stać się modelem badań nad dziedzicznymi chorobami ludzi o tym samym podłożu.

### Piśmiennictwo

1. *Atta H. M., El-Rehany M. A., Abdel Raheim S. R., Fouad R., Galal A. M.*: Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs. *J. Surg. Res.* 2008, 146, 184-189.
2. *Bartqez J. W.*: Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2012, 42, 669-692.
3. *Campo G. M., Avenoso A., D'Ascola A., Prestipino V., Scuruchi M., Nastasi G., Calatroni A., Campo S.*: Inhibition of hyaluronan synthesis reduced inflammatory response in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012, 518, 42-52.
4. *Clements C. A., Rogers K. S., Green R. A., Loy J. K.*: Splenic vein thrombosis resulting in acute anemia: an unusual manifestation of nephrotic syndrome in a Chinese shar pei with reactive amyloidosis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1995, 31, 411-415.
5. *Cohen A. S.*: Proteins of the systemic amyloidoses. *Curr Opin Rheumatol.* 1994, 6, 55-67.
6. *Czajkowska D., Milner-Krawczyk M., Kazanecka M.*: Kwas hialuronowy – charakterystyka, otrzymywanie, zastosowanie. *Biotechnol. Food Sci.* 2011, 75, 55-70.
7. *DiBartola S. P., Benson M. D.*: The pathogenesis of reactive systemic amyloidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 1989, 3, 31-41.
8. *DiBartola S. P., Tarr M. J., Webb D. M., Giger U.*: Familial renal amyloidosis in Chinese Shar Pei dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, 197, 483-487.
9. *Flatland B., Moore R. R., Wolf C. M., Yeomans S. M., Donnell R. L., Lane I. F., Fry M. M.*: Liver apirarte from a Shar Pei dog. *Vet. Clin. Pathol.* 2007, 36, 105-108.
10. *Fraser J. R., Laurent T. C., Laurent U. B.*: Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997, 242, 27-33.
11. *Hazenbergh B. P., van G II, Bijzet J., Jager P. L., van Rijswijk M. H.*: Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth. J. Med.* 2004, 62, 121-128.
12. *Jacob F., Polzin D. J., Osborne C. A., Allen T. A., Kirk C. A., Neaton J. D., Lekcharoensuk C., Swanson L. L.*: Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, 220, 1163-1170.
13. *Kallinich T., Haffner D., Niehues T., Huss K., Lainka E., Neudorf U., Schaefer C., Stojanov S., Timmann C., Keitzer R., Ozdogan H., Ozen S.*: Colchicine use in children and adolescents with Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics.* 2007, 119, 474-483.
14. *Leibetseder J. L., Neufeld K. W.*: Effects of medium protein diets in dogs with chronic renal failure. *J. Nutr.* 1991, 121, 145-149.
15. *Lissilaa R., Buatois V., Magistrelli G., Williams A. S., Jones G. W., Herren S., Shang L., Malinge P., Guilhot F., Chatel L., Hatterer E., Jones S. A., Kosco-*

- Vilbois M. H., Ferlin W. G.: Although IL-6 trans-signaling is sufficient to drive local immune response, classical IL-6 signaling is obligate for the induction of T cell-mediated autoimmunity. *J. Immunol.* 2010, 185, 5512-5521.
16. Loeven K. O.: Hepatic amyloidosis in two Chinese Shar Pei dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, 204, 1212-1216.
17. Lukaszewicz M., Mroczko B., Szmitkowski M.: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, 117, 247-251.
18. Netea M. G., Kullberg B. J., Van der Meer J. W.: Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, 178-184.
19. Olczyk P., Komosińska-Vassek K., Winsz-Szcotka K., Kuźnik-Trocha K., Olczyk K.: Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia się ran. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008, 62, 651-659.
20. Olsson M., Meadows J. R., Truve K., Rosengren Pielberg G., Puppo F., Mauceli E., Quilez J., Tonomura N., Zanna G., Docampo M. J., Bassols A., Avery A. C., Karlsson E. K., Thomas A., Kastner D. L., Bongcam-Rudloff E., Webster M. T., Sanchez A., Headhammar A., Remmers E. F., Andersson L., Ferrer L., Tintle L., Lindblad-Toh K.: A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese Shar-Pei dogs. *PLoS. Genet.* 2011, 7, e1001332.
21. Rivas A. L., Tintle L., Kimball E. S., Scarlett J., Quimby F. W.: A canine febrile disorder associated with elevated interleukin-6. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1992, 64, 36-45.
22. Rivas A. L., Tintle L., Meyers-Wallen V., Scarlett J. M., van Tassell C. P., Quimby F. W.: Inheritance of renal amyloidosis in Chinese Shar-pei dogs. *J. Hered.* 1993, 84, 438-442.
23. Rummel C., Sachot C., Poole S., Luheshi G. N.: Circulating interleukin-6 induces fever through a STAT3-linked activation of COX-2 in the brain. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2006, 291, 1316-1326.
24. Segev G., Cowgill L. D., Jessen S., Berkowitz A., Mohr C. F., Aroch I.: Renal Amyloidosis in dogs: A retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2012, 26, 259-268.
25. Shirahama T., Cohen A. S.: Blockage of amyloid induction by colchicine in an animal model. *J. Exp. Med.* 1974, 140, 1102-1107.
26. Slauson D. O., Gribble D. H., Russell S. W.: A clinicopathological study of renal amyloidosis in dogs. *J. Comp. Pathol.* 1970, 80, 335-343.
27. Shtrasburg S., Gal R., Gruys E., Perl S., Martin B. M., Kaplan B., Koren R., Nyska A., Pras M., Livneh A.: An ancillary tool for the diagnosis of amyloid A amyloidosis in a variety of domestic and wild animals. *Vet. Pathol.* 2005, 42, 132-139.
28. Stoyanov S., Kastner D. L.: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005, 17, 586-599.
29. Taylor K. R., Gallo R. L.: Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J.* 2006, 20, 9-22.
30. Tellier L. A.: Immune-mediated vasculitis in a shar-pei with swollen hock syndrome. *Can. Vet. J.* 2001, 42, 137-139.
31. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltes L.: Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 1718-1745.
32. Zanna G., Fondevila D., Bardagi M., Docampo M. J., Bassols A., Ferrer L.: Cutaneous mucinosis in shar-pei dogs is due to hyaluronic acid deposition and is associated with high levels of hyaluronic acid in serum. *Vet. Dermatol.* 2008, 19, 314-318.
33. Zdrojewski Z.: Amyloidosis in rheumatic diseases. *Ann. Acad. Medic. Stetin.* 2010, 56, 7-15.

Adres autora: lek. wet. Katarzyna Palus, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn; e-mail: katarzyna.palus@uwm.edu.pl