

**MVDr. Pavol Valašek¹,
MVDr. Stanislav Hanzel²,
S. Di Palma D.M.V Dipl. ECVP³,
MVDr. Andrej Daniš¹**

1 - VetPoint, veterinárna klinika pre malé zvieratá

2 - Tri-Vet, veterinárna klinika pre malé zvieratá

3 - IDEXX Vet Med Labor GmbH

Fatálne zlyhanie hemostázy v dôsledku chronickej hepatitídy u mačky plemena mainská mývalia – klinický prípad.

Úvod

S poruchami zrážanlivosti sa u spoločenských zvierat stretávame skôr sporadicky. Ich včasná diagnostika je z pohľadu prežívateľnosti pacienta esenciálna⁸. V súčasnosti je v špecializovaných laboratóriách k dispozícii množstvo relevantných metodík na presnú diagnostiku jednotlivých typov deficitov^{1,9}. Mnohí pacienti sú však v čase ich prinesenia na kliniku akútne až perakútne a ošetrojúci lekár musí včas a relevantne vyhodnotiť závažnosť problému a určiť čo najužší zoznam diferenciálnych diagnóz. Na prvom mieste stoja vždy nacionálie a anamnéza. Vek a pohlavie zvieratá môžu upriamiť pozornosť na niektoré vrodené deficity^{3,10} (napr. von Willebrandova choroba, hemofília...). Pri získaných deficitoch hemostázy riešime v klinickej praxi najčastejšie otravy antikoagulačnými rodenticídmi⁵. U každého pacienta s podozrivým nadmerným krvácaním treba zodpovedne vylúčiť práve možnosť takejto otravy. Klinická prezentácia je veľmi dôležitá

a jej priebeh sa môže pomerne rýchlo meniť. Aj pri diferenciácii jednotlivých typov porúch hemostázy popisujeme niektoré typické príznaky, ktorými ich navzájom odlišujeme. Pri poruchách primárnej hemostázy (čiže trombo-

Laboratórna diagnostika je pre stanovenie definitívnej diagnózy nevyhnutná.

cytopátie alebo deficit von Willebrand faktora) sú to predovšetkým petechie na slizniciach, prípadne ekchymózy. Poruchy sekundárnej hemostázy (čiže deficit zrážacích faktorov) sprevádza

krvácanie rôzneho rozsahu jednak z telesných otvorov a taktiež do telových dutín, typické sú väčšie či menšie podliatiny. Poruchy terciárnej hemostázy sú komplexnejšie a sú nad rámec tohto textu. Vo všeobecnosti však možno skonštatovať, že sú sprievodným prejavom iných závažných systémových ochorení⁴ (DIC a iné trombembólie). Laboratórna diagnostika je pre stanovenie definitívnej diagnózy nevyhnutná. Za absolútne minimum sa považuje stanovenie počtu trombocytov (odporúča sa prietoková cytometria potvrdená vyšetrením krvného náteru) a stanovenie zrážacích časov, minimálne PT (protrombínový čas) a aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas). Pomocou týchto údajov dokážeme jednak posúdiť, či skutočne ide o poruchu hemostázy a následne odlišiť aj o akú poruchu ide (primárna verus sekundárna). Stanovenie definitívnej diagnózy zväčša vyžaduje komplexnejšiu analýzu a špecifické testy v externom laboratóriu. Aj bez nich však musíme byť schopní zhodnotiť jednak

to, že ide o poruchu hemostázy a taktiež odlišiť, či ide o poruchu primárnej alebo sekundárnej hemostázy. Len tak môžeme objektívne stanoviť prognózu pacienta a navrhnúť majiteľovi adekvátnu terapiu.

Klinický prípad

Nacionálie a anamnéza

V novembri 2014 bol na naše pracovisko referovaný akútne mačací pacient. Šlo o mačku plemena mainská mývalia, samica nekastrovaná, vek 3 roky. Z anamnézy vyplynulo, že mačka pochádza z chovu asi desiatich plemenných indoor mačiek rovnakého plemena. U tejto konkrétnej mačky majiteľka pozorovala stratu hmotnosti asi 2 kg v priebehu približne dvoch týždňov aj napriek relatívne normálnemu príjmu potravy. Niekoľko dní pred predvedením k referujúceho lekárovi pacient znížil príjem potravy a majiteľka popisuje nezvyčajne zníženú aktivitu. Stav pacienta sa začal rýchlo zhoršovať, objavilo sa dyspnoe, bilaterálna epistaxis. Základný biochemický aj hematologický panel bol tri dni pred referovaním pacienta v norme, opakované vyšetrenia po 48 hodinách preukázali len diskretnú trombocytopeniu (201 x 106/ml). Parametre červenej aj bielej krvnej rady boli opakovane bez odchýlky z referenčnej normy. Pacient bol referovaný na ďalšiu diagnostiku, hospitalizáciu a terapiu na naše pracovisko.

Klinický nález

Pri predvedení na naše pracovisko bol pacient lateralizovaný s výrazným zmiešaným inspiračno - expiračným dyspnoe a tachypnoe (120/min) a tachykardiou (180/min). U pacienta sme pozorovali bilaterálnu epistaxis a krvácanie z ústnej dutiny. Mierna hypotermia (36,8 °C) sa pomerne rýchlo po hospitalizovaní pacienta upravila na spodnú hranicu normy (37,7°C). V konečníku sa krv nenachádzala. Sliznice pacienta boli ružové, bez petechií, CRT do 2 sekúnd. Vzhľadom na nižší stupeň BCS - body condition score (3 - 4/9) nebolo možné použiť kožnú riasu na určenie hydratačného stavu pacienta, vychádzajúc zo stavu slizníc bol v norme. Auskultačne sa nad celým pľúcnyňm poľom bilaterálne ozývali chropky. Abdomen bol priehmatný, nebolestivý s mierne naplneným močovým mechúrom. Vzhľadom na priebeh

ochorenia a klinické príznaky sme ako najpravdepodobnejšiu predbežnú diagnózu stanovili poruchu zrážanlivosti. Cieľom ďalšej diagnostiky bolo identifikovať o aký typ poruchy ide, vyhodnotiť jej závažnosť, prípadne identifikovať vyvolávajúcu príčinu.

Diagnostika

Vzhľadom na stav pacienta, sme prvotne pristúpili k RTG vyšetreniu hrudníka (Obr. 1, 2). Na pravostrannej latero - laterálnej projekcii sme identifikovali zmiešaný pľúcny vzor (výrazný intersticiálny, najmä v kaudálnych lalokoch s okrskami alveolárneho vzoru). Nápadná je rádio opaktná masa v kaudálnom mediastinu (pri patologickom vyšetrení bolo v kaudálnom mediastinu identifikované pomerne veľké množstvo voľnej krvi a nebola prítomná žiadna masa). Evidentný je aj žalúdok dilatovaný plynom spôsobený aerofágiou, ktorá je pri dyspnoických pacientoch typická. Na ventro - dorzálnej projekcii je evidentná ľavostranná lateralizácia nálezu. Pacientovi sme na stanovenie zrážacích časov odobrali krv jugulárnou venepunkciou do citrátovej odberovky. Analýzu časov zrážania PT a aPTT vykonávame priamo na našom pracovisku a preukázala výrazné (vyše dvojnásobok nad hornú hranicu) predĺženie v oboch prípadoch. Vzhľadom na predĺženie oboch analyzovaných časov zrážania je zjavné, že ide o generalizovaný deficit sekundárnej hemostázy.

Terapia a ďalšia diagnostika

Pacientovi bol podaný furosemid (FUROSEMID BIOTIKA sol. inj. 20 mg) v dávke 4 mg/kg ako bolus intramuskulárne .

Po dôkladnej konzultácii s majiteľkou sme vylúčili otravu rodenticídmi ako možnú príčinu stavu pacienta. Zo získaných deficitov prichádza do úvahy najmä zlyhanie produkcie zrážacích faktorov - čiže pečenevé zlyhanie akéhokoľvek druhu. U pacienta sme preto vykonali stanovenie hladiny žlčových kyselín. Keďže pacient viac ako 12 hodín neprijímal potravu, hodnotili sme toto stanovenie ako preprandiálne, čiže na lačno. Hladina bola zvýšená o 1,5-násobok oproti hornej hranici referenčného intervalu. V súlade s anamnestickým údajom o strate hmotnosti za

krátke časové obdobie, zlyhanie sekundárnej hemostázy a výrazne elevovanú hladinu žlčových kyselín sme u pacienta stanovili diagnózu - závažné pečenevé zlyhanie. Vzhľadom na progresívne sa zhoršujúci stav sme po dôkladnej konzultácii s majiteľom previedli u pacienta eutanáziu.

Patologický a histopatologický nález

Post mortem sme odobrali vzorky pečenevého parenchýmu na histopatologické vyšetrenie. Pečeň ako sama osebe makroskopicky nevykazovala žiadne fokálne ani generalizované zmeny. V brušnej dutine sa nachádzalo malé množstvo nezrazenej krvi. V kaudálnom mediastinu bolo identifikované pomerne veľké množstvo voľnej krvi a nebola prítomná žiadna tkanivová masa. Výsledným histopatologickým nálezom bola chronická hepatitída,



MVDr. Pavol Valašek
VetPoint - veterinárna klinika pre malé zvieratá
Panónska cesta 16
Bratislava-Petržalka
valasek@vetpoint.sk
www.vetpoint.sk

s najväčšou pravdepodobnosťou v dôsledku ascendentnej infekcie z tráviaceho aparátu cez žľožové cesty. Špecifikácia patogéna v tomto prípade nebola relevantná najmä s ohľadom na fakt, že ostatné zvieratá v chove nemali podobné problémy.

Diskusia

Ako bolo spomenuté v úvode, poruchy hemostázy nie sú až také bežné a predstavujú vždy výzvu v diagnostickom procese⁸, najmä ak nie je jasná etiológia danej poruchy. V tomto prípade išlo o akútny nástup krvácania, hoci niektoré príznaky vyvolávajúceho ochorenia boli zrejme už približne dva týždne. Treba si uvedomiť, že aj totálne kachektické zviera nemusí vykazovať hypoalbuminémiu. Tento prípad je toho len potvrdením, hladina albumín 48 hodín pred eutanáziou bola v strede referenčného intervalu. Taktiež treba mať na pamäti, že aj pri takomto masívnom a generalizovanom pečenevom zlyhaní nemusíme pozorovať odchýlky v pečenevých enzýmoch, pokiaľ nejde o perakútny proces (ALT, AST) alebo o patologický proces v žľožových cestách (ALP). Rovnako boli u tohto pacienta hladiny pečenevých enzýmov v referenčnom intervale. Spomedzi dostupných funkčných testov pečenevého parenchýmu má najvyššiu citlivosť stanovenie žľožových kyselín. Práve táto analýza bola u tohto pacienta

zásadná. U pacientov s patologickým krvácaním je dôležité v diagnostickom procese odlišiť predovšetkým to, ktorý typ hemostázy je narušený. V niektorých prípadoch to nie je až natoľko jednoznačné ako v tomto prípade. Tento pacient nemal príznaky typické pre poruchu primárnej hemostázy - petechie na slizniciach a nevykazoval trombocytopéniu, tá sa dostavila len hranične a až v štádiu pretrvávajúceho masívneho krvácania, lebo sa jednoducho vyčerpali cirkulujúce zásoby. Sú však prípady, keď krvácanie prebieha chronicky, často skryto a hladiny trombocytov sú na dolnej hranici referenčného intervalu alebo dokonca pod ňou v dôsledku dlhodobo prevyšujúcej spotreby nad ich produkciu. U takýchto pacientov je často nález mikrocytárnej hypochromnej anémie z deficitu železa a makrotrombocytov v nátere. Spomedzi porúch sekundárnej hemostázy prichádzajú u mladých zvierat (kam tohto pacienta ešte stále môžeme zaradiť) jednak vrodené deficity a, samozrejme, získané. Spomedzi vrodených deficitov sú to predovšetkým jednotlivé typy hemofílie. Tie sú však viazané na samčie pohlavie, takže tieto sme hneď vylúčili. Ostatné vrodené poruchy sú pomerne vzácne a anamnesticky sme ich vylúčili (šlo o čistokrvné zviera so známou familiárnou anamnézou). Spomedzi získaných deficitov je vždy na prvom mieste

otrava antikoagulačnými roenticidmi⁹. U indoor mačky so spoločenstva ďalších približne desiatich mačiek je však extrémne nepravdepodobné, že by došlo k individuálnej otrave len jedného zvieratá bez toho, aby o tom skúsený chovateľ vedel. Zo získaných deficitov je v zozname diferenciálnych diagnóz na prvom mieste ďalej toxický vplyv NSAID (nesteroidných anti-flogistík), neoplastický proces (ako sú lymfóm alebo niektorá z foriem leukémie) a taktiež výpadok produkcie zrážacích faktorov (čo potvrdili predĺžené zrážacie časy - PT aj aPTT, čiže narušenie vnútornej, vonkajšej a aj spoločnej cesty sekundárnej hemostázy). Takmer všetky faktory sekundárnej hemostázy pochádzajú výlučne z pečene, kam sa logicky upriamila aj naša pozornosť^{2,6,7,10}. Keďže na našom pracovisku disponujeme možnosťou stanovenia hladiny žľožových kyselín, ich vykonaním sme potvrdili susp. diagnózu. Pri rozhodovaní o ďalšej prognóze a prípadnej terapii treba brať do úvahy možnosti, ktoré pacient reálne má. Pre eutanáziu sa majiteľka rozhodla na základe nášho odporúčania. Isto by sme tomuto pacientovi dokázali získať niekoľko hodín života transfúziou plnej krvi. U mačiek (aj napriek tomu, že ide o veľké mačky) nemáme možnosť získať dostatok plnej krvi na prípravu separovanej plazmy, resp. jej príprava nám nie je dostupná. Vzhľadom

na silnú antigénnu determináciu krvných skupín by sme síce určite našli vhodného darcu v chove majiteľky, ale jednorazovou transfúziou by sme naozaj získali len niekoľko hodín času (v súlade s biologickým polčasom rozpadu jednotlivých zrážacích faktorov) a bezprostredná liečba hepatózy (v tomto prípade „na slepo“ - bez histopatologického nálezu) kombináciou kortikoidov v „antiinflatórnnej“ dávke spolu s antibiotickou clonou by

nemohla priniesť taký rýchly nástup produkcie vlastných zrážacích faktorov, aby dokázali vykompenzovať pacientov deficit. Taktiež krvácanie do pľúc a pleurálneho priestoru naberalo rozmer, ktorý prestával byť aj krátkodobo udržateľný. Aj napriek tomu, že pacient bol eutanazovaný, boli sme schopní stanoviť relevantný zoznam diferenciálnych diagnóz, následne určiť zoznam potrebných diagnostických úkonov

a stanoviť dostatočne presnú diagnózu na to, aby sme vedeli majiteľa postaviť pred objektívnu prognózu a nepredlžovať tak utrpenie pacienta. Následné histopatologické vyšetrenie je pre špičkového chovateľa, samozrejme, esenciálne z pohľadu zdravia a perspektívy celého chovu, ale zároveň rovnako dôležité pre nás na potvrdenie/vyvrátenie stanovenej diagnózy.

Referencie

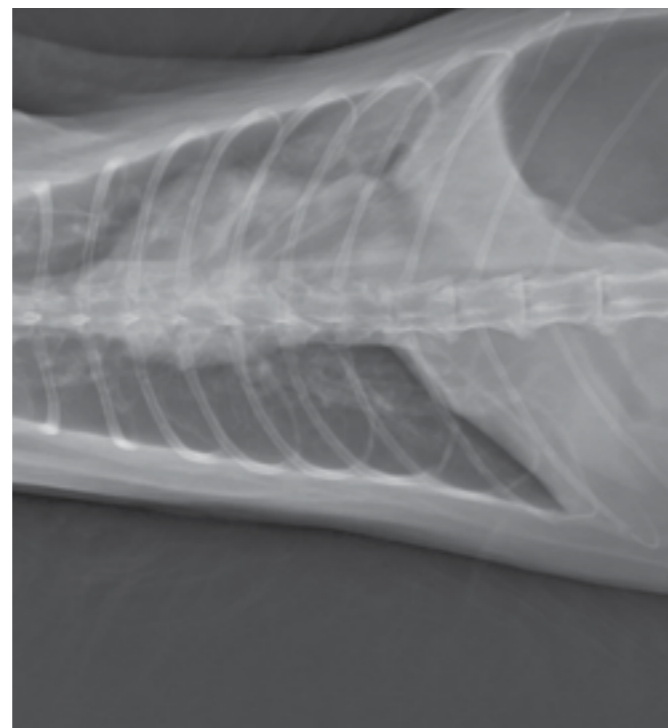
1. Christopherson PW1, Spangler EA, Boudreaux MK., Evaluation and clinical application of platelet function testing in small animal practice., *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 Jan;42(1):173-88. doi: 10.1016/j.cvs.2011.09.013. Epub 2011 Nov 29.
2. Peterson JL1, Couto CG, Wellman ML, Hemostatic disorders in cats: a retrospective study and review of the literature., *J Vet Intern Med.* 1995 Sep-Oct;9(5):298-303.
3. Barr JW1, McMichael M., Inherited disorders of hemostasis in dogs and cats. *Top Companion Anim Med.* 2012 May;27(2):53-8. doi: 10.1053/j.tcam.2012.07.006. Epub 2012 Sep 5.
4. Estrin MA1, Wehausen CE, Jessen CR,

- Lee JA., Disseminated intravascular coagulation in cats., *J Vet Intern Med.* 2006 Nov-Dec;20(6):1334-9.
5. Lisciandro SC1, Hohenhaus A, Brooks M., Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease., *J Vet Intern Med.* 1998 Mar-Apr; 12(2):71-5.
6. Dircks B1, Nolte I, Mischke R., Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases. *Vet J.* 2012 Jul;193(1):103-8. doi: 10.1016/j.tvjl. 2011.09.026. Epub 2011 Nov 9.
7. Kavanagh C1, Shaw S, Webster CR., Coagulation in hepatobiliary disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2011 Dec;21(6):589-604. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00691.x.

8. Herring J1, McMichael M., Diagnostic approach to small animal bleeding disorders., *Top Companion Anim Med.* 2012 May;27(2):73-80. doi: 10.1053/j.tcam.2012.07.004. Epub 2012 Aug 28.
9. Brooks MB1, Catalfano JL., Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats., *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013 Nov;43(6):1349-72. vii. doi: 10.1016/j.cvs.2013.07.003. Epub 2013 Sep 10.
10. Villiers E, Blackwood L, Laboratorní onemocnění jater v BSAVA Manuál klinické patológie psa a mačky Druhé vydanie, s:209-234, BSAVA 2005, SAVLMZ 2015



Obr. 1.



Obr. 2.