

Paraneoplastični sindrom u pasa

Kozma, Sonja

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:663075>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET**

Sonja Kozma

Paraneoplastični sindrom u pasa

Diplomski rad
Zagreb, 2015.

KLINIKA ZA UNUTARNJE BOLESTI

Predstojnica Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta:

prof. dr. sc. Vesna Matijatko

Mentor: prof. dr. sc. Nada Kučer

Komentor: dr. sc. Martina Crnogaj

**Članovi Povjerenstva za
obranu diplomskog rada:**

1. Prof. dr. sc. Dalibor Potočnjak
2. Dr. sc. Mirna Brkljačić
3. Prof. dr. sc. Nada Kučer
4. Prof. dr. sc. Vesna Matijatko

Diplomski rad ima:

Stranica-

Tablica-

Slika-

Priloga-

Referenci-

Sadržaj:

1. UVOD.....	6
2. PREGLED.....	7
2.1 Hematološki paraneoplastični sindromi.....	7
2.1.1 Anemija.....	7
2.1.2 Policitemija.....	11
2.1.3 Neutrofilna leukocitoza.....	13
2.1.4 Eozinofilija.....	13
2.1.5 Trombocitopenija.....	13
2.1.6 Trombocitoza.....	14
2.1.7 Trombocitna hiperagregabilnost i hiperkoagulabilnost.....	14
2.1.8 Diseminirana intravaskularna koagulopatija.....	15
2.1.9 Hiperglobulinemija.....	17
2.2 Endokrinološki paraneoplastični sindromi.....	18
2.2.1 Hiperkalcemija.....	18
2.2.2 Hipoglikemija.....	22
2.2.3 Hiperestrogenizam.....	23
2.2.4 Sindrom ektopičnog stvaranja adrenokortikotropnog hormona.....	24
2.2.5 Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona.....	24
2.3 Kožni paraneoplastični sindromi.....	24
2.3.1 Superficialni nekrolitički dermatitis	24
2.3.2 Nodularna dermatofibroza	26
2.4 Gastrointestinalni paraneoplastični sindromi	27
2.4.1 Tumorska kaheksija.....	27
2.4.2 Gastrointestinalne ulceracije	28
2.5 Bubrežni paraneoplastični sindromi.....	29
2.5.1 Glomerulonefritis i nefropatije.....	29
2.6 Neurološki paraneoplastični sindromi.....	30
2.6.1 Miastenija gravis.....	31
2.6.2 Periferna neuropatija.....	32
2.7 Ostali paraneoplastični sindromi.....	33

2.7.1 Hipertrofična osteopatija.....	33
2.7.2 Groznica.....	34
3.ZAKLJUČAK.....	34
4.POPIS LITERATURE.....	35
5.SAŽETAK.....	38
6.SUMMARY.....	39
7. ŽIVOTOPIS.....	39

1. UVOD

Prije više od 100 godina, prepoznato je da određene vrste raka uzrokuju različite simptome koji se nisu mogle pripisati izravnoj invaziji ili kompresiji tumora. Pojam „paraneoplastični sindrom“ (engl. Paraneoplastic syndrom), prvi puta je uveo Labeled 1940. godine (PELOSOF i GERBER 2010).

Paraneoplastični sindromi su promjene tjelesne strukture ili funkcije koje se pojavljuju na udaljenim mjestima od tumora. One su raznolika skupina kliničkih aberacija koje su povezane sa neizravnim djelovanjem tumora. Neovisni su o veličini i lokalizaciji tumora, njihovim metastazama ili fiziološkoj aktivnosti tkiva iz kojega su nastali. U mnogim situacijama, mogu predstavljati najraniju manifestaciju okultnog tumora (MORISSON, 2002).

Nekada se mogu pojaviti tjednima i mjesecima prije nego što se klinički dijagnosticira maligna bolest. Uspješno liječenje tumora će dovesti do nestanka paraneoplastičnog sindroma. Ponovno pojavljivanje ovog sindroma, kao odraz signala koje odašilje tumor, nakon uspješnog liječenja, znači ponovni povratak neoplazme. Stoga nam paraneoplastični sindromi mogu pomoći u praćenju i detektiranju rekurentnih tumora. Poznavanje paraneoplastičnih sindroma i razumijevanje njihovog nastanka i uzroka je važno zbog ranog otkrivanja tumora i njihovog liječenja (BERGMAN, 2013).

Uzrok paraneoplastičnog sindroma je tumorska proizvodnja i otpuštanje u cirkulaciju hormona podrijetlom iz endokrinih tumora ili drugih polipeptida iz nedokrinih tumora. Među njima su biološki aktivne tvari kao što su hormoni, čimbenici rasta i citokini. Ove male molekule uzrokuju učinke na udaljenim mjestima ili imunološko unakrižno djelovanja između normalnog i tumorskog tkiva (BERGMAN, 2013). Mnogi onkolozi, primjenjuju pojam „paraneoplastični sindrom“ samo u onim slučajevima kada se tvar otpuštena iz tumora, „normalno“ ne proizvodi u stanicama iz kojih je tumor nastao (HENRY, 2008).

Incidencija pojave paraneoplastičnog sindroma u životinja oboljelih od malignih bolesti nije poznata. U humanoj medicini se smatra da 75% onkoloških bolesnika pati od paraneoplastičnog sindroma u nekoj fazi bolesti (MORRISON, 2002).

Prepoznavanje određenog paraneoplastičnog sindroma je značajno jer primjećeni poremećaj može biti prvi znak određene vrste tumora te se na taj način može olakšati rano utvrđivanje dijagnoze i postavljanje terapije. Pomaže nam u praćenju odgovora organizma na primjenjenu terapiju, a to nam omogućava procjenu rekurentnosti ili progresije maligne bolesti. Utvrđivanje paraneoplastičnog sindroma može promijeniti klinički pristup u dijagnostici i liječenju. Paraneoplastični sindromi često

uzrokuju znatan morbiditet, koji je značajniji od morbiditeta prouzročenog direktnim rastom i invazijom primarnog tumora (MORRISON, 2002).

Najznačajniji i najučestaliji paraneoplastični sindromi u pasa su anemija, hipoglikemija, hiperkalcemija i tumorska kaheksija (MORRISON, 2002).

2. PREGLED

2.1 HEMATOLOŠKI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

Tablica 1.: Hematološki paraneoplastični sindromi sa pridruženim tumorima i učestalošću kod pasa

Hematološki poremećaj	Vrste tumora	Učestalost
anemija	limfosarkom, hemangiosarkom, multipli mijelom	visoka
policitemija	tumor bubrega, limfom, nazalni tumor, tumor jetre	niska
neutrofilna leukocitoza	tumor bubrega, hemangiosarkom	niska
trombocitopenija, koagulopatije, dik	limfom, mastocitom, hemangiosarkom, tireoidni tumor, tumor mliječne žlijeze, nazalni tumori i drugi	visoka
hiperglobulinemija	limfosarkom, multipli mijelom	srednja
(CHUN, 2010)		

2.1.1 Anemija

Anemija predstavlja gubitak, odnosno smanjenu količinu crvenih krvnih stanica i/ili hemoglobina. Tri su osnovna uzroka anemija, a to su prekomjeran gubitak krvi, hemoliza odnosno prekomjerno uništavanje crvenih krvnih stanica i nedovoljna proizvodnja crvenih krvnih stanica (eritropoeza). Anemija kao paraneoplastični sindrom je česta kod pasa. Jedna studija je pokazala da 32% pasa sa limfomom u vrijeme dijagnoze ima hematokrit manji od 35% (HENRY, 2008).

Stupanj anemije može varirati od blage do izuzetno teške. Postoji nekoliko tipova anemija povezanih sa tumorima.

Tablica 2.: Paraneoplastični uzroci anemije

1. Imunosno posredovana hemolitička anemija
2. Anemija pri kroničnim bolestima
3. Anemija zbog krvarenja
4. Anemija zbog kronične kemoterapije
5. Mijeloftiza
6. Aplazija eritrocita

Hemolitičke anemije nastaju kada destrukcija nadjača produkciju eritrocita, a mogu biti nasljedne ili stečene. Prema mjestu destrukcije eritrocita dijelimo ih na intravaskularne i ekstravaskularne. Ekstravaskularna hemoliza odvija se u stanicama monocitno-makrofagnog sustava slezene, koštane srži, jetre, i limfnih čvorova i rezultira pojačanom sintezom nekonjugiranog bilirubina u krvnoj plazmi te konjugiranog bilirubina u jetri i nastanka bilirubinemije i bilirubinurije. Prebojavanje svih organa i tkiva bilirubinom naziva se ikterus. Intravaskularnu hemolizu odlikuje obilno otpuštanje hemoglobina u plazmu što uzrokuje hemoglobinemiju, a posljedično tome i hemoglobinuriju. Oštećenja organa i tkiva u hemolitičkim anemijama bez obzira na uzrok hemolize, nastaju zbog hipoksičnog oštećenja svih organa i tkiva te toksičnog djelovanja bilirubina i hemoglobina, prvenstveno na tubularni epitel bubrega (VALLI., 2007). Od stečenih anemija pasa najčešća je hemolitička anemija izazvana djelovanjem autoprotutijela na eritrocite (60-75%) i naziva se imunosna hemolitička anemija (IMHA).

Ona se može javiti kao primarna bolest ili kao sekundarna reakcija na novotvorine, infekcije, lijekove i cjepiva (FRY i McGAVIN, 2012).

Tijelo ne prepoznaje vlastite eritrocite, stvara protutijela pa makrofagi uništavaju crvene krvne stanice. Protutijela na membranama tumorskih stanica unakrsno reagiraju s eritrocitima. Najčešće je povezana sa tumorim hematopoetskog i limfopoetskog tkiva (HENRY, 2008). Ovakvo imunološko posredovanje pri uništavanju krvnih stanica javlja se kod limfoma i multiplog mijeloma.

Klinički znakovi kod imunosne hemolitičke anemije su letargija, slabost, tahikardija, bljedilo sluznica, ikterus, hepatosplenomegalija, hemoglobinurija i anoreksija. Mikroangiopatska hemoliza uzrokovana je oštećenjem eritrocita pri prolasku kroz promijenjene krvne žile. Ona je obično povezana sa mikrovaskularnim tumorima kao što je hemangiosarkom, ali bilo koji tumor koji izaziva diseminiranu intravaskularnu koagulaciju ima komponentu mikroangiopatske hemolitičke anemije

(CHUN, 2010). Hematološki pokazatelji su pozitivan Coombsov test i test aglutinacije. U kompletnoj krvnoj slici vidjet će se sferocitoza i regenerativna anemija. Ukoliko je imunološko oštećenje na razini koštane srži, tada se ne može govoriti o regenerativnoj anemiji. Može se primijetiti povećanje bilirubina (nekonjugiranog) u krvnom serumu. Mnoge životinje su ikterične. Potrebno je imunosupresivno liječenje prednizonom ili prednizonom u kombinaciji sa azatioprinom, ciklofosfamidom i ciklosporinom (FINORA, 2003).

Anemija pri kroničnim bolestima. Anemija koja se javlja pri kroničnim bolestima rijetko uzrokuje značajnu smrtnost. Može biti blaga do umjerena, regenerativna, normokromna i normocitna. Posredovana je citokinima koje proizvode upalne stanice. Kako primarna bolest napreduje dolazi do smanjenog metabolizma i skladištenja željeza. Ukoliko se tome pridoda smanjeni životni vijek crvenih krvnih stanica kao i smanjena regenerativna sposobnost koštane srži odnosno smanjeni potencijalni odgovor koštane srži, sve to, doprinijet će razvoju anemije. U krvnoj slici biti će vidljiva normocitna (normalan MCH) i normokromna (normalan MCV) anemija. Liječenje je moguće uz liječenje primarne bolesti (FINORA, 2003).

Krvarenje koje se dovodi u vezu sa paraneoplastičnom anemijom, mora biti udaljeno od primarnog tumora. Gubitak krvi može biti očit i poznat kao što je u slučajevima kod krvarenja tumora kože i krvarenja u prsnoj i trbušnoj šupljini kao što je kod hemangiosarkoma. Druga vrsta gubitka krvi može biti manje očita, kao što su gubitak krvi u mokraćnom ili gastrointestinalnom traktu. Primjer su želučano-crijevnih ulceracija koje se javljaju kod mastocitoma pasa, zbog tumorske hipersekrecije histamina. Gubitak krvi u urinu može se primijetiti pri rutinskoj analizi urina (MORRIS, 2008). Gubitak krvi u gastrointestinalnom traktu dovodi do pojave krvi u stolici ukoliko je krvarenje u debelom crijevu i rektumu, dok krvarenje u želucu ili tankom crijevu može rezultirati melenom ili pozitivnim fekalno krvnim testom. Ukoliko je krvarenje iz gornjih dijelova probavnog sustava (želudac ili tanko crijevo), krv će se probaviti prolaskom kroz probavni sustav. To će dovesti do pojačane digestije proteina i kao rezultat toga u biokemiji seruma biti će vidljiva povećana koncentracija ureje i nitrogena. Anemija je zbog krvarenja uglavnom hipokromna (nizak MCHC) i mikrocitna (nizak MCV) te može biti na početku bolesti regenerativna ili kasnije, neregenerativna. Liječenje primarne bolesti je liječenje izbora (FINORA, 2003).

Ostali manje uobičajeni uzroci anemije u pasa su neregenerativne anemije povezane s kroničnom kemoterapijom. Ovakva anemija je blaga i supklinička, a potrebno je nekoliko mjeseci da se razvije. Serijska pretraga kompletne krvne slike prije svakog davanja kemoterapije kliničaru će omogućiti da uvidi eventualni postupni pad koncentracije crvenih krvnih stanica (GOULD, 2003).

Drugi, manje česti uzroci anemije su mijeloftiza i aplazija crvenih krvnih stanica (FINORA, 2003). Mijeloftiza i infiltracija koštane srži dovodi do smanjene proizvodnje eritrocita te posljedično tome do anemije. Mijeloftiza udružena sa limfomom i različitim leukemijama može biti glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u pacijenata. Multipli mijelom i maligna histiocitoza također mogu dovesti do anemije putem infiltracije koštane srži. Terapija kod ovakvih pasa mora biti usmjerena na očuvanje preostalih nezrelih oblika eritrocita. Kemoterapeutik koji se koristi za liječenje limfoma i limfocitne leukemije je L-asparaginaza koja ne dovodi do negativnih utjecaja na normalne prekursore unutar koštane srži (HENRY, 2009). Budući da crvene krvne stanice cirkuliraju dulje od ostalih krvnih stanica, životinje sa mijeloftizičnom anemijom uglavnom imaju i po život opasne druge citopenije (CHUN, 2010).

Klinički znakovi anemije su slabost, letargija, inapetencija i anoreksija. Kliničkim pregledom se uočavaju blijede sluznice i tahikardija. Posebnu pozornost je potrebno obratiti na morfologiju crvenih krvnih stanica kako bi se moglo anemiju svrstati u regenerativnu ili neregenerativnu te utvrditi da li je prisutna hemoliza (CHUN, 2010).

Liječenje anemije mora biti usmjereno na specifičan uzrok anemije. Ovisi od samog slučaja. Vrlo često je potrebna transfuzija krvi i uklanjanje tumora. Pri krvarenju iz ulkusa primjenjuju se H2 blokatori kao što je famotidin 0,5 mg/kg/dan ili omeprazol 0,5-1,0 mg/kg/dan, a doza ne smije prelaziti 20 mg/dan-u. Potrebno je davati antiulkusne lijekove kao što je sukralfat 0,5-1,0 g svakih 8-12 sati ili mizoprostol 2-5 µg/kg svakih 8-10 sati. Hemolitička anemija zahtjeva kontrolu primarnog tumora, a indicirana je terapija imunosupresivnim dozama prednizona 2mg/kg/dan. Dugoročne prognoze za životinje sa mijeloftizom su nepovoljne, a nju je teško suzbiti. Primjena eritropoetina nije indicirana, budući da terapija koja je usmjerena na primarni tumor obično rezultira suzbijanjem anemije (CHUN, 2010).

Transfuzija se daje kada životinje čekaju terapijsko liječenje, operaciju ili neki drugi oblik protutumorske terapije dok ona ne počne ili ne bude dovršena.

Količina krvnog proizvoda koji će se aplicirati pojedinom pacijentu, ovisi o specifičnom proizvodu, željenom efektu i odgovoru primatelja. Opće „pravilo palca“ glasi da 2 ml transfundirane pune krvi po kilogramu tjelesne mase primatelja podiže vrijednost hematokrita za 1 %. Većina transfundiranih pacijenata primi volumen krvi od 10-22 ml/kg (ABRAMS-OGG, 2009).

Formula za izračunavanje potrebne količine pune krvi za transfuziju u pasa:

$$V(\text{ml}) = 85 \times \text{tjelesna masa (kg)} \times \left(\frac{\text{ciljni Hct} - \text{stvarni Hct}}{\text{Hct davatelja}} \right)$$

U navedenoj formuli broj 85 je konstanta, odnosno korekcijski faktor, a označava prosječni volumen krvi u mililitrima po kilogramu. Oznaka Hct označava vrijednost hematokrita. Stvarni hematokrit je vrijednost hematokrita primatelja netom prije provođenja transfuzije, a ciljni hematokrit je vrijednost hematokrita koju priželjkujemo posttransfuzijski i ona bi trebala biti u rasponu od 25% do 30%.

Jako je bitno procijenjivanje transfuzijske reakcije kao što je povišenje temperature, otežano disanje, anafilaksija i dr. Transfuzijsku reakciju je potrebno odmah tretirati sa kortikosteroidima i antihistaminicima (FINORA, 2003).

2.1.2 Policitemija

Policitemija ili eritrocitoza je relativno ili apsolutno povećanje broj eritrocita u cirkulaciji i uzrokuje povećane vrijednosti hematokrita i hemoglobina. Policitemija je rijedak paraneoplastični sindrom. U pasa je najčešće zabilježena kod tumora bubrega, a može se javiti i kod limfoma, tumora jetre, schwannoma, nazalnog fibrosarkoma i transmisivnog veneričnog tumora pasa. Kod sekundarne paraneoplastične policitemije povećana je proizvodnja eritrocita kao odgovor na povećanu razinu eritropoetina (HENRY, 2010).

Hormon eritropoetin je glavni humoralni regulator eritropoeze. On se veže na specifične receptore stanica i stimulira proliferaciju i diferencijaciju eritroidnih prekusorskih stanica. Također se može vezati i na nehematopoetska tkiva i ispoljavati svoj učinak. Proizvodi se prvenstveno u bubrežima, a u manjoj količini i u jetri i mozgu. Njegova je koncentracija u plazmi u obrnutom srazmjeru sa koncentracijom kisika u plazmi. On može biti proizveden od ektopičnog tkiva tumora ili se može proizvesti u suvišku od strane bubrega uslijed njegove hipoksije (HENRY, 2010). Patogeneza sekundarne policitemije inducirane prekomjernom proizvodnjom eritropoetina od strane tumorskog tkiva nije u potpunosti razjašnjena. Postoje dvije teorije o njenom nastanku. Prva je da tumorsko tkivo bubrega samostalno proizvodi i izlučuje eritropoetin. Druga, alternativna, je da tumor izaziva hipoksiju tkiva putem kompresije normalnog bubrežnog parenhima, oštećenjem bubrežnog protoka krvi ili oboje, do te mjere da normalne stanice povećavaju proizvodnju eritropoetina (BENNET, 2004).

Klinički nalaz je eritem sluznice, polidipsija i neurološki znakovi poput dezorijentiranosti, ataksije i konvulzije uslijed hipervolemije i hiperviskoznosti (HENRY, 2009).

Policitemija se lako uočava u krvnoj slici, ali svakako je potrebno otkriti uzrok, jer će se terapija razlikovati ovisno o etiologiji.

Relativna policitemija nastaje prilikom gubitka volumena plazme i posljedično dolazi do povećanja broja eritrocita. Ona može nastati zbog hemokoncentracije uslijed dehidracije, kontrakcije slezene i hipovolemije. Obilježava je povećana vrijednost hematokrita, a apsolutna masa crvenih krvnih stanica se ne povećava (CHUN, 2010).

Apsolutnu policitemiju karakterizira povećana masa crvenih krvnih stanica kao rezultat hipoksije tkiva, povećane proizvodnje eritropoetina ili mijeloproliferativnog poremećaja (MORRIS, 2008).

Dijagnostička procjena treba uključivati kompletnu krvnu sliku i biokemijski profil kako bi se razlikovala apsolutna od relativne policitemije, zatim, rentgen prsne šupljine, pretragu plinova iz arterijske krvi i ultrazvuk trbušne šupljine. Potrebno je odrediti razinu eritropoetina. Biopsijom koštane srži se ne može razlikovati primarna od sekundarne policitemije (COUTO, 2003).

Slika 1. Laboratorijske pretrage krvi.



Relativna policitemija iziskuje rehidraciju. Terapijska flebotomija i povećanje volumena krvi izotoničnom otopinom indicirano je kod apsolutne policitemije sa hematokritom višim od 65%. Uklanjanjem 20 ml krvi/kg tjelesne mase i zamjena tog volumena sa izotoničnom tekućinom, moguće je spustiti hematokrit za oko 15%. Ukoliko je potrebno ovaj postupak se može ponavljati svaka 2-4 tjedna. U slučaju apsolutne policitemije, terapija sa hidroksiureom 30 mg/kg/dan tijekom deset dana, nakon čega slijedi 15 mg/kg/dan, može održati masu crvenih krvnih stanica oko normale (CHUN, 2010).

2.1.3 Neutrofilna leukocitoza

Paraneoplastičnu neutrofilnu leukocitoza karakterizira povećan broj zrelih neutrofila u odsutnosti infekcije ili leukemije. Zabilježena je kod pasa sa karcinomom bubrega, limfomom, hemangiosarkomom, metastatskim fibrosarkomom, adenokarcinomom pluća i rektalnim adenomatoznim polipima (GOULD, 2003).

Etiologija je povezana sa tumorskom proizvodnjom GM-CSF (engl. Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) stimulirajućeg čimbenika granulocitno makrofagnih kolonija u pasa.

Paraneoplastična neutrofilna leukocitoza je obično slučajan nalaz i neovisna je o kliničkim znakovima, a suzbija se uspješnim liječenjem osnovnog tumora (HENRY, 2010).

2.1.4 Eozinofilija

Paraneoplastična eozinofilija je rijetka manifestacija tumora koja se javlja u pasa sa leiomiosarkomom perikarda, crijevnim limfomom, rektalnim polipima i tumorom mliječne žlijezde. Eozinofilija je asimptomatska te je slučajan nalaz (HENRY, 2010).

2.1.5 Trombocitopenija

Trombocitopenija se javlja kao paraneoplastični sindrom u pasa sa širokim rasponom tumora koji uključuju limfom, melanom, hemangiosarkom, osteosarkom, mastocitom i druge tumore. Jedno istraživanje je pokazalo da od 2000 pasa sa tumorom, njih 10% ima trombocitopeniju koja se u većini slučajeva, nije mogla pripisati sekundarnim čimbenicima kao što su upale, infekcije, diseminirana intravaskularna koagulacija i liječenje (HENRY, 2010).

Mehanizmi koji dovode do trombocitopenije su povećana potrošnja trombocita, njihovo uništenje i smanjena proizvodnja. Povećana potrošnja događa se kod tumora koji izazivaju krvarenje kao što je hemangiosarkom ili kod koagulopatija kao što je diseminirana intravaskularna koagulacija koja se javlja kod metastatskog hemangiosarkoma. Kao i kod anemije, imunološko posredovano uništavanje trombocita može se vidjeti kod limfoma ili multiplog mijeloma. Smanjena proizvodnja trombocita može biti posljedica mijelofitaze uslijed maligne infiltracije koštane srži (ARGYLE i RENWICK, 2009).

Klinički znakovi obično nisu vidljivi dok njihova vrijednost ne padne ispod 30,000/ μ L. Kada se to dogodi ili ako je trombocitopenija popraćena diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, klinički nalaz može uključivati petehije i krvarenje (HENRY, 2010).

Slika 2. Mastocitom u psa.



Liječenje ovisi o težini trombocitopenije. Svježa puna krv se može davati prije odstranjivanja tumora. Imunološki posredovana trombocitopenija (immune-mediated thrombocytopenia - ITP) zahtjeva primjenu imunosupresivnih doza kortikosteroida uz kemoterapiju (HENRY, 2010).

2.1.6 Trombocitoza

Broj trombocita iznad 500,000/ μ L može biti slučajan nalaz, a rijetko je od kliničke važnosti. Opisana je u pasa sa osteosarkomom, kroničnom mijeloidnom leukemijom kao i u životinja koje primaju terapiju. Iako trombocitoza načelno dovodi do opasnosti od nastanka tromba i hemoragičnih epizoda, postoji samo jedno izvješće koje to potvrđuje, i to kod mačaka sa bronhoalveolarnim tumorom. Etiologija paraneoplastične trombocitoze u malih životinja je nepoznata. Pretpostavlja se da povišene razine IL-6, GM-CSF, G-CSF –a imaju ulogu u njenom nastanku s obzirom na njihov dokazan utjecaj u ljudskoj paraneoplastičnoj trombocitozi. U dijagnosticiranju paraneoplastične trombocitoze je potrebno isključiti druge bolesti koje dovode do trombocitoze kao što su nedostatak željeza i mijeloproliferativni poremećaji. Liječenje općenito nije neophodno. Može se očekivati da će doći do normalizacije u broju eritrocita liječenjem osnovne bolesti (HENRY, 2010).

2.1.7 Trombocitna hiperagregabilnost i hiperkoagulabilnost

Promjene u funkciji trombocita zabilježene su u pasa sa različitim tumorima. Mehanizam nastanka trombocitne hiperagregabilnosti uključuje: povećanje faktora koji dovode do serumske aglutinacije trombocita, promjene u membranskom sastavu lipida te povećanje broja novonastalih trombocita koji imaju veću aktivnost. U nedavnoj studiji koja je obuhvatila 36 pasa sa različitim malignitetima, u 50% ih je utvrđena hiperkoagulabilnost na osnovu tkivnog faktora (TF – engl. Tissue factor), određenog TF – aktiviranom tromboelastografijom. U 17% pasa utvrđena je hipokoagulabilnost (HENRY, 2010).

Klinički značaj trombocitne hiperagregabilnosti i hiperkoagulabilnosti je u tome što može pogodovati razvoju tromboze i metastatskom širenju bolesti.

Tromboembolija je uobičajena komplikacija kod ljudi oboljelih od malignih bolesti, dok se u malih životinja znatno rjeđe pojavljuje (ARGYLE i RENWICK, 2009).

Metastaziranje malignih bolesti je uzrok smrti u mnogih životinja i ljudi. Svaki metastatski korak uključuje međudjelovanje tumorskih stanica i stanica domaćina. Trombociti mogu pomoći tumorskim stanicama u procesu širenja na nekoliko načina. Mogu produljiti preživljavanje stanica koje oslobađaju kemijske glasnike kao što je trombocitni faktor rasta. Zatim, mogu onemogućiti imunološko razaranje tumora te ograditi tumorske stanice unutar kapilara (MC NEIL i sur., 1997).

Mehanizam koji uzrokuje trombocitnu hiperagregabilnost nije poznat. Postoji mnogo objašnjenja za ovakva opažanja. Jedna od mogućnosti je povećanje serumskih faktora koji induciraju agregaciju trombocita. Druga mogućnost je da nastaju promjene u lipidnom sastavu u staničnoj membrani. Također, dokazano je da novonastali, mladi trombociti, pokazuju povećanu aktivnost u usporedbi sa starijim trombocitima. Skraćeni trombocitni životni vijek je dokumentiran u pasa sa različitim malignim bolestima. Nije jasno je li trombocitna hiperfunkcija rezultat tumorskih derivatnih produkata ili je nastala neizravno uslijed sekundarnih promjena induciranih neoplazmama (MC NEIL i sur, 1997).

Primjena antitrombocitnih lijekova u terapiji je dala različite rezultate.

2.1.8 Diseminirana intravaskularna koagulopatija

Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK) je poremećaj zgrušavanja krvi koji nastaje zbog hipofibrinogenemije. Naziva se još potrošna koagulopatija ili sindrom defibrinacije. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) razvija se kao posljedica generalizirane aktivacije koagulacijskog sustava s posljedičnim krvarenjima zbog potrošne koagulopatije (potrošnja trombocita i čimbenika zgrušavanja), ali i opsežnim trombotičkim komplikacijama zbog intravaskularnog formiranja fibrina (LEVI, 1999). Nerijetko se javlja u pasa sa zloćudnim bolestima, ali može komplicirati bilo koje septično stanje ili drugi poremećaj s oštećenjem tkiva i otpuštanjem čimbenika koji potiču poremećaj koagulacijske kaskade. To je najčešća koagulopatija u veterinarskoj medicini (MARUYAMA i sur., 2004).

DIK se obično razvija nakon dodira tkivnog faktora (TF) sa krvlju. Sindrom je obilježen masivnom proizvodnjom trombina i plazmina, što uzrokuje potrošnju trombocita, koagulacijskih čimbenika i

inhibitora, te sekundarno hiperfibrinolizu. Dakle, DIK pokazuje difuznu mikrotrombozu i tendenciju krvarenjima (LEVI, 1999).

Diseminirana intravaskularna koagulacija nije bolest, već sekundarni poremećaj, koji je često dijagnosticiran kod pasa sa malignim tumorima, pankreatitisom, sepsom, pri imunološki posredovanoj hemolitičkoj anemiji, hepatitisom, kao i kod toplinskog udara i trauma. Ipak, najčešći uzroci DIK-a u pasa su upravo, maligni tumori (MARUYAMA i sur., 2004).

Istraživanje koje su proveli Maruyama i sur. (2004) na 208 pasa sa malignim tumorom pokazalo je učestalost DIK-a od 9,6 %. Incidencija pojave DIK-a u pasa sa hemangiosarkomom, karcinomom mliječne žljezde i adenokarcinomom pluća bila je znatno viša nego u pasa sa drugim malignim tumorima. Njihova studija je pokazala da čak 83% pasa sa malignim tumorima ima razne poremećaje u koagulaciji krvi (MORRIS, 2008).

Zanimljivo je da je učestalost DIK-a u pasa sa malignim bolestima veća nego kod ljudi. Jedan od mogućih razloga je da aktivnost nekih faktora koagulacije može biti znatno veća u pasa nego od onih u ljudi (MARUYAMA i sur., 2004).

DIK može biti akutnog ili kroničnog oblika. Postoje tri faze. Prva faza je razdoblje aktiviranja u kojem dobro djeluje sustav kompenzacije. Ovu fazu je teško dijagnosticirati, ali je u slučaju pravovremene terapije prognoza povoljna. Druga faza je faza kliničke manifestacije, dekompenzacije, a obično je to akutni oblik DIK-a. Treća faza je faza odgođene hiperfibrinolize u kojoj je prisutna hiperaktivacija kompenzacijskog sustava (VLAŠIN i sur., 2004). U pasa sa malignim bolestima najčešći je kronični oblik.

Dijagnozu u pasa sa DIK-om je moguće utvrditi kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama.

Laboratorijske pretrage krvi kod hemostatskih promjena pokazuju nizak broj trombocita, produljeno protrombinsko vrijeme (PV), produljeno aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme (APPV), nisku koncentraciju fibrinogena u plazmi, nisku aktivnost plazma antitrombina III (AT III) kao i visoku koncentraciju razgradnih proizvoda fibrinogena (FDP) (COUTO, 2009).

U hemogramu se preporuča tražiti znakove hemolitičke anemije, hemoglobinemije (uzrokovana intravaskularnom hemolizom), hemoglobinurije, fragmentacije eritrocita ili shistocita, trombocitopenije, neutrofilije i rijetko neutropenije. Biokemijske pretrage seruma mogu pokazati hiperbilirubinemiju, hiperfosfatemiju, povećanu razinu jetrenih enzima (zbog hipoksemije ili jetrenih mikroembolija), smanjenu ukupnu koncentraciju CO₂ (metabolička acidoza). Pretraga urina može pokazivati hemoglobinuriju, bilirubinuriju i povremene proteinurije i cilinduriju (COUTO, 2009).

U pasa sa malignim bolestima najčešće se javlja kronični oblik DIK-a. Obično pri tome nema spontanog krvarenja, ali su svi testovi zgrušavanja krvi produljeni, a koncentracija fibrinogena i trombocita je smanjena.

Nakon potvrđene dijagnoze potrebno je hitno liječenje pasa. Proaktivno pokušati eliminirati početni uzrok. Intravaskularnu koagulaciju moguće je prekinuti davanjem heparina, aspirina, krvi ili krvnih produkata koji će pružiti izvor antitrombina (COUTO, 2003). Davanje heparina je terapijski dvojbena jer povećava rizik od krvarenja. Ukoliko je ipak potrebno primijeniti heparin onda su niskomolekularne frakcije možda prikladniji izbor jer visoko molekularna frakcija standardnog heparina ima proagregatni učinak (VLAŠIN, 2004).

Potrebno je održavati perfuziju parenhimskih organa, pokretanjem agresivne tekućinske terapije, zatim, spriječiti sekundarne komplikacije održavanjem oksigenacije, vrednovanjem acidobaznog statusa i njegovim ispravljanjem ukoliko je potrebno, ispravljanjem mogućih srčanih aritmija te davanjem antibiotika (COUTO, 2009).

2.1.9 Hiperglobulinemija

Hiperglobulinemija se najčešće javlja uz multipli mijelom, limfom, kroničnu limfocitnu leukemiju te kod mnogih drugih neoplazmi (MORRIS, 2008).

Hiperglobulinemija nastaje uslijed pretjerane proizvodnje monoklonskih imunoglobulina od strane plazma stanica ili limfocita. Većina životinja sa multiplim mijelomom ima IgG ili IgA monoklonsku gamopatiju, a klinički znakovi odnose se na djelovanje suviška globulina u cirkulaciji (CHUN, 2010).

Klinički znakovi su nespecifični. Organizam nema koristi od monoklonskih imunoglobulina, a proizvodnja normalnih imunoglobulina može biti smanjena što će dovesti do čestih infekcija. Može nastupiti hiperviskozni sindrom kao posljedica hiperproteinemije. Povećan perfuzijski tlak i hipervolemija povećavaju srčano opterećene i uzrokuju kardiomegaliju. Klinički znakovi zbog loše perfuzije mogu uključivati zatajenje srca i bubrega, očne i neurološke poremećaje kao što su pospanost, demencija i ataksija. Javlja se tendencija krvarenjima zbog smanjenog prijanjanja trombocita na oštećenu površinu endotela. Ona su posljedica smanjene adhezije trombocita zbog oblaganja trombocita imunoglobulinima i miješanjem sa normalnim faktorima zgrušavanja krvi kao i njihove potrošnje uslijed više epizoda krvarenja (CHUN, 2010).

Kako bi se postavila dijagnoza potrebno je napraviti elektroforezu bjelančevina u serumu i urinu. Uspješno liječenje životinje sa paraneoplastičnom hiperglobulinemijom se oslanja na uklanjanje

temeljnog tumora, te često uz to i primjenu kemoterapije. Nekad je potrebno primijeniti plazmaferezu u pasa sa serumskom hiperviskoznošću, kako bi se smanjila koncentracija paraproteina (HENRY, 2010).

2.2 ENDOKRINOLOŠKI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

2.2.1 Hiperkalcemija

Hiperkalcemija u sklopu paraneoplastičnog sindroma opisana je u brojnih, različitih tumora pasa, te se uočava sa takvom učestalošću da, gledano diferencijalno-dijagnostički, kod kliničkog nalaza hiperkalcemije, treba prvo isključiti neoplastične bolesti. Čak u dvije trećine pasa sa dijagnosticiranim neoplazijama, javlja se maligna hiperkalcemija. Prisutna je kod limfoma, karcinoma analnih žlijezda, multiplog mijeloma, timoma, osteosarkoma, karcinoma mliječne žlijezde, karcinoma paraštitne žlijezde, ali i kod mnogih drugih vrsta tumora i njihovih metastaza. Incidencija njene pojave u veterinarsko-onkoloških pacijenata nije u potpunosti istražena (REIF, 2013). Smatra se da je najčešća u pasa sa limfomom 10%-35%, zatim kod adenokarcinoma paraanalnih žlijezda iznosi više od 25%, a kod mijeloma 10%. Ostali uzroci hiperkalcemije, koje je potrebno isključiti, su kronično zatajenje bubrega, otrovanje vitaminom D, hipoadrenokorticism i granulomatozne bolesti (BERGMAN, 2013).

Paratireoidne žlijezde preko paratireoidnog hormona (PTH), reguliraju nivo serumskog kalcija i metabolizam u kostima. Povratno, koncentracija kalcija u serumu regulira sekreciju PTH. Tako, visoka koncentracija kalcija u serumu suprimira sekreciju PTH, dok je niska stimulira. Promjene u koncentraciji kalcija se registriraju u nekoliko sekundi preko kalcij-osjetljivog receptora na stanicama žlijezde. Paratireoidni hormon je peptid sa 84 aminokiseline, a biološku aktivnost ostvaruje preko svog amino-terminalnog dijela molekula (1-34). Efekti PTH na metabolizam kalcija se ostvaruju preko specifičnih receptora za paratireoidni hormon (tip 1 receptora) (KUBOTA i sur., 2002). Ciljni organi za PTH su kost, bubreg i crijevo. Homolog paratireoidnog hormona je oslobađajući peptid za paratireoidni hormon PTHrP (engl. parathormone related peptid) koji se sintetizira u hrskavici i mnogim drugim tkivima, ali njegova sekrecija nije regulirana koncentracijom kalcija. Jednak je u rasporedu prvih trinaest aminokiselina sa paratireoidnim hormonom na N-terminalnom lancu. Ovaj peptid se veže također za tip 1 receptore i ostvaruje iste efekte kao i sam PTH (BERGMAN, 2013).

Proizvodnja PTHrP se odvija i u normalnim tkivima, te ima fiziološku funkciju u metaboličkim procesima. Luči se u malim količinama. Protein se brzo raspada, prelazi u neaktivan oblik u krvi i izlučuje se putem bubrega. Psi sa zatajenjem bubrega, mogu imati povišene razine neaktivnog PTHrP. Međutim, mjerljive količine aktivnog PTHrP u serumu mogu se naći samo u pasa sa zloćudnim tumorima. Ipak, cirkulatorni PTHrP ne uzrokuje uvijek malignu hiperkalcemiju. Njen razvoj će ovisiti o tipu tumora kao i količini proizvedenog PTHrP. PTHrP nam može poslužiti kao marker za rane faze malignosti u veterinarskoj medicini (ANDERSON i sur. 1999).

Kod adenokarcinoma analnih žlijezda u pasa postoji linearna korelacija između serumskog kalcija i koncentracije PTHrP. Stoga, PTHrP ima središnje mjesto u etiologiji maligne hiperkalcemije kod ove bolesti. Slična korelacija nije dokazana kod pasa sa limfomom, što bi značilo da proizvodnja PTHrP nije jedini mehanizam u nastanku maligne hiperkalcemije kod ove neoplazije. Kod pasa sa limfomom u kranijalnom medijastinumu, postoji veća vjerojatnost da će se razviti maligna hiperkalcemija, nego kod pasa sa drugim anatomskim i imunofenotipskim oblicima bolesti (HENRY, 2008).

Tablica 3.: Ostali uzroci hiperkalcemije

1.Hiperparatireoidizam
2. Renalna insuficijencija
3. Hipoadrenokorticism (Adisonova bolest)
4.Laboratorijska pogreška
5. Hiperalbuminemija
6.Hipevitaminoza D
7.Osteoliza

Mehanizmi razvoja paraneoplastične hiperkalcemije u pasa su složeni. Postoje dva glavna mehanizma u nastanku. Prvi je, humoralna hiperkalcemija. Tumorsko tkivo udaljeno od kosti producira jedan ili više faktora koji stimuliraju osteoklastnu resorpciju. PTHrP je najznačajniji od njih jer je najdosljednija značajka humoralne hiperkalcemije. Imunoliški je dokazana prisutnost ekstracelularnih kalcij-senzornih receptora koji reguliraju sekreciju PTH-rP kako na zdravim, tako i na maligno alteriranim stanicama. Vezujući se za PTH receptore u kostima i bubrezima, PTH-rP

uzrokuje pojačanu resorpciju kosti i njeno smanjeno formiranje. To se događa na način da ovaj peptid aktivira osteoklaste i stimulira osteoklastnu resorpciju te oslobađanje kalcija u krvotok. Daljnji patofiziološki slijed obuhvaća povećanu apsorpciju kalcija u crijevima te njegovu povećanu renalnu tubularnu reapsorpciju, pojačanu fosfaturiju i povišenje urinarnog nivoa cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP). PTH i PTHrP također mogu povećati proizvodnju receptorskog aktivatora NF- κ B (RANK) ligand i smanjiti proizvodnju osteoprotegrina (OPG) što će dovesti do povećanja broja i aktivnosti osteoklasta, a posljedično i do povećane koštane resorpcije. Različiti faktori rasta, citokini i hormoni su uključeni u RANKL/OPG sustav. Među njima su interleukin β -1 (IL-1 β), faktor nekroze tumora (TNF- α) i transformirajući faktor rasta β (TGF- β). Povećane razine PTHrP najčešće su utvrđene kod pasa sa limfomom i adenokarcinomom paraanalnih vrećica. Drugi mehanizam je lokalna osteolitička hiperkalcemija. Tumorske stanice invadiraju kost i koštanu srž te lokalno proizvode aktivirajuće faktore za resorpciju kosti. Najčešće se javlja kod limfoma i multiplog mijeloma (FOLEY i sur., 2000).

Serumski kalcij (Ca) je prisutan u tri frakcije. Jedan dio je vezan za proteine (40%), drugi je u ioniziranom obliku (50%), treći je kompleksiran anion (10%) kao što su fosfati, citrati, laktati, sulfati ili bikarbonati. Jedino je kalcij u ioniziranom obliku biološki aktivan i izravno utječe na paratireoidni hormon (PTH) i vitamin D. Ionizirani kalcij (iCa) sudjeluje u mnogim vitalnim enzimatskim reakcijama te regulira intrastanične i ekstrastanične signalne puteve. Stoga je glavni regulator mnogih staničnih funkcija. Ionizirani kalcij je biološki aktivan u stvaranju kostiju, živčanog i mišićnog aktivnosti, staničnim biokemijskim procesima i koagulaciji krvi. Zbog svoje važnosti njegova koncentracija je strogo regulirana u krvi (KUBOTA i sur., 2002).

Čimbenici koji utječu na koncentraciju kalcija u plazmi su kompleksni i uključuju interakciju sa drugim kemijskim tvarima, bjelančevinama i hormonima. Metabolizmi kalcija, fosfora i albumina su međusobno ovisni. Kod pasa kalcij treba biti prilagođen koncentraciji albumina. Mogu se primjeniti dvije formule:

prilagođeni kalcij (mmol/L) = izmjereni kalcij (mmol/L) - serumska koncentracija albumina (g/L) + 3,5
prilagođeni kalcij (mmol/L) = izmjereni kalcij (mmol/L) - (ukupni serumski proteini (g/L) \times 0,4) + 3,3 (BERGMAN, 2013).

Maligna hiperkalcemija ima direktan učinak na bubrege. Smanjena je osjetljivost distalnih tubula na antidiuretski hormon (ADH), što dovodi do poliurije i polidipsije. Smanjen je bubrežni protok krvi i

glomerularna filtracija, a time se smanjuje bubrežna funkcija. Odlaganje kalcija u bubrežnom parenhimu dovodi do mineralizacije bazalne membrane te se pogoršavaju renalni učinci.

Klinički znakovi su inapetencija ili anoreksija, gubitak težine, poliurija, polidipsija, slabost, povraćanje, bradikardija te neurološki poremećaji (MORRIS, 2008).

Kako bi se uspostavila dijagnoza potrebno je izmjeriti ioniziranu koncentraciju kalcija u serumu jer je on biološki aktivna frakcija. Ukoliko je on povećan u serumu, potrebno je izmjeriti koncentracije fosfora, PTH i PTHrP. Kod pasa sa malignom hiperkalcemijom, povišena je koncentracija ioniziranog kalcija, smanjena je ili normalna vrijednost fosfora (4mg/dl ili niža), dok je koncentracija PTH smanjena. Korisni dijagnostički koraci uključuju temeljiti klinički pregled koji uključuje rektalnu pretragu, kompletnu krvnu sliku, biokemijski profil seruma i urina te snimke prsne i trbušne šupljine (HENRY, 2008).

Terapija maligne hiperkalcemije treba biti usmjerena na ponovno uspostavljanje normalne koncentracije kalcija i liječenje osnovnog tumora. Liječenje ima dva paralelna pristupa. Prva mjera u akutnom liječenju hiperkalcemije jeste hidratacija organizma, uz istovremeno davanje snažnih diuretika. Hitno liječenje hiperkalcemije je potrebno radi toga da se izbjegnu trajna oštećenja bubrega, oštećenja drugih tkiva te neurološki učinci. Hitno liječenje visoke razine kalcija je usmjereno na povećano izlučivanje kalcija putem bubrega i smanjene resorpcije u kostima. Izbor je fiziološka otopina natrijevog-klorida (0,9% NaCl) (FINORA, 2003).

Tablica 4. : Terapija hiperkalcemije

Cilj:	Potrebno je poduzeti:
Povećati cirkulatorni volumen	Intravenozna terapija sa 0,9% NaCl više od 24h
Smanjiti koncentraciju Ca u plazmi	diureza: 0,9% NaCl 2-3 x održavanje fursemid 2mg/kg glukokortikoidi za limfoidne tumore, npr.prednizolon 2mg/kg/dan
Identificirati i liječiti uzrok	Specifična kemoterapija, operacija ili zračenje

Pse sa kliničkim znakovima poliurije uz bradikardiju, vomitus i slabost kod kojih je ukupni kalcij viši od 18 mg/dl potrebno je hospitalizirati. Nakon intenzivne hidratacije može se koristiti furosemid (2-4 mg/kg). Ostale farmakološke mogućnosti terapije mogu uključivati prednizon (1-2 mg/kg) koji će smanjiti serumski kalcij (on bi trebao biti rezerviran za pse kod koji je utvrđena dijagnoza maligne

bolesti), kalcitonin (4-6 IU/kg) te bisfosfonate. Potrebno je izbjegavati preranu primjenu kortikosteroida kod pasa sa mijelomom i limfomom jer oni mogu otežati uspostavljanje dijagnoze i izazvati smetnje pri uporabi ostalih kemoterapeutika. Ukoliko je hiperkalcemija otporna na diurezu fiziološkom otopinom i terapiju furosemidom, onda se može tretirati sa pamidronatom (1mg/kg u tijeku 2h u 250 ml fiziološke otopine) (CHUN, 2010).

2.2.2 Hipoglikemija

Hipoglikemija je definirana koncentracijom glukoze u krvi manjom od 3,33 mmol/L. U psa je najčešće povezana sa inzulinomom. Međutim, paraneoplastična hipoglikemija se može pojaviti i kod ekstrapankreatičnih tumora kao što su karcinomi i hepatomi jetre, limfomi i plazmocitomi, crijevni tumori glatkog mišićja, lejomiosarkomi, melanomi i hemangiosarkomi (GRABAREVIĆ, 2002). Uzroci hipoglikemije koji nisu neoplastične etiologije su hipoadrenokorticism, jetrena disfunkcija, pasminske predispozicije (hipoglikemija lovačkih pasa ili minijaturnih pasmina), sepsa ili umjetna hipoglikemija zbog produljenog skladištenja uzoraka krvi prije obrade (HENRY, 2008).

Hipoglikemija se može razviti u brojnih tumora, pretežito u terminalnoj fazi bolesti. Inzulinomi (tumori beta stanica otočića gušterače) izlučuju znatne količine inzulina, kontinuirano, bez obzira na količinu glukouze u krvi. Stoga, nalaz hipoglikemije i istodobne hiperinzulinemije je patognomoničan za ove tumore. Maligna hipoglikemija može biti izazvana izlučivanjem inzulina ili inzulinu sličnih tvari, bilo pojačanom potrošnjom glukoze u velikim količinama kod brzodijelećih tumora, bilo onemogućavanjem jetrene glukoneogeneze i glikogenolize. (GRABAREVIĆ, 2002).

Mehanizmi nastajanja maligne hipoglikemije su nejasni, iako postoji nekoliko mogućih opcija koje treba uzeti u obzir.

1. Inzulinom može lučiti inzulin, u kratkim naletima, što uzrokuje široke fluktuacije u razinama inzulina u plazmi.
2. Postoji mogućnost lučenja abnormalnog inzulina od strane tumora koji se lako razgrađuje.
3. Inzulinom može osloboditi prekomjerne količine proinzulina, koji pokazuje manju biološku potentnost od odgovarajućih molekula inzulina.
4. Cirkulirajući inzulinu sličan faktor rasta IGFI i IGFI (engl. insulin-like growth factor IGFI) može doprinijeti hipoglikemiji na način da pojačavaju potrošnju glukoze u tkivima domaćina, najčešće, u mezenhimalnim tumorima.

Učestalost malignih tumora beta stanica otočića gušterače je visoka. Klinički, gotovo svi inzulinomi (> 95%) su maligni. Patološki, karcinomi čine gotovo 60% tumora gušterače beta stanica (MADARAME i sur., 2009).

Rani klinički znakovi su neprimjetni i uključuju promjene u ponašanju, polifagiju, poliuriju i polidipsiju. Kasnije su očigledni znakovi mišićne fascikulacije, letargije, slabosti, napadaja te kolapsa (CHUN, 2010).

Dijagnozu je lako uspostaviti. Psi mogu imati izrazitu hipoglikemiju < 30 mg/dl.

Hipoglikemiju uzrokovanu inzulinomom, idealno je suzbiti kirurškim otklanjanjem neoplazme. Nekad je potrebna intervencija prije same operacije. Ukoliko pas ima znakove neuroglikopenije, liječenje je potrebno započeti sa bolusom od 1-5 ml 50% glukoze, lagano i/v. Parenteralna primjena glukoze može rezultirati naglim oslobađanjem inzulina te pogoršanjem kliničkih znakova. Ljubimce je potrebno hraniti sa manjim obrocima. Nakon kirurškog odstranjivanja tumora, hipoglikemiju reguliramo prehranbenim putem ili farmakološki (prednizon, diazoksid, glukagon). Ovakvom intervencijom možemo smanjiti kliničke znakove od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (HENRY, 2008).

2.2.3 Hiperestrogenizam

Tumori sjemenika pasa predstavljaju najčešće tumore spolnog sustava pasa. Oni čine više od 90% svih tumora reproduktivnog sustava. Tumori sjemenika se javljaju najčešće u starijih pasa, a osobito je sa starošću povezana pojavnost tumora Sertolijevih stanica. Ovaj tip tumora je najčešći uzrok hiperestrogenizma. Tumori sjemenika su u pasa puno češće lokalizirani u desnom sjemeniku i češći su u kriptorhidnim testisima. Kriptorhidni pas ima oko 13,6 puta veći rizik da oboli od seminoma ili tumora Sertolijevih stanica sjemenika od nekriptorhidnog, a i kod kriptorhidnih životinja je niža dob u kojoj se razvijaju tumori testisa (HAYES i PENDERGRAS, 1976).

Klinički znakovi uključuju simetrične alopecije bez svrbeža, hiperpigmentaciju, ginekomastiju, asimetrično povećanje prostate, preputium pendulans te znakove feminizacije.

Značajan učinak hiperestrogenizma je supresija koštane srži koja pokazuje hipocelularnost te rezultira pancitopenijom. Javljaju se pospanost, krvarenja zbog sekundarne trombocitopenije, petehije, povraćanje, anoreksija, groznica i blijede sluznice (HENRY, 2008).

Dijagnoza se temelji na anamnestičkim podacima, kliničkim simptomima, ultrazvučnom pregledu i kliničkopatološkim nalazima (CHUN, 2010).

Uspješna terapija liječenja je kirurško otklanjanje tumora. Psi sa suprimiranom koštanom srži daju se antibiotici širokog spektra i transfuzija sa crvenim krvnim stanicama. Ne postoji učinkovito rješenje za povećanje broja trombocita. Prognoza za oporavak koštane srži je obično loša. Ukoliko se i oporavi, mogu proći tjedni i mjeseci dok se krvna slika ne normalizira (CHUN, 2010).

2.2.4 Sindrom ektopičnog stvaranja adrenokortikotropnog hormona

Zabilježen je u ljudi sa različitim malignim bolestima. Ektopično stvaranje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) ili tvari nalik njemu jako je rijetka kod životinja. Zabilježena je u jednog psa sa neuroendokrinim tumorom u trbuhu, jednog sa karcinoidom jetre i kod više njih sa primarnim tumorom pluća (HENRY, 2008).

2.2.5 Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona

Ovaj sindrom je široko prepoznat u humanoj onkologiji. Međutim, u veterinarsko medicini ne postoji prijavljen slučaj ovog sindroma. Razlog tome može biti asimptomatska priroda ovog poremećaja. Stoga, nedostatak prijavljenih slučajeva, može biti zbog neprepoznavanja ovog poremećaja u pogođenih životinja.

Sindrom neodgovarajuće izlučivanja ADH karakterizira hiponatrijemija, serumski hipoosmolaritet i hiperosmolaritet urina. Klinički simptomi u ljudi odnose se na učinke hiponatrijemije na središnji živčani sustav, a mogu uključivati umor, anoreksiju i napadaje (HENRY, 2008).

Kod pasa sa tipičnim laboratorijskim nalazima potrebno je uvijek razmotriti, mogućnost pojave ovog paraneoplastičnog sindroma.

Pojavnost ovog sindroma zbog određenog tumora treba razlikovati od iste pojave uzrokovane lijekovima. Vinkristin, cilofosamid, cisplatin i morfij su među lijekovima koji se koriste u veterinarskoj onkologiji, a kod ljudi su prepoznati da uzrokuju ovaj sindrom (HENRY, 2008).

2.3 KOŽNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

2.3.1 Superficialni nekrolitički dermatitis

Superficialni nekrolitički dermatitis (SND) je izraz koji se koristi za opisivanje erozivne krustozne dermatopatije s karakterističnom topografskom distribucijom. Pojmovi koji su se ranije koristili u

veterinarskoj i humanoj medicini su metabolička epidermalna nekroza, nekrolitički migrirajući eritem, sindrom glukagonoma i hepatokutani sindrom. Najčešće je zabilježen u pasa, ali također je opisan i u mačaka (TUREK, 2003). Bolest je prvi puta opisana 1986. godine u četiri psa koji su bolovali od dijabetesa zbog čega je bolest dobila naziv dijabetička dermatopatija. Kod ljudi je 90% utvrđenih slučajeva superficijalnog nekrolitičkog dermatitisa povezano sa neoplazmama α -stanica gušterače koje luče glukagon (glukagon-lučee α -stanice) (GROSS i sur., 1993). U humanoj medicini SND se još povezuje, sa kroničnim pankreatitisom, mikronodularnom cirozom jetre, kroničnim bolestima crijeva, poremećenim metabolizmom cinka i esencijalnih masnih kiselina i sa mijelodisplastičnim sindromom. Za razliku od ljudi, u pasa, je najčešće povezan sa hepatopatijama, glukagonomima, adenokarcinomima pankreasa i dijabetesom melitusom. Superficijalni nekrolitički dermatitis, kao paraneoplastičan sindrom je izuzetno rijedak u pasa. (MIRCEAN i sur., 2009).

BYRNE (1999.) je predložio klasifikacijsku shemu za SND u pasa:

1. SND koji uključuje tumor gušterače
2. SND bez dokazanih neoplazmi gušterače
3. SND bez utvrđenog uzroka

Patogeneza ove dermatopatije kod pasa i ljudi nije poznata. Smatra se da hiperglukagonemija rezultira kontinuiranom glukoneogenezom. Također je predloženo mišljenje, da je glukagon, uključen u katabolizam aminokiselina i kroničnu povišenost hormona što se može vidjeti kod glukagonomona. Sve to može biti direktan uzrok hipoamnioacidemiji koja može dovesti do proteinskog epidermalnog osiromašenja i posljedično do nekrolize keratinocita (MIRCEAN i sur., 2009).

Sistemske poremećajima u pasa obično prethode dermatološke promjene. Kutane lezije karakterizira eritem, kruste, erozije, eksudacije, alopecije bez pruritisa i ulceracije. Krustozne promjene se mogu vidjeti na mukokutanim spojevima (usne, kapci, nos, anus i spolni organi) kao i na točkama pritiska (laktovi, stopala, trbuh i aksila) (GROSS i sur., 1993). Šape su zadebljane i na njima se nalaze kruste i fisure. Lezije su obično bolne i sekundarno inficirane bakterijama i gljivicama. Sistemske znakovi su nespecifični i pojavljuju se kasnije. Životinja je lošeg općeg stanja, gubi na težini, javlja se letargija, anoreksija, vrućica, žutica, poliurija, polidipsija i polifagija (MULLER i sur., 2011).

Dijagnoza se temelji na dermatološkim, a ponekad i na sistemskim znakovima. Potrebno je napraviti biopsiju kože, ultrazvuk i biopsiju gušterače, hematološke i biokemijske pretrage krvi (McEWEN, 1994).

Specifičan tretman za paraneoplastični SND ne postoji. Potrebno je liječenje lezija kože i sprječavanje sekundarnih infekcija. Poželjno je davanje aminokiselina (npr. jedan žumanjak/5kg tjelesne težine/dan ili aminokiselinski drip), esencijalnih masnih kiselina i cinka (zink glukonat 10mg/kg/dan). Kod pasa sa glukagonomom bez metastaza može biti uspješno kirurško liječenje. Tada se lezije kože povlače za tjedan dana nakon operacije, a potpuno zacjeljuju nakon 45 dana (MULLER i sur., 2011).

2.3.2 Nodularna dermatofibroza

Nodularna dermatofibroza je paraneoplastični sindrom koji uključuje multiple kožne čvoriće. Javlja se u pasa sa bilateralnim adenokarcinomom bubrega. Prvi put je zabilježena kod njemačkog ovčara, a kasnije i u zlatnog retrivera. Psi sa ovim tumorom imaju genetske predispozicije da obole. Genetske studije su lokalizirale mutacije na Hogg-Dube lokusu na petom kromosomu u njemačkog ovčara. Identično ovo mjesto utječe kod ljudi na fenotipski slične bolesti. Javlja se u starijih pasa u oba spola podjednako. Čvorići mogu biti prisutni nekoliko mjeseci ili čak godina (3-5 godina) prije nego što se stanje dijagnosticira (MULLER i sur., 2011).

Veza između kožnih čvorića i adenokarcinoma bubrega nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da se kožni čvorići u većini slučajeva pojavljuju prije bubrežnih lezija. Ipak, teško je utvrditi da li se javljaju istovremeno ili jedan prethodi drugom. Postoji mogućnost da se javljaju samostalno, neovisno jedan o drugom, ali preko istog nasljednog mehanizma (TUREK, 2003).

Druga teorija je da izlučivanje različitih čimbenika rasta (TGF- α i TGF- β) od strane tumora, može unaprijediti sintezu kolagena i posljedično paraneoplastični sindrom (MULLER i sur., 2011).

Dermatološki znakovi su papule i nodule na udovima (karpalnom, tarzalnom, metkarpalnom i metatarzalnom dijelu kao i na području oko prstiju i jastučića) i glavi, a rjeđe na leđima. Nodule mogu biti dermalne ili subkutane. Veličine su od 0,5-5 cm u promjeru. Čvrste su, bezbolne i nepomične na podlozi, a nekada su bez dlake, hiperpigmentirane i ulcerirane. Mogu se javiti u nakupinama i od 10 do 50 komada na području oko prstiju i jastučića, zbog čega se javlja bolnost i hromost (MULLER i sur., 2011). Nodule su građene od dobro diferenciranog i gusto raspoređenog kolagena.

Sistemiški znakovi su povezani sa sekundarnom insuficijencijom bubrega, koja se može razviti mnogo kasnije, a ponekad i godinama nakon tvorbe čvorića. Može se javiti depresija, mršavljenje, letargija, dehidracija, poliurija, polidipsija i povraćanje. Abdominalnom palpacijom se mogu otkriti jedna ili dvije velike mase.

Dijagnoza se temelji na dermatološkim i eventualno sistemskim znakovima, prvenstveno u njemačkog ovčara. Preporuča se biopsija kože i ultrazvuk bubrega. Liječenje ne postoji. Loše postavljeni, ulcerirani noduli se mogu resecirati bez recidiva.

Prognoza je dosta loša i ovisi o osnovnoj bolesti. Nove spoznaje o genetskoj povezanosti sa ovim poremećajem, mogu pomoći u iskorjenjivanju pogođenih životinja iz uzgoja (HENRY, 2008).

2.4 GASTROINTESTINALNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

2.4.1 Tumorska kaheksija

Čest i jako važan sistemski efekt, u životinja oboljelih od malignih bolesti, je duboka neuhranjenost (malnutricija) i gubitak na tjelesnoj kondiciji. Gubitak na tjelesnoj težini uz metaboličke promjene u životinja sa malignim bolestima unatoč adekvatnom unosu hrane zove se tumorska kaheksija, dok se unos siromašan nutritivnim vrijednostima zove tumorska anoreksija (BERGMAN, 2013). Tumorska kaheksija je kompleksan sindrom koji uključuje gubitak težine i gubitak tjelesne mase sa ili bez anoreksije. Kaheksija je često i po život opasno stanje u ljudi sa karcinomom koja može značajno reducirati vrijeme preživljavanja. Tumorska kaheksija, u humanoj onkologiji je procijenjena sa incidencijom od 40%-90% u hospitaliziranih bolesnika. Zabilježeno je da je uzrok smrti u 20% ljudi oboljelih od zloćudnih bolesti (BERGMAN, 2013). Međutim, ovaj paraneoplastični sindrom u pasa oboljelih od malignih tumora mnogo je rjeđi. Incidencija tumorske kaheksije u veterinarskoj onkologiji nije u potpunosti poznata. Neki autori je u pasa procjenjuju na 25% (BERGMAN, 2013). Tumorska kaheksija je češća u pasa sa limfomom nego u pasa sa solidnim tumorima (HENRY, 2008).

Slika 3. Tumorska kaheksija.



U humanih i veterinarskih onkoloških pacijenata su zabilježene metaboličke promjene udružene sa ovim sindromom prije nego što je nastao gubitak na težini (BERGMAN, 2013). Metaboličke promjene koje se događaju pri ovom sindromu su kompleksne i proizlaze iz natjecanja između domaćina i tumora za hranjivim tvarima. Pri ovom se favorizira anaerobni metabolizam zajedno sa promijenjenim citokinima, hiperlaktatemijom i promjenama u inzulinskom odgovoru.

Klinički znakovi uključuju gubitak težine, smanjenje masne i mišićne mase, često unatoč dobrom apetitu. Osim liječenja osnovne maligne bolesti, potrebna je intenzivna prehrambena potpora koja bi trebala uključivati održavanje visokih kalorijskih vrijednosti enteralnim putem (HENRY, 2008).

Pozornost treba obratiti na vrstu primarnog tumora ili njegovo liječenje, što može utjecati na unos hrane. Primjeri uključuju oralne iritacije zbog tumora u usnoj šupljini ili primjene terapije kao što su zračenje i kemoterapija. Mučnina i averzija prema hrani nakon kemoterapije može utjecati na apetit. Stimulansi apetita (mirtazapin, ciproheptadin, diazepam, oksazepam) i lijekovi protiv mučnine (maropitant, ondansetron) mogu biti korisni zajedno sa prehrambenim promjenama. U jako kahektičnih pacijenata preporuča se hrana bogata mastima (uključujući n-3 masne kiseline) sa malo ugljikohidrata (HENRY, 2008).

2.4.2 Gastrointestinalne ulceracije

Gastrointestinalne ulceracije se mogu, sekundarno, pojaviti kod životinja sa malignim bolestima zbog neoplastične infiltracije gastrointestinalnog trakta ili zbog oštećenja sluznice uzrokovanog zračenjem ili kemoterapijom (HENRY, 2008).

Paraneoplastične gastrointestinalne ulceracije se javljaju neizravno, a rezultat su ulceroznog djelovanja tvari koja se oslobađa iz primarnog tumora.

Najčešći uzroci paraneoplastične gastrointestinalne ulceracije su tumori mastocita. Tumorska hipersekrecija histamina iz mastocitoma i gastrina iz gastrinoma. Obje tvari se vežu na želučane H₂ receptore, što dovodi do porasta lučenja želučane kiseline i naknadnih ulceracija (BERGMAN, 2013).

Koncentracija histamina je povišena u oko 75% pasa sa makroskopskim mastocitomom, a njegovo abnormalno povišenje je nepovoljan prognostički faktor.

Iako su gastrinomi rijetki u pasa, oni mogu uzrokovati paraneoplastične gastrointestinalne ulceracije. Povezani su sa vomitusom, letargijom, anoreksijom, krvarenjima i abdominalnom bolnošću. Ovi simptomi se javljaju i kod ljudi sa gastrinomom i zovu se Zollinger-Elison-ov sindrom (BERGMAN, 2013).

Dijagnoza se postavlja putem indentifikacije primarnog tumora, zajedno sa vizualnim (unutarnjim) ili laboratorijskim dokazima.

Terapija je usmjerena na otklanjanje primarnog tumora, obično kirurškim zahvatom. Ulkusi se liječe sa inhibitorima protonske pumpe, blokatorima H₂ receptora i antiulkusnim lijekovima (HENRY, 2008).

2.5 BUBREŽNI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

2.5.1 Glomerulonefritis i nefropatije

Značajne bubrežne komplikacije se mogu razviti u humanih i veterinarskih onkoloških pacijenata.

Oko 6%-10% ljudi ima značajan glomerulonefritis i gubitak bjelančevina putem urina. Isto tako, 11% ljudi sa nefrotičnim sindromom ima istovremeno dijagnosticiran karcinom. Karcinom pluća i gastrointestinalnog trakta je najčešće povezan sa paraneoplastičnim glomerulonefritsom u ljudi. Učestalost glomerulonefritisa u životinja je nepoznata. Zabilježen je u pasa sa policitemijom vera i limfocitnom leukemijom (BERGMAN, 2013).

Glomerularne bolesti se javljaju kod pasa sa tumorima zbog nastanka imunih kompleksa koji se pohranjuju u glomerulima. Zbog toga, neoplazije treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kod pasa koji proteine gube putem bubrega.

Nefropatije se javljaju u pasa s paraneoplastičnom hiperkalcemijom koja uzrokuje mineralizaciju bazalne membrane (HENRY, 2008).

Terapija oba poremećaja je usmjerena na otklanjanje temeljnog uzroka, a potrebna je osobita pažnja za odabir tekućine i elektrolita. Isto tako, potrebno je izbjegavati lijekove koji mogu pogoršati bubrežno oštećenje (HENRY, 2008).

2.6 NEUROLOŠKI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

Više od 50% humanih onkoloških bolesnika ima neuromuskularne poremećaje blagog stupnja (miopatije ili periferne neuropatije). Paraneoplastični efekti tumora su rezultat oštećenja ili disfunkcije nervnog sustava bez njegove direktne zahvaćenosti tumorskim stanicama. Međutim, učestalost specifičnog neurološkog paraneoplastičnog sindroma je mala. Paraneoplastičan proces može zahvatiti sve strukture: mozak, kralježničnu moždinu, periferne živce, neuromišićnu spojnicu i mišiće. Učestalost u veterinarskih pacijenata je nepoznata. Kod pasa su zabilježeni neurološki paraneoplastični sindromi koji uključuju mozak, periferne živce i neuromuskularne spojnice. Prethodno se mora isključiti direktno djelovanje neoplazme (kompresija, infiltracija), metastatski procesi, neželjena djelovanja terapije tumora (radijacija i kemoterapija), cerebrovaskularni poremećaji izazvani poremećajima koagulacije i trombocitopenijom te infekcije. Najčešće uzroci disfunkcije su kombinirani (BERGMAN, 2013).

Tablica 5.: Neuromuskularni paraneoplastični sindromi sa pridruženim tumorima

Sindromi	Vrste tumora
Miastenija gravis: prekid neuromuskularne transmisije, vjerojatno zbog autoimunosne reakcije protutijela usmjerenih protiv nikotinskih ACh receptora	Timom, kolangiocelularni karcinom, osteosarkom
Periferna neuropatija: uključuje demijelinizaciju i aksonalna oštećenja na perifernim živcima	Karcinom bronha, inzulinom, lejomiosarkom, hemangiosarkom, adenokarcinom nadbubrežne žlijezde, multipli mijelom

2.6.1 Miastenija gravis

Miastenija gravis (MG) se izuzetno rijetko javlja u sklopu paraneoplastičnog sindroma, opisani su slučajevi miastenije u pasa sa timomom. Jedno istraživanje je, u pregledu 36 pasa sa timomom, pokazalo da čak 50% jedinki ima paraneoplastičnu miasteniju. Zabilježena je još i kod kolangiocelularnog karcinoma, limfoma i osteosarkoma (BERGMAN, 2013).

Smatra se da je uzrok autoimuni poremećaj izazvan tumorskim antigenom. Nastaje autoimunosnom reakcijom u kojoj su protutijela usmjerena protiv nikotinske podskupine acetilkolinskih receptora (AChR) na postsinaptičkoj membrani neuromišićnih spojnica što uzrokuje prekid neuromuskularnog prijenosa. Vežanje protutijela na AChR dovodi do gubitka njihove funkcije i razgradnje. Nedostatak funkcionalnih receptora sprječava prijenos akcijskog potencijala mišićnim neuronima (WEBB i sur., 1997).

Klinički znakovi su mišićna slabost, disfagija, povraćanje i megaezofagus koji može uzrokovati aspiracijsku pneumoniju (HENRY, 2008).

Definitivna dijagnostička metoda se temelji na određivanju titra protutijela za AChR imunoprecipitacijom. Test je osjetljiv, specifičan, a lažno pozitivni rezultati su rijetkost. U obzir dolazi imunohistokemijska dijagnostika, elektromiografski test sa tencilon kloridom. (WEBB i sur., 1997).

Mogućnosti liječenja psa s timomom uključuju timektomiju, kemoterapiju i zračenje. Timektomija je tretman izbora za neinvazivni oblik bez megaezofagusa. Vrijeme preživljavanja u prvoj godini je 88%. Psi koji prolaze timektomiju sa megaezofagusom, imaju malih izgleda za preživljavanje zbog aspiracijske pneumonije, masovnog recidiva i pogoršanja kliničkih znakova. Međutim, vlasnici moraju biti upozoreni da titar anti-AChR nije uvijek značajno smanjen nakon odstranjivanja tumora (WEBB i sur. 1997).

Kombinacija kemoterapije i terapije zračenjem može biti najučinkovitiji tretman za invazivni timom sa megaezofagusom (WEBB i sur. 1997).

Znakove mišićne slabosti, možemo ublažiti sa antikolinergicima (piridostigmin bromid 1-3 mg/kg svakih 8-12 sati) i neostigmin (0,04 mg/kg svakih 6 sati) koji su osnova simptomatske terapije. Oni produljuju interakciju ACh sa raspoloživim receptorima. Uporaba imunosupresivnih sredstava, kao što su prednizon (2 mg/kg /dan) ili azatioprin (1 do 2 mg/kg/dan) je kontroverzna. Rizik od aspiracije se može umanjiti uzdižući zdjele hrane i vode (HENRY, 2008).

2.6.2 Periferna neuropatija

Oštećenja perifernih živaca koja je uzrokovao tumor su relativno česta, kako u ljudi tako i u veterinarskih pacijenata (DEWEY, 2005).

Paraneoplastična periferna neuropatija je u pasa udružena sa nekoliko tipova tumora uključujući limfom, multipli mijelom, inzulinom, mastocitom, tireoidni adenokarcinom, melanom, hemangiosarkom i drugi (CHUN, 2010).

Tablica 6.: Etiologija oštećenja perifernog živčanog sustava pasa oboljelih od malignih bolesti

Etiologija oštećenja perifernog živčanog sustava pasa oboljelih od malignih bolesti
1. izravna oštećenja živaca i/ili pleksusa zbog urastanja tumora
2. posljedica kemoterapije i zračenja
3. imunološki odgovor na malignu bolest (paraneoplastična periferna neuropatija)

Paraneoplastična periferna neuropatija nastaje kao neizravan učinak temeljne neoplazije. Patogeneza ovog fenomena je nepoznata, ali postoji nekoliko hipoteza. Potencijalna objašnjenja uključuju razradu nekih neurotoksičnih faktora od strane tumora, poremećaje metabolizma u aksonima i/ili švanovim stanicama i stvaranja mijelinskih globula. Nadalje, u zadnja 1-2 desetljeća je otkriveno da su ovi paraneoplastički sindromi udruženi s protutijelima direktno protiv antigena koji je prisutan na tumorskim stanicama i u živčanom tkivu (onkoneuralna antitijela), što upućuje na autoimuni proces. Od neuroloških paraneoplastičkih sindroma najčešće su polineuropatije (DEWEY i CERDA-GONZALES, 2003). Elektrofiziološki i patološki se mogu razlikovati aksonalna i demijelinizacijska oštećenja, ovisno da li je došlo do oštećenje samih aksona ili mijelinskog omotača (BERGMAN, 2013).

Istraživanje koje su proveli BRAUND i sur. (1987) na 21 psu sa različitim tumorima i prosječne dobi 9,3 godine bez kliničkih znakova polineuropatije je pokazalo su da su najveću incidenciju oštećenja perifernih živaca imali psi sa bronhijalnim karcinomom (59%) i adenokarcinomom mliječne žlijezde (59%). Kod pasa sa malignim melanomom (48%) i insulinomom (47%) incidencija je bila nešto niža. Morfološke promjene živaca bile su najmanje u pasa sa limfosarkomom. Njihovo istraživanje je ukazalo na postojanje mogućnosti da maligni tumori izazovu subkliničke paraneoplastične lezije perifernih živaca (DEWEY, 2005).

Ovaj paraneoplastični sindrom karakterizira fokalna ili generalizirana slabost tijela. Češći je u starijih pasa (HENRY, 2008).

Elektrofiziološka metoda kojom se procjenjuje stupanj i vrsta oštećenja je elektromioneurografija – EMNG (HENRY, 2010).

Ne postoji specifičan tretman. Liječenje se zasniva na uklanjanju osnovnog tumora. Prognoza za oporavak od paraneoplastične neuropatije (pretpostavljajući adekvatnu kontrolu primarnog tumora) kod pasa je trenutno nepoznata. U ljudi s paraneoplastičnim neuropatijama, prognoza je često loša. Prognoza za kontrolu temeljnih neoplazija u velikoj mjeri ovisi o lokaliziranosti i vrsti tumora (DEWEY i CERDA-GONZALES, 2003).

2.7 OSTALI PARANEOPLASTIČNI SINDROMI

2.7.1 Hipertrofična osteopatija

Paraneoplastična hipertrofična (PHO) osteopatija je dobro opisana i prepoznata u pasa sa malignim bolestima. Prije je nosila naziv pulmonalna hipertrofična osteopatija. Javlja se sekundarno, a najčešće je povezana sa intratorakalnim malignomima kao što je karcinom pluća. Zabilježena je u pasa sa tumorom bubrega i nadbubrežne žlijezde, tumora Sertolijevih stanica i mokraćnog mjehura. Ostali mogući uzroci hipertrofične osteopatije, koji nisu paraneoplastične prirode, su lezije u prsnoj i trbušnoj šupljini koje uključuje apscese, granulome, strana tijela i parazite (HENRY, 2008).

Patogeneza (HO) nije razjašnjena. Novija istraživanja upućuju na značajnu ulogu čimbenika rasta porijeklom iz trombocita (platelet-derived growth factor, PDGF) koji zajedno s transformirajućim faktorom β stimulira fibroblaste potičući stanični rast i sintezu kolagena. Najšire prihvaćena teorija je stimulacija vagusa koja je uzrok neurovaskularnom refleksnom mehanizmu (BERGMAN, 2013). Javlja se reakcija periosteuma, na pojačan protok krvi u distalnim dijelovima nogu i na periferne vazodilatacije. Drugi faktori su svakako hiperestrogenizam i insuficijentna oksigenacija krvi (COUTO, 2003)

Klinički znakovi uključuju edem nogu, očni iscjedak, hromost i letargiju. Vlasnici u svojih pasa primjećuju nevoljkost pomicanja sa jednog mjesta na drugo. Pogođene noge su edematozne i tople. U nekim slučajevima se periostalna proliferacija može palpirati. Najčešći hematološki i biokemijski poremećaji uključuju anemiju, neutrofiliju i povišenu alkalnu fosfatazu. Na radiografskim snimkama se mogu vidjeti karakteristične periostealne reakcije.

Dijagnozu dodatno podupire nalaz maligne mase u prsnoj ili trbušnoj šupljini. Uspješnost liječenja ovisi o liječenju primarnog tumora. Kada to nije moguće, potrebno je uklanjanje boli protuupalnim lijekovima. Korisno je davanje prednizona (1-2mg/kg/dan). Vagotomija može dovesti do suzbijanja hipertrofične osteopatije, ali njena primjena nije uobičajena zbog loše prognoze u pasa sa neoperabilnim primarnim tumorom (HENRY, 2008).

2.7.2 Groznica

Premda su najčešći uzroci groznice infekcije, upale, autoimune bolesti i dr., i tumori je mogu izazvati kao paraneoplastični sindrom. Javlja se kod mnogobrojnih tumora čovjeka i životinja. Incidencija u veterinarskoj medicini je nepoznata. U ljudi sa groznicom nepoznatog podrijetla, tumori su uzrok u jedne trećine pacijenata. Aproximativno, u 10% pacijenata u humanoj medicini će se ona razviti tijekom maligne bolesti (BERGMAN, 2013).

Patogeneza se znasniva na povećanoj proizvodnji citokina (IL-1, IL-6, TNF- α i interferona) i febrilno-promovirajućeg prostaglandina koji djeluju na termoregulacijsko središte u hipotalamusu (BERGMAN, 2009). Neoplastične infiltracije hipotalamusa također mogu dovesti do groznice.

Terapija će ovisiti o primarnom uzroku. Ukoliko se tumor ne može ukloniti, liječenje je simptomatsko primjenom protuupalnih lijekova (HENRY, 2008).

3. ZAKLJUČAK

Paraneoplastični sindromi su složeni poremećaji koji nastaju kao posljedica tumorskog lučenja hormona, peptida ili citokina te imunološke međureaktivnosti između malignog i normalnog tkiva.

Značajna su poveznica k otkrivanju klinički okultnih tumora u ranoj fazi njihovog nastanka.

Utječu na različite organske sustave i često izazivaju značajan morbiditet, značajniji od samog tumora. Osim toga, u velikom broju slučajeva otežavaju liječenje. Suvremeni medicinski napredak rezultirao je boljim razumijevanjem, preciznijom dijagnostikom i uspješnijim liječenjem paraneoplastičnih sindroma u pasa. Zaključno, kontrola primarnog tumora je najbolje rješenje u suzbijanju paraneoplastičnih sindroma.

4. LITERATURA

- ABRAMS-OGG, A. (2000): Practical Blood Transfusion. U: Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine. (Day, M. J., A. Mackin, J. Littlewood, Ur.), BSAVA, Gloucester, str. 265-303.
- ANDERSON, G. M., I. LANE, J. FISCHER, A. LOPEZ (1999): Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. *Can. Vet. J.* 40, 341-342.
- ARGYLE, D. J., M. RENWICK (2009): Paraneoplastic Syndromes. U: Decision Making in Small Animal Oncology. (Argyle, D. J., M. J. Brearley, M. M. Turek, Ur.), Wiley Blackwell, Ames, str. 19-44.
- BENNETT, F. (2004): Unilateral renal cell carcinoma in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.* 45, 860–862.
- BERGMAN, P. J. (2013): Paraneoplastic syndromes. U: Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. (Withrow S.J., D. M. Vail, R. L Page, Ur.), 5th ed., WB Saunders, St. Louis, str. 83-97.
- BRAUND, K. G., J. A. MCGUIRE, K. A. AMLING, R. A. HENDERSON (1987): Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Vet. Pathol.* 24, 16-21.
- BYRNE, K. P. (1999): Metabolic epidermal necrosis – hepatocutaneous syndrome. *J. Smal. Anim. Prac.* 29, 1337 – 1355.
- CHUN, R. (2010): Paraneoplastic Syndromes. U: Cancer Management in Small Animal Practice. (Henry, J. C., M. L. Higgibotham, Ur.), Saunders Elsevier, Oxford, str. 94-100.
- COUTO, C. G (2003): Oncology. U: Small Animal Internal Medicine. (Nelson, R. W., C.G. Couto, Ur.), Mosby, St. Louis, str. 1093 - 1151.
- COUTO, C. G. (1999). Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet. Med.* 94, 547-553.
- DEWEY, C. W. (2003): Disorders of the Pheripheral Nervous System. U: A practical Guide to Canine and Feline Neurology. (Dewey C. W., Ur), Iowa State Press. Iowa, str. 397 -401.

- DEWEY, C. W., S.CERDA-GONZALEZ (2003): Disorders of the Peripheral Nervous System: Mononeuropathies and Polyneuropathies. U: A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. (Dewey C.W., Ur.), Wiley-Blackwell, Ames, str.427-469.
- FINORA, K. (2003): Common paraneoplastic syndromes. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 18, 123-126.
- FOLEY, P., D. SHAW, C. RUNYON, S. MCCONKEY, B. IKEDE (2000): Serum parathyroid hormone-related protein concentration in a dog with a thymoma and persistent hypercalcemia. Can. Vet. J. 41, 867-870.
- FRY, M. M., M. D. MCGAVIN (2012): Bone marrow, blood cells and lymphatic system. U: Patologic Basis of Veterinary Disease. (Zachary J. F., M. D. McGavin, Ur.), 5th ed., Saunders Elsevier, St. Louis, str. 721-763.
- GOULD, S. (2003): Paraneoplastic syndromes. U: Manual of Canine and feline oncology. (Dobson, J. M., B. D. X. Lascelles, Ur.), BSAVA, Gloucester, str. 61-67.
- Grabarević, Ž. (2002): Paraneoplastični sindrom. U: Veterinarska onkologija. (Grabarević, Ž., Ur.), DSK-FALCO, Zagreb, str. 44-47.
- GROSS, T. L., M. D. SONG, P. J. HAVEL, P. J. IHRKE (1993). Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema) in dogs. Vet. Path. Online. 30, 75-81.
- HAYES, H. M., T.W. PENDERGRASS (1976): Canine testicular tumors: Epidemiologic feature of 410 dogs. Int. J. Cancer. 18, 482.
- HENRY, C. J. (2008): Paraneoplastic syndrome. U:Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat. (Ettinger, S. J., E., C., Feldman, Ur.) Philadelphia, WB Saunders, str. 789-798.
- KUBOTA, A., R. KANO, T. MIZUNO, M. HISASUE, P. F. MOORE, T. WATARI, H. TSUJIMOTO, A. HASEGAWAY (2002): Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) Produced by Dog Lymphoma Cells. J. Vet. Med. Sci. 64, 835-837.
- LEVI, M., H. T. CATE (1999): Disseminated Intravascular Coagulation. N. Engl. J. Med. 341, 586-592.
- MADARAME, H., H. KAYANUMA, T. SHIDA, R. TSUCHIYA (2009): Retrospective Study of Canine Insulinomas : Eight Cases (2005 – 2008). J. Vet. Med. Sci. 71, 905–911.

- MARUYAMA, H., T. MIURA, M. SAKAI, H. KOIE, Y. YAMAYA, H. SHIBUYA, T. SATO, T. WATARI, A. TAKEUCHI, M. TOKURIKI, A. HASEGAWA (2004): The Incidence of Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs with Malignant Tumor. *J. Vet. Med. Sci.* 66, 573–575.
- McEWEN, B. J. (1994): Superficial necrolytic dermatitis (hepatocutaneous syndrome) in a dog. *Can. Vet. J.* 35, 53.
- McNIEL, E., G. K. OGILVIE, M. J. FETTMAN, M. D. SALMAN (1997): Platelet Hyperfunction in Dogs With Malignancies. *J. Vet. Intern. Med.* 11, 178-182.
- MICREAN, V., V. M. MICREAN, C. CĂTOI, A. TITILINCU (2009): Metabolic Epidermal Necrosis in Dog: a Case Report. *Bulletin, UASVM.* 66, 119-126.
- MORRIS, J. (2008): Endocrine System. U: *Small Animal Oncology.* (Morris J., J. Dobson, Ur.), Blackwell Science Ltd, New Jersey str. 204-227.
- MORRIS, J. (2008): Hematopoietic system. U: *Small Animal Oncology.* (Morris J., J. Dobson, Ur.) Blackwell Science Ltd, New Jersey str. 228-252.
- MORRISON, W. B. (2002): Paraneoplastic Syndromes and the Tumors that Cause Them. U: *Cancer in Dogs and Cats Medical and Surgical Management.* (Can C. C., S. L. Hunsberge, C. J. Roantree, Ur.), 2nd ed., Teton New Media, Jackson, str. 732-744.
- MULLER, A., F. DEGORCE-RUBIALES, E. GUAGUERRE (2011): Metastatic calcinosis (including calcinosis cutis) in a young dog with multiple urinary tract abnormalities. *Vet. Dermatol.* 22, 279-283.
- PELOSOF, L.C., D. E. GERBER (2010): Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo. Clin. Proc.* 85, 838-854.
- REIF, J. S. (2013): Epidemiology and the Evidence Based Medicine Approach. U: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* (Withrow S. J., D. M. Vail, R. L. Page, Ur.) 5th ed., WB Saunders, St. Louis, str. 68-83.

TUREK, M. M. (2003): Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet. Dermatol.* 14, 279-96.

VALLI V. E. O. (2007): Hematopoetic system. U: Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals. (Maxie, M. G., Ur.), 5th ed., vol. 3, Elsevier, Philadelphia, str. 433-478.

VLAŠÍN M., P. RAUŠER, T. FICHTEL, J. NOVOTNY (2004): Disseminated Intravascular Coagulopathy of the Dog. *Acta Vet. Brno.* 73, 497-505.

WEBB A. A., S. M. TAYLOR, L. MCPHEE (1997): Focal myasthenia gravis in a dog. *Can. Vet. J.* 38, 493-495.

5. SAŽETAK

Kozma, S.: Paraneoplastični sindrom u pasa. Diplomski rad. Veterinarski fakultet. Zagreb, 2015.

Sažetak

Kako broj veterinarskih pacijenata, pogotovo pasa, koji boluju od malignih bolesti, raste, životni vijek se produžuje, a zahtjevi vlasnika za liječenjem izjednačuju onima u humanoj praksi, istraživanja usmjerena na prepoznavanje i liječenje malignih bolesti u veterinarskoj medicini imaju sve veći značaj. Uz poremećaje izazvane direktnim bujanjem i prorastanjem tkiva, maligne bolesti bitno određuju i paraneoplastični znakovi, odnosno znakovi povezani na udaljene učinke tumora. U načelu ti su učinci posljedica tumorskog lučenja hormona, peptida ili citokina te imunološke međureaktivnosti između malignog i normalnog tkiva.

Paraneoplastični znakovi obuhvaćeni su u više točno definiranih sindroma od kojih su najznačajniji hematološki, endokrinološki, kožni, gastrointestinalni, bubrežni i neurološki paraneoplastični sindrom te hipertrofična osteopatija i groznica. Svi ti sindromi bitno utječu na prezentaciju, klinički tijek i mogućnosti liječenja osnovnih malignih bolesti koje prate.

Unaprjeđenje prepoznavanja i liječenja paraneoplastičnih poremećaja ima značajan utjecaj na kliničke ishode malignih bolesti, od ranije dijagnoze preko češće primjene specifične ciljane terapije do poboljšanja kvalitete i produljenja života.

6. SUMMARY

Kozma, S.: Paraneoplastic syndrome in dogs. Diploma Thesis. Faculty of Veterinary Medicine. Zagreb, 2015.

Summary

As the number of veterinary patients, especially dogs, suffering from malignant disease grows and owners demand human-care quality for their pets, research on the identification and treatment of malignant diseases in veterinary medicine is growing in importance.

Malignant diseases are not only connected with direct thickening and ingrowth of tissue, but also with the paraneoplastic syndromes, i.e. remote effects of tumors. In general, they are caused by hormones, peptides, and cytokines secreted by tumors or immune cross-reactivity between malignant and normal tissues.

Paraneoplastic syndromes can be divided into several well defined categories, the most important being: hematological, endocrine, mucocutaneous, gastrointestinal, renal and neurological paraneoplastic syndrome as well as hypertrophic osteopathy and fever.

All these syndromes significantly affect the presentation, clinical course, and available treatment for primary malignancies they are related to.

Recent diagnostic and therapeutic advances in identification and treatment of paraneoplastic disorders have had a great impact on clinical outcome of malignant diseases, ranging from earlier cancer diagnosis, to improved quality of life and extended life expectancy.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. svibnja 1982. godine u Subotici. Nakon osnovne škole upisala sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Subotici na kojoj sam maturirala 2001. godine. Iste godine upisala sam Veterinarski fakultet u Zagrebu kojeg sam apsolvirala 2007. godine.

Udana sam i majka jednog dječaka od tri godine.

