

Miksomatozna valvularna degeneracija – endokardioza u kavalirskog španijela kralja Charlesa



Myxomatous valvular degeneration – endocardiosis in a Cavalier King Charles Spaniel

Hohšteter, M.

Sažetak

70

Miksomatozna valvularna degeneracija (endokardioza) najčešća je kardiovaskularna lezija u pasa te je znatan uzrok klinički očitovanog zatajenja lijeve strane srca. Morfološki je obilježena skvrčenim, zadebljalim i iskrivljenim atrioventrikularnim zaliscima, a najčešće se pojavljuje u patuljastih, malih i srednjih pasmina pasa. Češća je u mužjaka. Smatra se da je uzrok degenerativnih promjena genetski poremećaj, što potkrepljuje činjenica da je ova bolest nasljedna u kavalirskog španijela kralja Charlesa i jazavčara. U ovom je članku prikazan makroskopski i histopatološki nalaz miksomatozne valvularne degeneracije u kavalirskog španijela kralja Charlesa čija je razudba obavljena na Zavodu za veterinarsku patologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ključne riječi: miksomatozna valvularna degeneracija, endokardioza, pas, kavalirski španijel kralja Charlesa

Abstract

Myxomatous valvular degeneration (endocardiosis) is the most common cardiovascular lesion in dogs and is a significant cause of clinically evident left heart failure. Morphologically, it is characterized by shrunken, thickened and distorted atrioventricular valves, and it occurs most often in toy, small and medium dog breeds, and is more common in males. It is believed that the cause of the degenerative changes is a genetic disorder, which is supported by the fact that this disease is hereditary in Cavalier King Charles spaniels and dachshunds. This article presents the macroscopic and histopathological findings of myxomatous valvular degeneration in a Cavalier King Charles spaniel, which was dissected at the Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb.

Key words: myxomatous valvular degeneration, endocardiosis, dog, Cavalier King Charles spaniel

Anamneza

Pas, kavalirski španijel kralja Charlesa, star sedam godina, nakon naglog uginuća i neuspješne reanimacije dostavljen je na razudbu na Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Patoanatomski nalaz

Ustanovljena je anemija sluznica tjelesnih otvora. Okolina anusa bila je uprljana s umjerenom količinom crvene, dijelom sasušene tekućine. Iz prerezanih krvnih žila potkožja cijedila se manja količina rijetke, nezgrušane, tamnocrvene krvi. Utvrđeni su

Dr. sc. Marko HOHŠTETER, dr. med. vet., izvanredni profesor, Zavod za veterinarsku patologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dopisni autor: marko.hohsteter@vef.unizg.hr

kongestija i edem pluća s obilnim crvenim pjenušavim sadržajem koji je ispunjavao dušnik i cijedio se na presjeku pluća. Srce je bilo uvećano, nepravilna, jabučasta oblika, s vidljivim udubljenjem u području apeksa i intaktnim endokardom (tzv. pupak hipertrofije). Obje su srčane klijetke i pretklijetke bile proširene i ispunjene tamnocrvenom slabo zgrušanom krvi. Miokard lijeve klijetke bio je zadebljao, dok je miokard desne klijetke bio stanjen, dakle ustanovljena je ekscentrična hipertrofija lijeve i dilatacija desne klijetke. Bikuspidni zalisci bili su jako kvržičasto zadebljali, zamućeni te glatke površine, dok je zadebljanje trikuspidnih zalistaka bilo slabije izraženo, što je uputilo na endokardiozu. Jetra je bila smeđocrvene boje. U području jetrenih vrata (porta hepatis) ustanovljena je tromboza jetrene arterije koja je bila vidljivo proširena, a lumen je ispunjavao tromb koji je velikim dijelom bio pričvršćen za intimu te se teško odvajao od nje. Pritom su na intimi bila vidljiva nepravilna, crvenkastožučkasta, neravna područja. Ustanovljena je jaka kongestija slezene te stijenki želuca i crijeva s kongestijom mezenterijalnih krvnih žila. U lumenu želuca i crijeva bila je umjerena količina tamnocrvenog, tekućeg, dijelom sluzavog sadržaja – hematohezija. Mezenterijalni limfni čvorovi bili su povećani i tamnije crvene boje.

Histopatološki nalaz

Histopatološkom pretragom ustanovljena je miksomatozna degeneracija atrioventrikularnih zalistaka, s time da su promjene bile znatno jačeg intenziteta na bikuspidnim zaliscima. Bilo je vidljivo zadebljanje zalistaka s proliferacijom rahlog vezivnog tkiva i miksomatoznom degeneracijom obilježenom nakupljanjem svjetloplavičastog ekstracelularnog materijala (glikozaminoglikani) unutar kojega se uočavaju fibroblasti te dijelom degenerirana kolagena vlakna i žarišna područja jače izraženog edema. Multifokalno su zapažena područja akumulacije bazofilnog, sitnograduliranog, ekstracelularnog materijala, što govori o mineralizaciji. Površinski endotel (endokard) bio je intaktan, s vidljivom multifokalnom aktivacijom endotelnih stanica (zadebljale stanice, okruglih i izbočenih jezgara). Mikroskopski nalaz na jetri uključivao je dominantnu centrolobularnu kongestiju i slabiju periportalnu fibrozu, oskudniji, limfoplazmicitni, intersticijski infiltrat. U jetrenoj arteriji bio je vidljiv muralni tromb koji je dijelom srastao za stijenku krvne žile granulacijskim tkivom različite starosti (zrelo, kolagenom bogato tkivo i mlado granulacijsko tkivo, bogato krvnim žilama i fibroblastima). Veći dio tromba bio je građen od fibrilarne, eozinofilne, proteinske mreže (fibrin) u

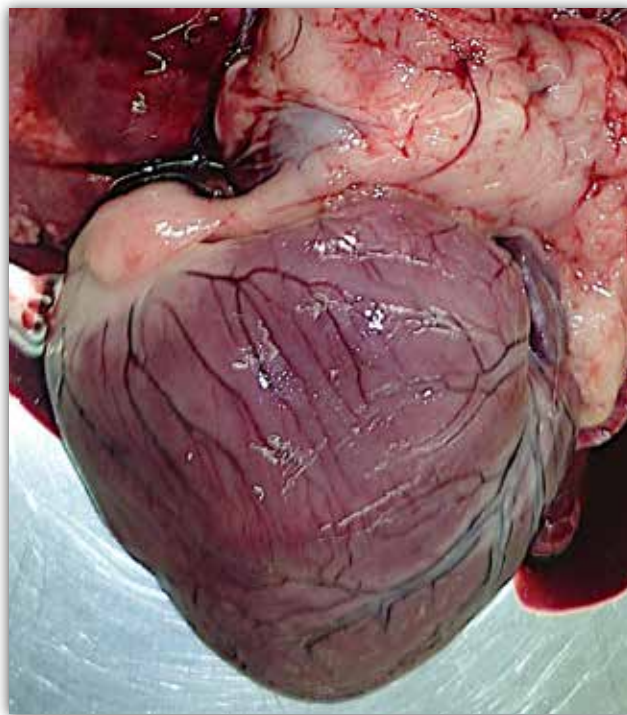
koju su bili uklopljeni dijelom lizirani eritrociti i manje leukocita. Dio tromba bio je organiziran granulacijskim tkivom. Multifokalno su, pretežno u granulacijskom tkivu, bila područja mineralizacije i mješovite upalne infiltracije (neutrofili, limfociti, makrofazi). U tkivu tromba zapažene su ekstracelularne nakupine zlatnožutog pigmenta – hemosiderin, a također su uočeni brojni sideromakrofagi (makrofagi s fagocitiranim željeznim pigmentnim granulama). Stijenka arterije na mjestu prihvaćanja tromba bila je zadebljala, s proliferacijom granulacijskog tkiva različite zrelosti u mediji i mješovitom upalnom infiltracijom s većim udjelom sideromakrofaga. Histopatološki nalaz na ostalim organima obilježile su cirkulacijske promjene poput jake kongestije, edema i krvarenja.

Patoanatomski nalaz prikazan je na slikama 1, 2, 3 i 4.

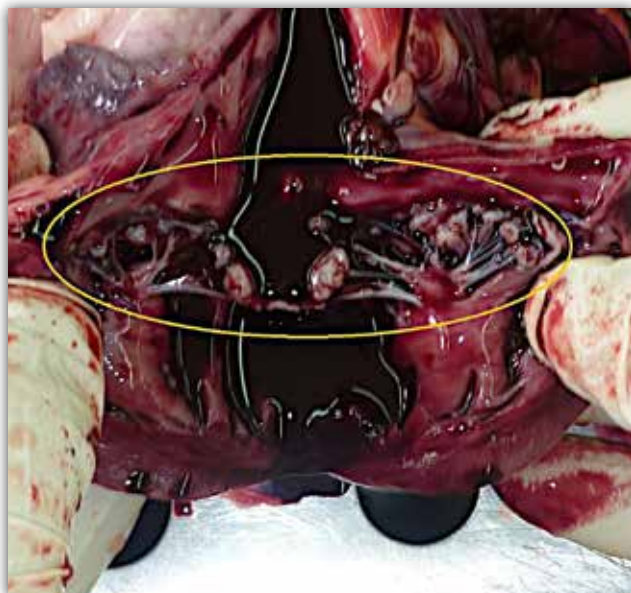
Histopatološki nalaz prikazan je na slikama 5, 6 i 7.

Komentar

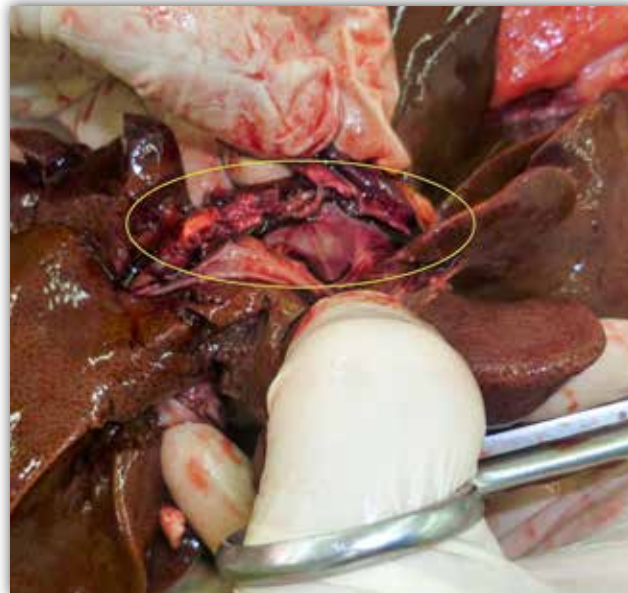
Miksomatozna valvularna degeneracija, obično nazivana valvularnom endokardiozom (sinonimi su lat. *endocarditis valvularis chronica fibrosa/nodosa*, kronični valvularni endokarditis, kronična valvularna bolest, senilna nodularna skleroza, degenerativna bolest mitralnih zalistaka itd.), najčešća je kardiovaskularna bolest u pasa te je čest uzrok klinički očitovanog zatajenja lijeve strane srca (Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Robinson i Robinson, 2016.).



Slika 1. Pas, srce, hipertrofija lijeve i dilatacija desne klijetke.



Slika 2. Pas, srce, endokardioza bikuspidnih zalistaka (označeno elipsom), kvržičasta zadebljanja, zamućenost, glatka površina.



Slika 4. Pas, jetra, jetrena arterija, tromboza. Proširen i trombom ispunjen lumen jetrene arterije (označeno elipsom). Na većem dijelu stijenke tromba je slijepljen za intimu te se teško odvaja, pri čemu ostaju oštećenja crvenkasto-žućkaste boje.



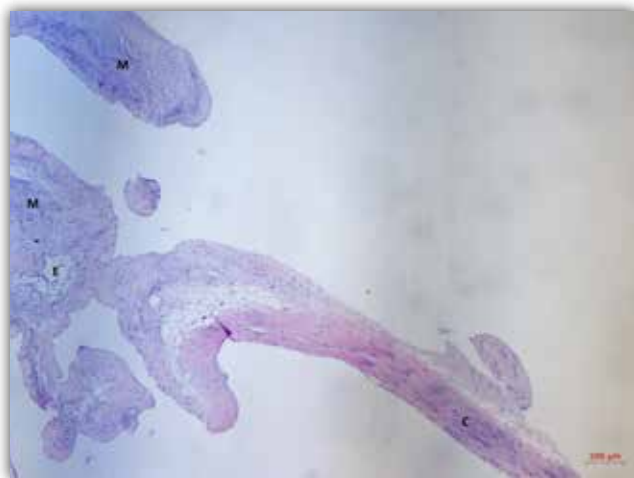
Slika 3. Pas, jetra, jetrena arterija, tromboza. Proširen i trombom ispunjen lumen jetrene arterije (označeno elipsom).

Uznepredovala endokardioza lijevog atrioventrikularnog zaliska dovodi do mitralne insuficijencije i regurgitacije krvi u lijevi atrij. Pritom se pojavljuje klinički vidljiv sistolički šum te na kraju dolazi do zatajenja funkcije lijeve strane srca. Iako može uzrokovati fatalne posljedice, ova se promjena susreće i kao usputan nalaz pri obdukciji pasa koji nisu pokazivali kliničke simptome srčane insuficijencije. Ova je bolest staračka lezija u pasa patuljastih, malih i srednje velikih pasmina, a češće i u ranijoj dobi po-

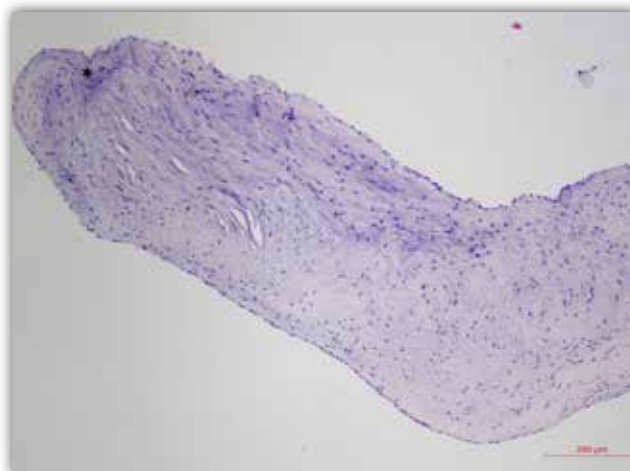
javljuje se u mužjaka u odnosu na ženke. Najčešće su zahvaćene pasmine pudl, pomeranac, šnaucer, čivava, doberman pinč, vipet, foksterijer, bostonski terijer, kavalirski španijel kralja Charlesa, jazavčar i engleski koker španijel, dok se vrlo rijetko pojavljuje u labrador retrievera i njemačkog ovčara. Učestalost je jako povezana s dobi životinja, pa je mnogo češća u starijih životinja. Prevalencija je u životinja mlađih od jedne godine oko 5 %, a u dobi od 16 godina veća je od 75 %. Kavalirski španijel kralja Charlesa jest pasmina kod koje se bolest pojavljuje u više od 50 % životinja starih četiri godine, a u dobi od deset godina u 100 % životinja. Osim pasa endokardioza je zabilježena na mitralnim zaliscima svinja, no bez klinički važnih učinaka (Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Hezzell, 2018.; Robinson i Robinson, 2016.).

Endokardioza zahvaća uglavnom bikuspidne zalistke (oko 60 % slučajeva). No u oko jedne četvrtine životinja pojavljuje se na oba atrioventrikularna zaliska, s tim da su na trikuspidnim zaliscima promjene slabije izražene te su mnogo rjeđi slučajevi gdje su zahvaćeni samo oni (7,5 % slučajeva), a vrlo se rijetko pojavljuju promjene na polumjesečastim zaliscima (Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Hezzell, 2018.).

Etiologija endokardioze nije poznata, no vjeruje se da je osnovni mehanizam promjene u genetski uvjetovanoj degeneraciji vezivnog tkiva zalistaka. Genetskoj uvjetovanosti bolesti u prilog govori i či-



Slika 5. Pas, bikuspidni zalistak. Zadebljanja zalistaka (M); miksomatozna degeneracija (nakupljanje svjetloplavičastog ekstracelularnog materijala unutar kojega se uočavaju fibroblasti te dijelom degenerirana kolagena vlakna (C). Područja jače izraženog edema (E). HE, x 4.

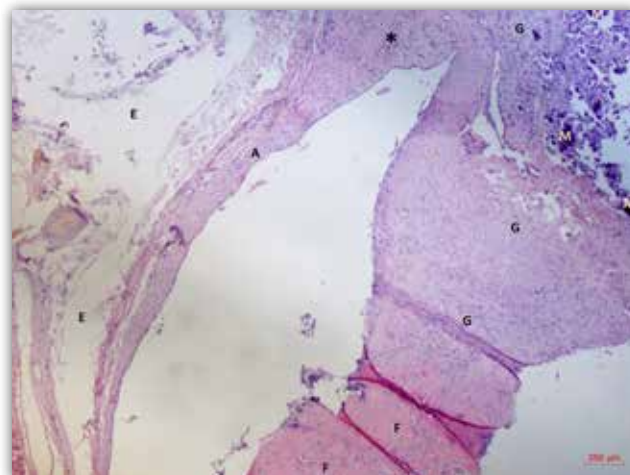


Slika 6. Pas, bikuspidni zalistak. Miksomatozna degeneracija; proliferacija rahlog vezivnog tkiva s miksomatoznom degeneracijom i fokalnom mineralizacijom (zvjezdica). Endokard je intaktan s mjestimice vidljivom aktivacijom endotelnih stanica. HE, x 10.

njenica da su najčešće zahvaćene tzv. hondrodistrofične pasmine pasa. Tako je ona nasljedna bolest u jazavčara i kavalirskog španijela kralja Charlesa, a smatra se da se nasljeđuje poligenski. Pretpostavlja se da u zahvaćenih pasmina dolazi do promjena u vlačnom naprezanju zalistaka zbog abnormalne arhitekture atrioventrikularnog valvularnog kompleksa i moguće abnormalne konformacije komore. Takve deformacije dovode do povećane razine serotonina u zaliscima što aktivira proteine transformacijskog faktora rasta β (TGF- β) koji potiču aktivaciju miofibroblasta. Ne zna se pokreće li isti mehanizam i povećanu proizvodnju proteoglikana koja se pojavljuje kod ove bolesti. Uz to, vjeruje se da dolazi do aktivacije matriksnih metaloproteinaza što pridonosi oštećenju kolagena i drugih fibrilarnih proteina u zaliscima. Ovakve su promjene slične humanoj leziji, sindromu endokardioze s prolapsom mitralnog zaliska, a u ljudi se slične promjene pojavljuju zajedno s poremećajima vezivnog tkiva (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom, *osteogenesis imperfecta*, razne mišićne distrofije) (Fox, 2012.; Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Hezzell, 2018.; Robinson i Robinson, 2016.).

Klinička slika uključuje sve simptome vježbovne intolerancije i kongestivnog zatajenja srca, a može doći do dilatacije plućne arterije uzrokovane plućnom hipertenzijom. To pak može završiti i rupturom plućne arterije (Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Hezzell, 2018.).

Makroskopske promjene na zaliscima uključuju difuzno ili kvržičasto zadebljanje i skraćivanje zalistaka. Zalisci postaju neprozirni i bijele boje, s tim



Slika 7. Pas, jetra. Tromboza jetrene arterije. Tromb je dijelom srastao za stijenku krvne žile (zvjezdica). Fibrinski dio tromba (F). Dio tromba građen od granulacijskog tkiva (G). Područja mineralizacije u trombu (M). Edem stijenke i intersticijskog tkiva oko jetrene arterije. HE, x 4.

da im je površina glatka i sjajna, bez ikakvih upalnih promjena. Srčane niti (*chordae tendineae*) također mogu biti zadebljale te može doći do njihova pucanja i izvrtanja u atrij prilikom sistole. Može se doći i do zadebljanja lijevog atrioventrikularnog prstena. U početku su promjene najčešće u obliku nekoliko manjih zadebljanja, koja onda mogu napredovati u brojne veće nodule koji onemogućuju zatvaranje zaliska. Najteža je promjena obilježena jakom distorzijom zaliska sa stvaranjem debelih plakova i čvorića koji su fiksirani prema atriju u obliku kupole (prolaps mitralnog zaliska) što se može vidjeti i ehokardiografski i postmortalno. Kao posljedica valvularne insu-

ficijenije pojavljuje se sekundarna dilatacija lijevog atrija i dilatacija ventrikula u kojima se također može vidjeti i ekscentrična hipertrofija. Subendokardijalno se u lijevom atriju i ventrikulu mogu pojaviti područja fibroze na mjestu kroničnog oštećenja zbog djelovanja jake struje krvi kod regurgitacije (*jet-lezije*). U teškim slučajevima može doći i do rupture atrija i posljedičnog hemoperikarda i tamponade srca. Oštećenje endokarda može dovesti do stvaranja muralnih trombova s posljedičnom tromboembolijom koja, ako zahvati koronarne arterije, može dovesti do infarkta miokarda (Fox, 2012.; Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Hezzell, 2018.; Robinson i Robinson, 2016.).

Mikroskopski nalaz ovisi o stadiju bolesti. U najranijoj su fazi promjene vidljive na atrijskoj strani zaliska, a uključuju proliferaciju endotela, povećan broj subendotelnih fibroblasta i makrofaga te pucaanje i razdvajanje elastičnih vlakana. Poslije dolazi do zadebljanja zbog proliferacije rahlog fibroblastičnog tkiva i taloženja proteoglikana, hijaluronske kiseline i kondroitin-sulfata, a rijetko i amiloida. Kolagena vlakna postaju natečena, hijalinizirana i fragmentirana. Slične su promjene vidljive na srčanim nitima. Mogu

se pojaviti intramuralna koronarna arterioskleroza, žarišne nekroze i fibroze miokarda, i to najčešće u papilarnim mišićima lijevog ventrikula (Fox, 2012.; Gal i Castillo-Alcala Gelberg, 2022.; Robinson i Robinson, 2016.).

Literatura

- ROBINSON, W. F., N. A. ROBINSON (2016): Cardiovascular System. U: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol 3. 6th ed. (Maxie, M.G. ur.), Elsevier, St. Louis, 2-101.
- HEZZELL, M. (2018): Pathology and prognosis of canine myxomatous mitral valve disease. In Practice, 40 (Suppl 1), 3-6.
- GAL, A., F. CASTILLO-ALCALA GELBERG (2022): Cardiovascular System, Pericardial Cavity, and Lymphatic Vessels. U: Pathologic Basis of Veterinary Disease. 7th ed. (Zachary, J.F. ur.), Elsevier, St. Louis, 643-698.
- FOX, P. R. (2012): Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. Journal of veterinary cardiology, 14, 103-126.

**amoxoil
retard®**
suspenzija za injekciju

amoksicilin



Pneumonija



Probavne infekcije



Metritis



Mastitis



Septicemija



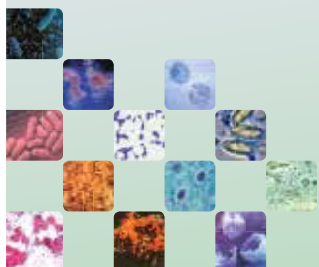
za pet terapijskih indikacija

72⁷² sati
**FORTICLINA®
RETARD**
Oksitetraciklin 20%
Dugotrajnog djelovanja

48⁴⁸
48⁴⁸



Antibiotik širokog spektra
Djelovanje 72 sati



Pendistrep

Benzilpenicilin
+
Dihidrostreptomycin

Prvi izbor kod liječenja
protiv bakterijskih infekcija



Syvaquinol 100 Injekcije

ENROFLOKSACIN



Antibiotik
širokog
spektra

Kvaliteta
koju zaslužujete

MAMIFORT
KRAVA U LAKTACIJI

3 u 1
Za liječenje i prevenciju
mastitisa

1

Učinkovito protiv
bakterija Gram +

2

Sredstvo koje
omogućuje
redovno i
kontinuirano
oslobađanje
antibiotika

3

Široka difuzija
u tkivo mliječne
žlijezde