

Maligní histiocytóza u 10 měsíčního hovavarta – popis případu

P. MUŽÍK, F. ČADA, O. HUML, K. MUŽÍKOVÁ

XXXXX

SOUHRN

Mužík P., Čada F., Huml O., Mužíková K. Maligní histiocytóza u 10 měsíčního hovavarta – popis případu. *Veterinářství* 2014;64:

Článek popisuje kasuistiku průběhu a diagnostiky onemocnění maligní histiocytózou u 10 měsíčního štěněte hovavarta. Jedná se o vzácné systémové onemocnění s atypickým výskytem vzhledem k plemeni a stáří pacienta. Průběh onemocnění trval 4 měsíce a byl fatální.

SUMMARY

Mužík P., Čada F., Huml O., Mužíková K. Malignant histiocytosis in a ten-months-old puppy hovavart – a case description. *Veterinářství* 2014;64:

The article presents the casuistics of a development and diagnostics of the malignant histiocytosis in a 10 months old puppy hovavart. It deals with a rare systemic disease with an atypic performance within a breed and age of a patient. The development of a disease took 4 months and had been fatal.

Úvod

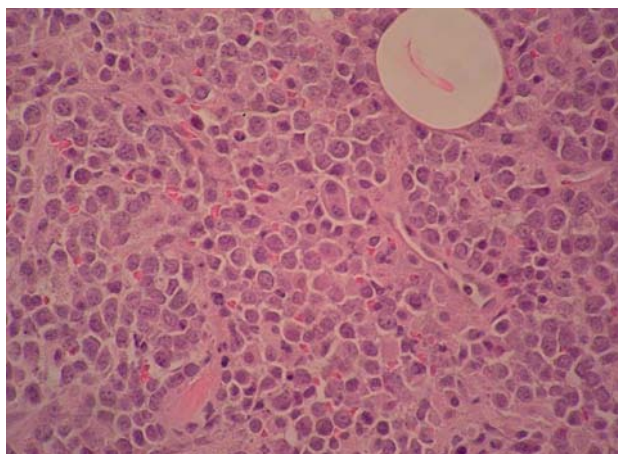
Histiocyty představují skupinu leukocytů, které působí v tkáních a účastní se činnosti imunitního systému. Tyto buňky vznikají z CD34 prekurzorů kmenových buněk kostní dřeně za vlivu různých cytokinů, které napomáhají diferenciaci těchto buněk z linie monocytů/makrofágy nebo z linie dendritických buněk (DC). Poté, co se tyto buňky diferencují, sdílejí mnoho stejných povrchových antigenů, jakož i povrchové receptory pro imunoglobuliny a molekuly komplementu.

Některé DC linie byly zjištěny u lidí i u psů včetně linie epidermálních DC/Langerhansových buněk, intersticiálních DC nacházejících se v mnoha orgánech a DC z T- buněk v periferních lymfoidních orgánech. Většina známých DC se u psa nachází v kůži ve formě epidermálních DC (nebo buněk Langerhansových) a dermálních DC (část intersticiálních DC linie). Dendritické buňky slouží jako součást adaptivní imunitní odpovědi tím, že působí jako antigen zjišťující buňky. Po uvolnění z kostní dřeně do krve migrují DC do různých míst kůže nebo sliznic. Jakmile dojde k migraci, DC se usadí buď v epitelu nebo v dermis a lamina propria, tedy v místech, kde dochází ke kontaktu s antigenem. Když identifikují cizorodý antigen, DC migrují z kůže do paracortexu lymfatických uzlin, kde aktivují T-buňky, aby mohly zahájit imunitní odpověď.¹

Nomenklatura histiocytárních onemocnění psů dělí podle Ettingera tyto proliferativní léze na *Kožní psí histiocytární komplex* (zahrnující kožní psí histiocytom, metastazující histiocytom a histiocytózu Langerhansových buněk), *Komplex histiocytárního sarkomu* (zahrnující histiocytární sarkom a diseminovaný histiocytární sarkom) a *Reaktivní histiocytózu* (zahrnující kožní histiocytózu a systémovou maligní histiocytózu).

Kožní psí histiocytom obvykle postihuje jako solitární, spontánně regredující kožní léze mladé jedince. *Metastazující histiocytom* je vzácnou variantou téhož tumoru s agresivním chováním. *Histiocytóza Langerhansových buněk* kolísá v projevu od pouhých kožních histiocytomů přes multipní kožní infiltraci s invazí mízních uzlin a vnitřních orgánů, plemenná predispozice je u šarpeje, vzácně může být i u jiných plemen. *Kožní histiocytóza* se projevuje jednotlivými nebo mnohočetnými lézemi, které se typicky zvětšují a zmenšují a mohou spontánně regredovat.

Maligní procesy, histiocytární sarkom a systémová maligní histiocytóza, postihují s vyšší incidencí plemena – bernský salašnický pes (BSP), rotvajler, flat coated retrívr, zlatý retrívr, irský vlkodav a baset, sporadicky jiná plemena psů.



Obr. 1 – Histiocytom s mírnou anisocytózou a binukleárním histiocytem (HE 200x)



Obr. 2 – Výsev kožních histiocytomů

Histiocytární sarkom může postihnout jako solitární nebo multipní léze slezinu, mízní uzliny, plíce, kostní dřeň, kůži a podkoží, mozek nebo periartikulární tkáň velkých kloubů končetin. Primární léze obvykle rychle diseminují a infiltrují mnohočetné orgány. Jakmile dojde k diseminaci, je obtížné je rozlišit od maligní histiocytózy. *Systémová maligní histiocytóza (MH)* je multisystémové, velmi progresivní onemocnění, kdy dochází k simultánnímu postižení mnohočetných orgánů, především sleziny, mízních uzlin, plic, kostní dřeně, kůže a podkoží. Jedná se o familiární generalizovaně proliferativní onemocnění středněvěkových a starších BSP, pouze sporadicky se vyskytuje i u jiných plemen. MH má podobné projevy jako kožní histiocytóza s progresí na mukokutánní spoje (především oční a nosní sliznice) a dále především do mízních orgánů, plic a kostní dřeně.²

Příznaky MH jsou často nespecifické. Nejčastějšími projevy jsou podle Scotta, Millera letargie, anorexie, ztráta hmotnosti, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a pancytopenie. Progrese onemocnění je velmi rychlá a průběh fatální.³ Ogilvie a Moore uvádějí jako dominující respirační příznaky, dále neurologické symptomy, především posteriorní parézu/paralýzu nebo záchvaty, a pak pancytopenii v důsledku postižení kostní dřeně.⁴ Jubb a Kennedy popisují postižení kůže u MH jako málo časté, spíše vzácné.⁵ V mikroskopickém obraze MH uvádějí Withran, MacEwen typicky se vyskytující větší, multinukleární atypické histiocyty s erytro- a leukofágií.⁶

Popis případu

Anamnéza:

15. 5. 2013 byla přivedena 10 měsíční fena hovavarta s inapetencí a recidivujícím stavem zvracení vždy několik hodin po nakrmení. Tekutiny přijímala fena bez problémů. Před týdnem byla pro stejné symptomy léčena antibiotiky obvodním veterinářem.

Klinický nálezn:

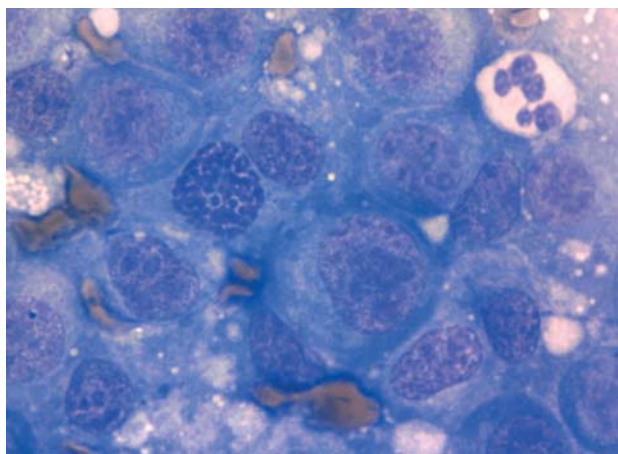
15. 5. 2013 byla u štěněte zjištěna apatie, T 39,3 °C, distendované a citlivé břicho. Na nativním RTG byla pouze plynatost tenkých střev v mezogastriu. Byla odebrána krev (viz tab. 1, 2) a moč s normálním nálezem a bylo podáno skiabaryum. Symptomaticky jsme aplikovali thietylperazin a perorálně instantní iontový roztok.

Druhý den byla formovaná stolice, břicho bez palpační citlivosti, kontrastní RTG vyloučil poruchu pasáže zažívadly. Stav byl uzavřen jako gastroenteritida. Feně byl medikován metronidazol a doporučena dieta.

18. 5. 2013 se zhoršil celkový stav, fena stále zvracela, břicho bylo opět citlivé s hmatnou zvětšenou slezinou. Sonograficky se zobrazovalo malé množství volné tekutiny v epigastriu, stěna žaludku byla výrazně zesílená na 8 mm s tekutinou v luminu, splenomegalie s mírnou kongescí. Hematologicky byla již zjištěna anémie, trombocytopenie, přetrvávající mírná leukopenie (viz tab. 1). Předpokládal se rozvoj pankreatitidy/peritonitidy. Odpoledne se následně objevily výrazné kolikové bolesti. Palpačně bylo bolestivé mezogastrium, jinak eupnoe,

Tab. 1 – Přehled vývoje krevního obrazu v celém průběhu onemocnění

Ukazatel/datum	15.5.	18.5.	20.5.	27.5.	7.6.	15.7.	5.8.	Referenční hodnoty
Erythrocyty	5,21	4,45	2,68	3,48	4,36	6,75	6,83	5,5 - 8,5 10 ¹² /l
Leukocyty	6,8	6,1	11,4	12,5	9,2	8,1	9,6	6 - 16 10 ⁹ /l
Trombocyty	100	41	114	661	187	186	55	100 - 600 10 ⁹ /l
Hematokrit	0,343	0,295	0,176	0,238	0,297	0,435	0,432	0,37 - 0,55 l
Hemoglobin	117	100	60	78	98	146	147	120 - 180 g/l



Obr. 3 – FNAB- pleomorfní populace histiocyťů se znaky malignity – anisocytóza, anisokaryóza, výrazná jádérka, anisonukleolóza, hrubý chromatin (MayGrünwald/Giemsa, 250x)

normální tepová frekvence i kvalita pulzu a CRT. Sonograficky tekutina v břiše nepřibývala, oblast pankreatu byla mírně edematózní. K metronidazolu byl přidán lincomycin-spectinomycin, butylscopolamin/metamizol, tramadol a pulzní infuzní podpora HRS a 5% glukózou.

20. 5. 2013 bylo břicho po analgetických již bez bolesti, ale fena po napití dále zvracela. Sonograficky byla stále patrná splenomegalie již bez překrvení, dutina břišní byla již bez volné tekutiny, stěna žaludku byla stále zesílená, zobrazovaly se mírně zvětšené mezenterální mízní uzliny. Odebrali jsme kontrolní hematologii (viz tab. 1) a TLI – hodnota 3,17 ng/ml (5 – 30 ng/ml) vylučovala pankreatitidu.

21. 5. 2013 byla pro přetrvávající zvracení beze změn klinického a USG obrazu provedena gastrokopie s nálezem nahromaděné žluči a koagul krve ve fundu žaludku a duodenitidy s aktivovanou slizniční mízní tkání. Pro přetrvávající podezření na peritonitidu neznámého původu jsme přistoupili k laparotomii.

Peroperační nález:

Zvětšená homogenní slezina bez známek torze závěsu, zvětšené, edematózní a barevně změněné mezenterální mízní uzliny včetně okolního tuku, peritonitida na serózách ilea a duodena bez zesílení stěny střev, pankreas mírně atrofický, ale bez makroskopicky viditelných změn. Byla provedena biopsie mezenterální mízní uzliny. Biopsie žaludku a střev nebyly odebrány vzhledem k peritonidě a předchozí endoskopické vizualizaci lumina. Byla provedena profylaktická incizní gastropexie, omentalizace změněných úseků tenkých střev a masivní laváž břicha fyziologickým roztokem s odsátím veškerého obsahu. Intravenózně jsme podali metronidazol, amoxicilin-clavulonát a flunixin meglumin, symptomaticky injekční metoclopramid a ranitidin. Pokračovalo se v infuzi HES, HRS a glukózy 5%.

Třetí den po operaci 24. 5. 2013 došlo ke vzniku ascitu a výrazného subkutánního edému na obou hrudních končetinách a relativně méně na obou pánevních kon-

četinách. Paracentézou jsme z dutiny břišní získali asi 200 ml krvavé tekutiny. Předpokládali jsme vznik DIC. Pokračovalo se v intenzivní infuzní podpoře, medikace byla ponechána beze změn.

25. 5. 2013 přetrvávala anemie sliznic, čerstvá krev byla viditelná i ve stolici. Břicho bylo již bez náplně, stále palpačně citlivé, edém končetin během dne kolísal v intenzitě. Sonograficky byl u apexu močového měchýře zjištěn heteroechogenní útvar asi 3,5 cm v průměru (susp. coagulum), volná tekutina v dutině břišní nepřibývala, zjišťovala se stále stejná splenomegalie.

27. 5. 2013 stoupla teplota na 39,7 °C, sliznice byly anemické až subikterické, fena již nezvracela, ve stolici bylo stále trochu krve, mírné edémy končetin se objevovaly nepravidelně, v krevním obrazu přetrvávala anémie, ale trombocyty a leukocyty byly již v normě (viz tab. 1).

V dalších dnech se stav již celkově zlepšil, stále kolísaly teploty mírně nad 39 °C, příjem vody i potravy byl již bez problémů, sonograficky byla slezina stále zvětšená, volné tekutiny v břišní dutině bylo minimálně.

Histologie mízních uzlin ukázala jen nespecifické změny - masivní edém a mírnou difúzní infiltraci neutrofilů (obr. 1).

Kontrola 7. 6. 2013 (16. den po operaci) – teploty se doma pohybovaly kolem 39 °C, majitelé pozorovali občasné zvracení. Břicho bylo sonograficky suché s přetrvávající splenomegalii. V krevním obrazu erythrocyty stoupaly, leukocyty zůstávaly stejné (viz tab. 1).

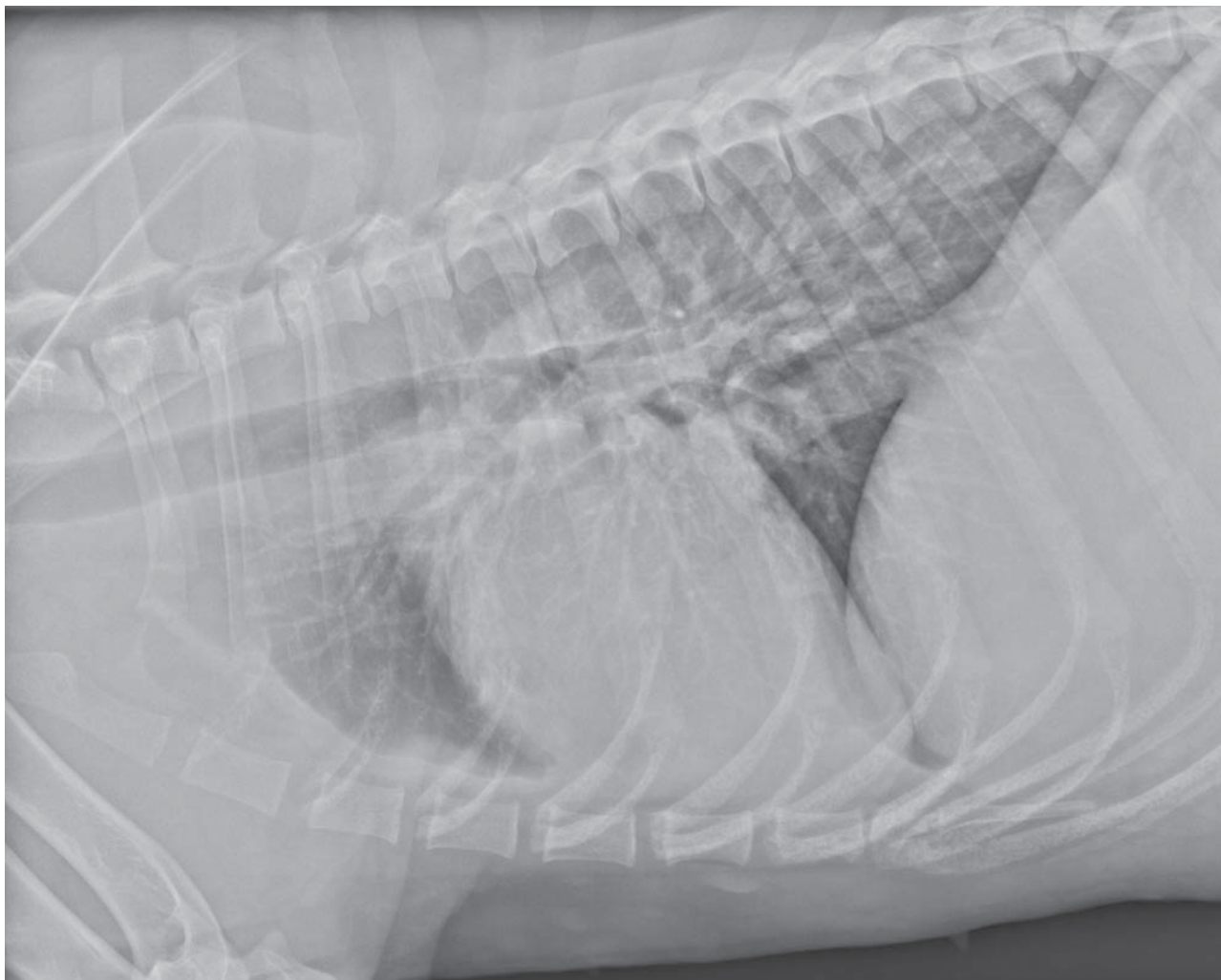
15. 7. 2013 (tři týdny po operaci) byla fena bez jakýchkoliv problémů, přibrála, břicho bylo bez bolesti, suché, sonograficky byla slezina subjektivně již normální velikosti, játra měla homogenní vzhled, hematologie byla již s normálními hodnotami (viz tab 1).

1. 8. 2013 (zhruba deset týdnů od operace a tři měsíce od nástupu prvních nespecifických příznaků) došlo náhle k výsevu volně pohyblivých, nebolestivých kožních a podkožních nodulů přibývajících v počtu. Nejprve vznikl výsev na vnitřní straně stehna a na břicho, pak postupně pokračoval na hřbetě a krku (obr. 2). Periferní mízní uzliny byly palpačně bez reaktivního zvětšení.

Byla odebrána FNAB s nálezem pleomorfní populace histiocyťů (obr. 3). Na základě klinického obrazu a cytologie byla vyslovena diferenciální diagnóza systémová maligní histiocytóza/jiný round cell tumor.

Tab. 2 – Biochemický profil

Ukazatel	15.5. 2014	Referenční hodnoty
Celková bílkovina	33,5	57 – 77 g/l
Albumin	22,0	27 – 38 g/l
Globulíny	11,5	25 – 45 g/l
Glukóza	5,4	3,5 – 6,1 mmol/l
ALP	1,41	0,53 – 3,51 μ kat/l
ALT	1,15	0,17 – 1,24 μ kat/l
Urea	7,01	2,87 – 9,6 mmol/l
Kreatinin	99	35 – 159 μ mol/l



Obr. 4 – RTG plic

K potvrzení definitivní diagnózy byla 5. 8. 2013 odebrána kožní biopsie. V té době docházelo nad některými staršími lézemi k povrchovému erytému kůže bez patrných ulcerací.

RTG hrudníku v době odběru kožní biopsie zobrazoval normální plicní vzor bez nodulárních nebo intersticiálních změn v parenchymu plic (obr. 4). Sonograficky byl normální nález na všech orgánech, slezina nezvětšená, mezenterální mízní uzliny nezvětšeny. Hematologie ukázala jen trombocytopenii a mírnou relativní eozinofilii (1029/l) beze změn celkového počtu erytrocytů a leukocytů (viz tab 1).

7. 8. 2013 se již nesvědivé histiocytomy nacházely po celém těle, na obou očích vznikla episkleritida a chemosa spojivek (obr. 5). Sonograficky byla opět mírně zvětšená nepřekrvená slezina, znovu mírně zvětšené mezenterální mízní uzliny, subjektivně edém sliznice střev.

13.8.2013 byla dokončena histologie z kožních novotvarů s nálezem histiocytomů v dermis a subcutis s vícejadernými buňkami a mírnou anizocytózou a se závěrem, že se jedná o maligní tumory (obr. 6).

Majitelům byla vysvětlena diagnóza suspektní maligní histiocytózy se špatnou prognózou. Byl medikován prednisolon, symptomaticky famotidin, lokálně do spojivkových vaků hydrokortizon.

Za týden po nasazení terapie nás majitelka telefonicky informovala, že se počet nodulů nezměnil, terapie byla snášena dobře.

25. 8. 2013 byla obvodním veterinárním lékařem provedena eutanázie pro celkové zhoršení stavu, kolikové bolesti a nástup akutní paraparézy. Kadaver nebyl předán k patoanatomickému vyšetření.

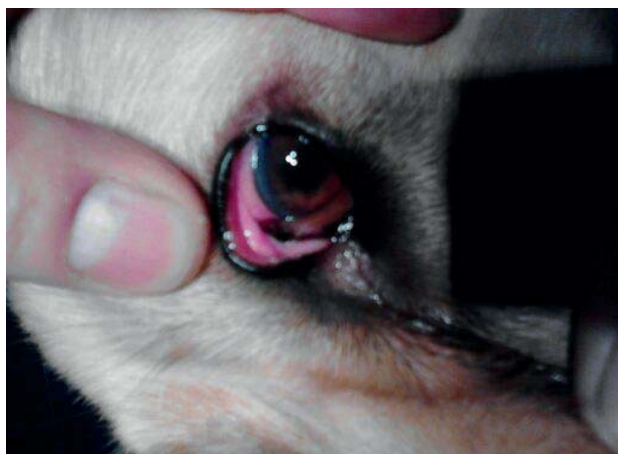
Diskuse

Hovavart nepatří mezi vyjmenovaná plemena predisponovaná k systémovým a maligním histiocytárním procesům psů. Systémové onemocnění fenu postihlo v raném věku deset měsíců. Typický výskyt MH uvádí Ettinger v rozmezí 2 – 8 let věku, nejčastěji však u středněvěkých a starších jedinců.²

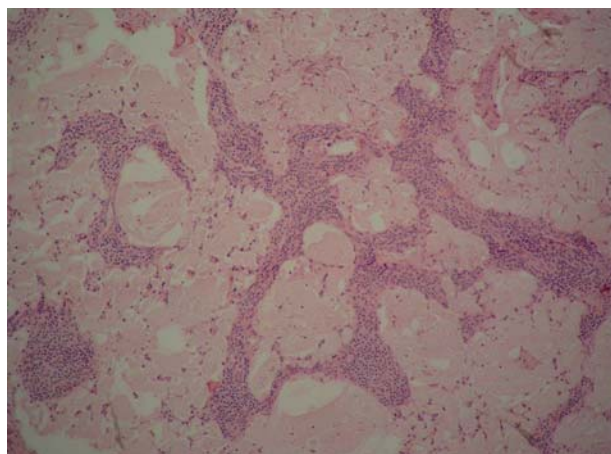
Progrese onemocnění bývá podle Withrana, MacEwena velmi rychlá a průběh fatální.⁶ Celková doba trvání onemocnění byla u našeho pacienta asi čtyři měsíce od prvních příznaků. Fena byla denně sledována a průběh procesu dokumentován po dobu úvodních 14 dnů diagnostiky, pak průběžně po celou dobu trvání onemocnění.

Problémy začaly trávicími potížemi s progresivním vznikem suspektní vaskulitidy způsobující gastroenteritidu, edém pankreatu a mezenterálních mízních uzlin, splenomegalií se symptomy kolikových bolestí. Postupně se vyvíjela kolísající chronická anémie potenciálně svědčící pro infiltraci kostní dřeně jako typického predilekčního místa systémového histiocytárního procesu. V bílém krevním obraze nebyly suprese tak markantní, pouze na začátku diagnostiky byly leukocyty na spodní hranici referenčního rozmezí, s progresí procesu se prakticky normalizovaly. Aspirát kostní dřeně nebyl prováděn vzhledem k úvodním nesespecifickým příznakům trvajícím až do doby vzniku markantní kožní infiltrace, kdy se již diagnóza uzavírala cytologicky a histologicky z kožních biotátů, takže již zákrok nebyl indikován.

Pooperační přechodné komplikace považované za DIC mohly retrospektivně hodnoceno mít jen časové souvis-



Obr. 5 – Chemóza spojivky a episkleritida



Obr. 6 – Masivní edém v mízní uzlině mesenterální (HE 200x)

losti. Ke vzniku hemoragického ascitu a následného zformování suspektního koagula v dutině břišní pravděpodobně vedla histiocytárně zprostředkovaná vaskulitida. Odpovídá tomu histologický nálezní biopsátu mezenterální mízní uzliny s edémem a mírnou zánětlivou reakcí, která byla však bez prokázané histiocytární infiltrace. Přechodné edémy podkoží všech končetin patří rovněž mezi typické projevy MH jako důsledky přímé histiocytární infiltrace i sekundární vaskulitidy.

Pacient neměl v celém průběhu onemocnění žádné dechové potíže, ani příznaky onemocnění plic, rovněž RTG nálezní v době odběru kožní biopsie nevykazoval žádnou zjevnou patologii. Po celou dobu progresu patologického procesu nebyly postiženy žádné periferní mízní uzliny. Rovněž nebyly pozorovány změny na mukokutánních spojích.

V průběhu onemocnění s nespécifickými a kolísajícími příznaky vedly k diagnóze až náhle vzniklé kožní změny manifestované s progresí onemocnění. Podle Ettingerem popsané nomenklatury lze případ vzhledem k postupné progresi příznaků uzavřít jako klinickou diagnózu Maligní histiocytóza resp. Diseminovaný histiocytární sarkom. Tyto procesy podle Ettingera nelze v době diseminace již v podstatě od sebe odlišit.²

Oční změny (chemóza spojivky a episkleritida) vzniklé krátce po kožním rozsevu, stejně jako retrospektivní důkazy enteritidy, edému pankreatu, mízních uzlin, sliznice střev a podkoží, kolísající dlouhodobá splenomegalie bez nodulárních strukturálních změn a snad i rozvoj předpokládané DIC lze vysvětlit jako systémové důsledky imunitní vaskulitidy provázející systémový maligní histiocytární proces. Stoupající relativní eozinofilii a finální akutní paraparézu vzniklou důsledkem suspektní

neuritidy považujeme rovněž za imunitní důsledky systémové MH, přestože chybějí postmortální patoanatomické důkazy a imunohistochemická fenotypizace k definitivnímu potvrzení maligního procesu.

Závěr

Kazuistika popisuje průběh maligního systémového histiocytárního onemocnění u štěněte hovavarta. Výskyt tohoto procesu je vzácný jak u tohoto plemene, které není primárně geneticky disponované, tak v tomto raném věku. Podle popsaného průběhu onemocnění a biologického chování procesu lze vyslovit klinickou diagnózu systémové maligní histiocytózy resp. diseminovaného histiocytárního sarkomu.

Literatura:

1. Fulmer, A. K., Mauldin, G. E. Canine histiocytic neoplasia: An overview, *Can Vet J.* Oct 2007;48(10):1041-1050.
2. Ettinger, S. J., Feldman, E. C. *Veterinary Internal Medicine*, 7th Ed, St. Louis, 2010;(2)2202-2206.
3. Scott, D. W., Miller, W. H., Griffin, C. E. *Small animal dermatology*. 6th Ed, Philadelphia 2001:1078.
4. Ogilvie, G. K., Moore, A. S. *Managing the Veterinary Cancer Patient: A practical manual*, Trenton 1996:499
5. Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C., Palmer, N. C. *Pathology of Domestic Animals*. 4th Ed, San Diego, 1991;(3):730.
6. Withran, S. J., MacEwen, E. G. *Small animal clinical oncology*. 3rd Ed, Philadelphia, 2001:670.

Adresa autora:
Veterinární klinika Vedilab s.r.o.
Pod Vrchem 51
312 80 Plzeň
e-mail: muzik@vedilab.cz