

CIRROSIS HEPATICA CANINA: ESTUDIO CLINICO Y ANATOMOPATOLOGICO.

Autores: M.E. Durán, A.J. Masot, C. Mañe, R. Barrera, A. Jiménez, L.J. Ezquerro y M.A. Vives.

Dirección: Departamento de Medicina y Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura. Carretera de Madrid, s/n. 10071 Cáceres.

Palabras Clave: Cirrosis, Hígado, Perro.

RESUMEN

En el presente trabajo se describe un caso clínico de cirrosis hepática de etiología desconocida en un perro adulto. En él se realiza un estudio de los hallazgos sintomáticos, analíticos y anatomopatológicos que nos han conducido a este diagnóstico.

SUMMARY

In the present work a clinical cause of hepatic cirrhosis of etiology unknown in the adult dog we have described. In it to realised a description about sintomatics, analytics and anatomopathologic features which determinated this diagnostic.

INTRODUCCION

Aunque no existe una única definición aplicable a la cirrosis hepática, nos parece bastante significativa la establecida por Marcato (1), quien se refiere a este proceso como una hepatopatía crónica no granulomatosa, generalmente asociada con trastornos circulatorios intrahepáticos, con procesos evolutivos (hiperplasia) y con fenómenos regresivos del parénquima (degeneración y necrosis), que suele provocar un desarreglo funcional parcial o total del órgano. El resultado final de este proceso es una regeneración nodular del parénquima asociada con fibrosis (2), (3) y que conduce a una insuficiencia hepática y a la muerte del individuo (4). Los animales que más la suelen padecer son los viejos, aunque también se ha detectado en animales jóvenes (5).

Se han relacionado distintos agentes etiológicos con el establecimiento de esta lesión hepática de entre todos ellos destacan el contacto con sustancias tóxicas o la administración generalmente de tipo crónico de ciertas drogas (3), (4), (6), (7). Etiologías que quedan perfectamente constatadas mediante el desarrollo de distintos diseños experi-

mentales de producción de cirrosis hepática en perros, con el empleo de dimetilnitrosamina (8), (9) o tioacetamida (10). Otras causas frecuentes citadas son las infecciones virales (6), (11), las enfermedades crónicas del tracto biliar, la insuficiencia cardiaca congestiva, las dirofilariosis y las neoplasias en la base del corazón (4).

CUADRO CLINICO

Llega a la consulta pública de la Facultad de Veterinaria de Cáceres un perro Pastor Alemán, macho, de 6 años de edad, convenientemente vacunado contra la rabia, parvovirus, moquillo, hepatitis y leptospirosis, que vive en un piso y es alimentado a base de arroz, verduras, hígado y carne. El paciente es remitido por un veterinario quien, hace aproximadamente 15 días, le ha diagnosticado un posible problema hepático que cursa con ascitis, determinado por el aumento de alanin amino transferasa (ALT) y disminución de proteínas totales en plasma. En ningún momento el animal ha presentado fiebre. El paciente ha sido tratado con diuréticos, corticoides, protectores hepáticos y dieta rica en proteínas, presentando una mejoría pasa-

jera tras la cual recae, motivo por el que acude a la Facultad de Veterinaria. Una vez allí, se procede a la exploración del animal observándose depresión, delgadez, mucosas normales y la presencia de líquido ascítico. No existe fiebre ni deshidratación.

La exploración del aparato circulatorio es normal y, tras el examen de las radiografías de tórax, se descarta una insuficiencia cardíaca. A continuación se procede a la recogida de muestras de líquido ascítico, sangre y orina para la realización de las correspondientes pruebas analíticas. El análisis del líquido ascítico revela que se trata de un trasudado, con un recuento celular de 750 células /mm³ (segmentados 88 % y linfocitos

12 %). Los resultados de los análisis de sangre y orina se reflejan en las Tablas 1 y 2 (día primero).

Las tasas de proteínas totales plasmáticas y de albumina, aunque un poco bajas, pueden considerarse normales y, por tanto, se descarta la hipoalbuminemia como causa de la ascitis. La urea y creatinina también permanecen normales. Sin embargo, los valores de alanin aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina (en plasma y orina) se encuentran elevados, lo que encamina el diagnóstico hacia un problema hepático capaz de producir la ascitis por hipertensión portal.

El paciente es sometido nuevamente a un

Tabla I.—Resultados obtenidos en la hematología y bioquímica sanguínea

	Día 1	Día 7
Hematocrito (%)	52	—
Hemoglobina (g/dl)	16,5	—
Recuento glóbulos blancos (/mm ³)	7.300	—
Neutrófilos segmentados (/mm ³)	5.475	—
Eosinófilos (/mm ³)	511	—
Linfocitos (/mm ³)	1.241	—
Monocitos (/mm ³)	73	—
Proteínas totales (g/dl)	6	7,2
Albumina (g/dl)	2,8	3,3
ALT (UI/L)	92	150
AST (UI/L)	44	—
Bilirrubina total (mg/dl)	1	1,2
Urea (mg/dl)	24	25
Creatinina (mg/dl)	1,1	1,3

Tabla II.—Resultados del urianálisis

	Día 1	Día 7
Glucosa	(-)	(-)
Bilirrubina	(++)	(+++)
Cetonas	(-)	(-)
Densidad	1.010	1.020
Sangre	Ap 200	Ap 200
pH	7,0	8,5
Proteínas (mg/dl)	30	> 300
Urobilinógeno (EU/dl)	0,2	0,2
Nitritos	(-)	(-)
Leucocitos	(-)	(-)
Sedimento	25-30 gr/campo 5-6 céls. des/campo	>50 gr/campo Alg. céls. desc. Cilindros ritrocitarios ocasionales

tratamiento con protectores hepáticos, diuréticos y una dieta de protección hepática y sin sal. A los 7 días de control el animal sufre un empeoramiento en su estado general, apreciándose una ligera deshidratación, obnubilación atribuida a una encefalopatía hepática y la persistencia de un cierto grado de ascitis, siendo ésta menor a la que inicialmente presentaba.

Tras la realización de nuevos análisis de sangre y orina (Tablas I y II, 7º día), y a la vista de la evolución del animal, se indica realizar una laparotomía exploratoria para valorar el daño de las estructuras orgánicas, encontrándonos con los siguientes hallazgos: intensa retención de sangre en los vasos esplénicos, mesentéricos y gástricos, (debido a la hipertensión portal provocada por la lesión hepática), disminución del flujo de sangre por la vena cava caudal en su trayecto craneal al hígado, así como esplenomegalia. Los riñones presentaban un aspecto aparentemente normal, siendo el hígado la estructura más alterada. Este mostraba disminución de tamaño, rugosidad de la superficie, variación de la coloración típica, desarrollo de formaciones nodulares y un notable aumento de su consistencia.

Tras sopesar cómo se encontraba el estado de salud del animal y las lesiones apreciadas, y después de consultar con el propietario, se decide la eutanasia mediante una sobredosis con tiopental sódico.

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO

El estudio del cadáver en la necropsia revela una congestión generalizada de los diferentes órganos, recayendo las lesiones más importantes a nivel del hígado. Como ya mencionamos, este órgano muestra una disminución de su tamaño, bordes dentados, rugosidad generalizada de la superficie y variación de la coloración con presencia de áreas diseminadas de tonalidad más oscura. La consistencia está considerablemente aumentada, presentando además claras bandas fibrosas que determinan retracciones del propio parénquima, el cual hace relieve sobre la superficie. Junto con estos cambios señalados, se observan formaciones

nodulares que también hacen protusión en la superficie del hígado. La mayoría de estas nodulaciones miden aproximadamente 1 cm de diámetro y presentan una marcada disminución de la coloración, que en algunos casos es claramente amarillenta (Fig. 1).

En la cara visceral encontramos un nódulo de unos 2'5 cm de diámetro con una intensa coloración roja oscura y un nodulillo del tamaño de una lenteja, amarillo, que se sitúa en las proximidades de la vesícula biliar. Esta última estructura está muy dilatada y con una tonalidad igualmente amarillenta (Fig. 2).

A nivel histológico se aprecia una ligera glomerulonefritis serosa en ambos riñones y una alteración hepática que se caracteriza por la formación de pseudolobulillos de tamaño variable, carentes de vena central y de espacios porta definidos (Fig. 3). En gran parte de estas estructuras visualizamos una intensa retención sanguínea que determina



Figura 1.—Presencia de múltiples nodulaciones de pequeño tamaño diseminadas por la superficie de varios lóbulos hepáticos (cara parietal).

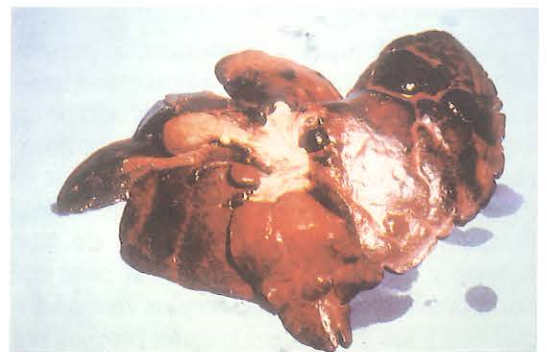


Figura 2.—Aspecto de la cara visceral del hígado en la que se aprecian retracciones del parénquima y dos formaciones nodulares perfectamente definidas.

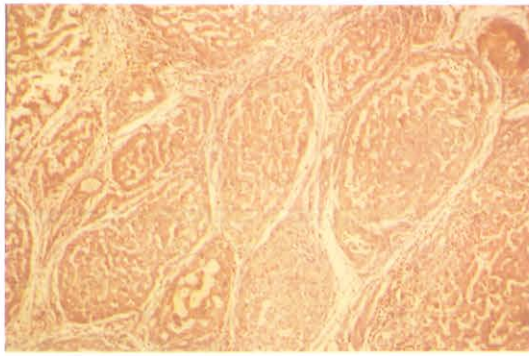


Figura 3.—Detalle de los pseudolobulillos formados, en los que destaca la ausencia de vena centrolobulillar. Técnica de Hematoxilina-Eosina. X 100.

la dilatación de los vasos sinusoidales, provocando la atrofia por compresión de los cordones de hepatocitos (Fig. 4). Los eritrocitos de la sangre retenida muestran claros signos de degeneración, convirtiéndose ésta en una masa de tono rojizo y de aspecto vacuado.

Los hepatocitos pierden en el interior de las nodulaciones su típica disposición cordonal. Las células que no sufren atrofia por compresión suelen tener un amplio citoplasma con múltiples espacios claros en su interior (Fig. 5). Sus núcleos son grandes, redondos, con hiper cromatosis cortical y presencia marcada de nucléolos. Con la tinción de Carmín de Best se comprueba que la cantidad de glucógeno retenido por la mayoría de los hepatocitos es prácticamente nula. Es decir, los espacios claros anteriormente señalados no van a corresponder a depósitos de glucógeno (Fig. 6). Sin embargo hemos de destacar, que las células que son positivas para esta técnica presentan una intensa degeneración glucogénica.

Los pseudolobulillos se encuentran perfectamente definidos mediante una importante cantidad de tejido fibroso acompañado de un intenso componente celular. Este tejido fibroso esta constituido por fibras de colágeno (Fig. 7) y fibras de reticulina (Fig. 8) tal y como queda reflejado con las técnicas de Van Gieson y Reticulina de Gomori. A nivel del componente fibroso junto con los vasos sanguíneos y los conductos biliares propios del órgano, se observan áreas con intensa neoformación vascular y canalicular (Fig. 9). Finalmente, queremos señalar la ausencia

casi total de los pigmentos biliar y hemosiderina en el hígado.

DISCUSION

La cirrosis es un proceso no infrecuente en perros, caracterizado por la dificultad de su tratamiento, debido a que los estadios iniciales, donde la terapia podría ser más efectiva, suelen pasar inadvertidos al cursar sin claros signos clínicos (2). Por otro lado, las importantes alteraciones que se desarrollan en los estadios más avanzados, junto con la falta de una etiología conocida, suelen impedir los beneficios de un tratamiento específico que comprenderá un cuidado de sostén y sintomático del animal (4).

Los signos de depresión y pérdida de peso que presenta el animal a su llegada a la consulta son inespecíficos, aunque se han descrito en otros casos de cirrosis hepática (4), (12). Como signo más específico puede aparecer ictericia, aunque esto no ocurre siempre, siendo frecuente que un paciente no icterico presente hiperbilirrubinuria (6). Este hecho ocurre en nuestro caso, donde no se aprecia ictericia en ningún momento, aunque el animal presenta hiperbilirrubinuria desde el primer día de llegada a la consulta, intensificándose al transcurrir una semana. También la bilirrubina plasmática aumenta, aunque levemente. La deshidratación descrita en algunos casos de cirrosis (12) aparece el séptimo día de observación, pudiendo ser consecuencia del tratamiento con diuréticos. Este mismo día se presenta también obnubilación, debida a una encefalopatía hepática que se ha descrito en algunos pacientes con cirrosis (4).

Pero quizás el signo más típico de la insuficiencia hepática crónica que caracteriza a la cirrosis es la ascitis (4), (10), (12), que en este perro se presenta 15 días antes de su llegada a nuestra consulta, y que es refractaria al tratamiento dietético y con diuréticos. Aunque en algunos casos de cirrosis la concentración plasmática de albúmina descende (3), (4), (13) y, por lo tanto, la hipoalbuminemia puede considerarse en parte responsable de la ascitis, en este caso, aunque un poco baja, la albúmina se mantiene dentro de los límites normales, produciéndose la ascitis



Figura 4.—Atrofia de los cordones hepáticos provocada por una intensa retención sanguínea a nivel sinusoidal. Técnica de Hematoxilina-Eosina. X 100.

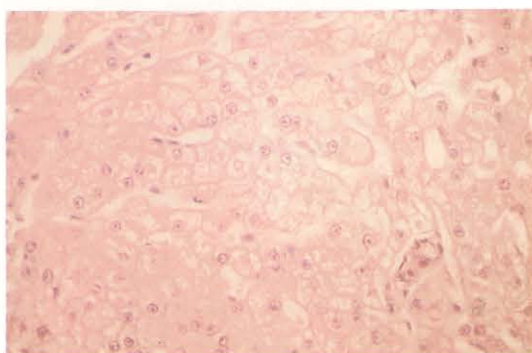


Figura 5.—Aspecto vacuolado del citoplasma de los hepatocitos que no sufren atrofia por compresión. Técnica de Hematoxilina-Eosina. X 200.

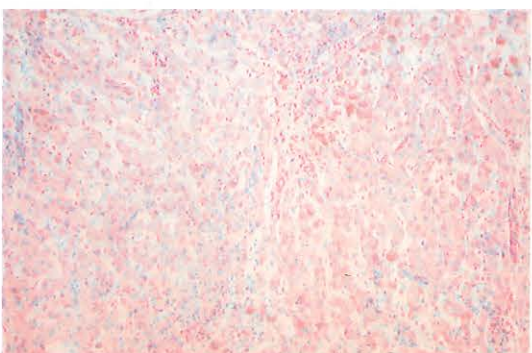


Figura 6.—Ausencia casi total de glucógeno intracitoplasmático. Técnica de Carnín de Best. X 200.

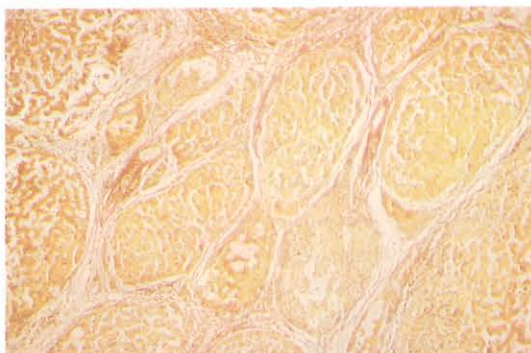


Figura 7.—Proliferación de fibras de colágeno en torno a los pseudolobulillos hepáticos que delimitan claramente estas formaciones. Técnica de Van Gieson. X 100.

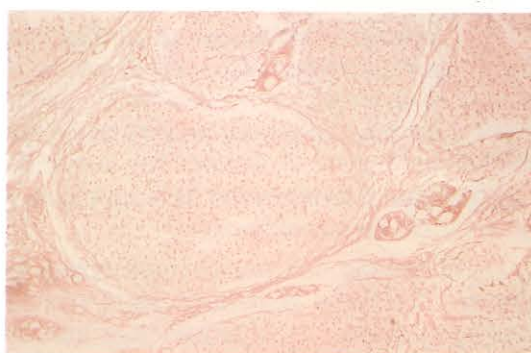


Figura 8.—Neof ormación de vasos sanguíneos y canaliculos biliares. Técnica de Hematoxilina-Eosina. X 200.

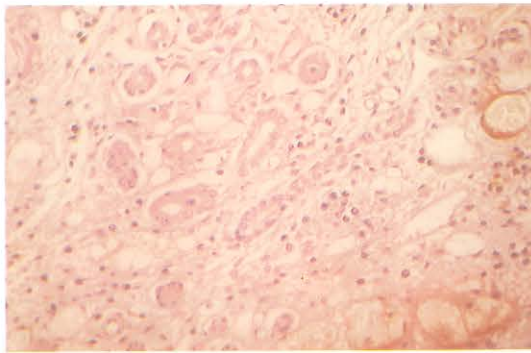


Figura 9.—Disposición de las fibras de reticulina alrededor de los pseudolobulillos y escasa presencia de este componente en su interior. Técnica Reticulina de Gomori. X 100.

únicamente por la hipertensión portal. El aumento de las proteínas totales y de la albúmina que tiene lugar el séptimo día, es producto de la deshidratación.

Los resultados obtenidos en la hematología son normales, no así los valores de las enzimas

ALT y AST. La primera es una enzima específica del hígado, que en nuestro paciente se encuentra aumentada (92 UI/L) desde el primer día, elevándose considerablemente el séptimo día (150 UI/L). Este aumento se observa en perros con cirrosis (3), (7), (11), (12),

(13), (14) aunque sus valores pueden ser normales en los casos avanzados (4), (6). El aumento experimentado por la AST es muy leve (44 UI/L) y, aunque puede aumentar en la cirrosis (11), no es un hecho muy significativo, al tratarse de una enzima no específica del hígado.

Los valores de urea y creatinina permanecen normales hasta que sobreviene la deshidratación (7º día), en que experimentan un leve aumento. En el urianálisis, además de la bilirrubinuria, destaca la proteinuria, que aumenta considerablemente el séptimo día como consecuencia de la leve glomerulonefritis serosa observada.

Los cambios macroscópicos apreciados en el hígado permiten que podamos clasificar a esta lesión en el grupo de las cirrosis atroficas (1), caracterizadas por la disminución del tamaño del órgano, el desarrollo de formaciones nodulares, la rugosidad de la superficie y la variación de su coloración.

En el estudio con microscopía óptica lo primero que llama la atención es la intensa desorganización de la arquitectura lobular hepática (12), (13) y la presencia de innumerables pseudolobulillos que corresponden a nódulos regenerativos del parénquima (3), (13), (14). Estos nódulos están perfectamente delimitados mediante la proliferación de tejido conectivo, fibrosis que sin embargo algunos autores han señalado como ligera (2), (12), (13). Aunque la neoformación de conductos biliares que apreciamos en el estroma conectivo es un hecho constatado por diversas observaciones (10), (12), Obwolo y French (3) no han encontrado evidencias de este fenómeno.

En el interior de los nódulos regenerativos, junto con los hepatocitos que sufren fenómenos degenerativos, se visualizan células carentes prácticamente de glucógeno (10) que muestran una importante vacuolización de su citoplasma, bien por degeneración grasa (2), (3), (10) o por degeneración hídrica (10). Queremos destacar, finalmente, que en ninguna de las áreas de parénquima estudiadas observamos claros signos de necrosis ni de mineralización a diferencia de lo señalado por Hoover *et al.* (14).

Pese a que la cirrosis hepática canina es un

proceso que está claramente relacionado con diferentes etiologías, en el caso presentado no hemos podido determinar cuál es la causa que ha desembocado el establecimiento de la lesión al descartar, a tenor de la anamnesis y pruebas realizadas, las posibles causas inicialmente mencionadas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARCATO, P.S. (1990): Anatomía e histología especial de los mamíferos domésticos. 2ª ed., pp 194-199. Interamericana - McGraw-Hill. Madrid.
- (2) JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. (1985): Pathology of domestic animals. 3ª ed., pp 242-244. Academic Press INC. San Diego.
- (3) OBWOLO, M.J., FRENCH, A. (1988): Hepatic cirrhosis in two young dogs. *Veterinary Record.*, 123: 231-232.
- (4) HARDY, R.M. (1983): Diseases of the liver. En: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. 2ª ed., Vol II, pp 1410-1412. Ed. by Ettinger, S.J., W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- (5) TUZHILIN, S.A., PODOLSKY, A.E., DREILLING, D.A. (1975): Hepatic lesions in pancreatitis: clinico-experimental data. *Am. J. Gastroenterol.*, 64: 108-114.
- (6) JONES, B.D., LISKA, W.D. (1989): Gastroenterología canina y felina. pp 345-346. Intermédica. Buenos Aires.
- (7) POFFENBARGER, E.M., HARDY, R.M. (1985): Hepatic cirrhosis associated with long-term primidone therapy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 186 (9): 978-980.
- (8) LEVY, M. (1977): Sodium retention in dogs with cirrhosis and ascites: efferent mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 233 (6): 586-592.
- (9) TESTAS, P., BENICHOU, J., PERRIN, N., VIELLEFOND, A., BENHANO, M. (1978): Comparative study of two models for experimental cirrhosis in the dog. *Eur. Surg. Res.*, 10 (2): 146-152.
- (10) BOYER, J.F., FORNARIS, M., DONNET, V. (1971): Cirrhoses expérimentales induites par le thioacétamide chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 3: 631-635.
- (11) JARRETT, W.F.H., O' NEIL, B.W. (1985): A new transmissible agent causing acute hepatitis, chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *Veterinary Record.*, 116: 629-635.
- (12) GRENN, H.H., BULMER, W.S. (1972): Cirrhosis in a dog. *Can. Vet. Jour.*, 13 (12): 285-289.
- (13) LISBOA, P.E. (1971): Experimental hepatic cirrhosis in dogs caused by chronic massive iron overload. *Gut.*, 12: 363-368.
- (14) HOOVER, J.P., BAHR, R.J., KOSTOLICH, M., PAULSEN, D.B. (1989): Liver cirrhosis with calcification in a dog. *Companion Animal Practice.*, 19 (10): 24-29.