

DOI 10.7251/VETJ1901076P

UDK 636.7/.8.09:616.155.2-076

*Приказ случаја***ИДИОПАТСКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА КОД ПСА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА ******Горан ПАРАШ^{1*}, Смиљана ПАРАШ², Бојан ЛУКАЧ¹,
Игор ЧЕГАР¹, Огњен ВИТКОВИЋ¹**¹ Ветеринарска амбуланга "МИМ СООР" Бања Лука, Република Српска, БиХ² Природно-математички факултет, Универзитет у Бањој Луци, Република Српска, БиХ

* Коресподентни аутор: goranparas@yahoo.com

Кратак садржај: Тромбоцитопенија представља значајно смањење броја тромбоцита у циркулацији сисара. Узроци настанка тромбоцитопеније код паса и мачака су: разни инфективни агенси, вируси, бактерије, паразити, разна патолошка стања јетре, слезине, коштане сржи или аутоимуне болести. Понекад је проузрокује више различитих фактора или се прави узрок не може открити па њен настанак називамо идиопатским. У нашој пракси приликом хематолошке анализе крви, сусрећемо се са смањеним бројем тромбоцита у крви паса и мачака и тада смо пред великим изазовом дијагностике и лијечења могуће идиопатске тромбоцитопеније.

У нашем случају имамо пса расе патуљаста пудла, чији проблеми су почели са 2,5 године старости. Пас је имао следеће симптоме: инапетенцу, сомноленцу, температуру од 38,8⁰С, блиједих слузница усне дупље са петехијама и промјенама у понашању. Након урађене прве хематолошке анализе крви резултати параметара су указивали на тромбоцитопенију овог пса. Дијагноза обољења је поткрепљена симптомима и диференцијалном дијагнозом, тако да смо почели са честим праћењем хематолошких параметара.

Укључили смо адекватну терапију са првим симптомима обољења у нашем случају идиопатске тромбоцитопеније младог пса. Терапија је постигла очекивања, хематолошки параметри су се поправили, вратио се квалитет живота и пас данас има осам година. Лијечење идиопатске тромбоцитопеније је изазов за сваког ветеринара мале праксе и из тог разлога у овом раду дијелимо своја искуства са колегама.

Кључне ријечи: пас; тромбоцитопенија; хематологија; терапија;

УВОД

Идиопатска тромбоцитопенија се још назива и пурпурна болест јер изазива на кожи обољелог пса пурпурне флеке и због тога је веома фрустрирајућа за власнике. Чешће се јавља код женки паса, код паса средњих година, а од раса паса најчешће обољевају:

пудле, енглески овчари и кокер шпанијели, док могу и мачке да се разболе од овог обољења. Тромбоцити су елементи крви који заустављају крварење у крвним судовима. Најчешћи симптом идиопатске тромбоцитопеније код кућних љубимаца су модрице

** Рад је презентован на 23. Годишњем савјетовању доктора ветеринарске медицине Републике Српске (БиХ) са међународним учешћем, Теслић 2018.

Параш и сар:**Идиопатска тромбоцитопенија код пса – приказ случаја**

без икаквог разлога на кожи, ситна крварења (петехије) у слузницама очију, носа и у устима, крв у урину и фецесу, у тежим случајевима крварења на цријевима и мозгу. Ова крварења проузрокована тромбоцитопенијом могу да доведу до других обољења и проблема (Lichtenberg D. 2016.). Идиопатско обољење значи да се често у дијагностици не сазна прави узрок његовог настанка. Узроци тромбоцитопеније могу да буду: разни инфективни агенси, вируси, бактерије, паразити, разна патолошка стања јетре, слезине, коштане сржи, неопластични процеси, утицај токсина или аутоимуне болести. У посљедње вријеме узрок настанка идиопатске тромбоцитопеније повезује се са вакцинацијама паса иако је изузетно ријетко. Идиопатска тромбоцитопенија најчешће је аутоимуна болест, крварења која су праћена имунопосредовним уништавањем тромбоцита или је поремећена синтеза тромбоцита у коштаној сржи (Clabough L. D. и сар, 1991, Herrtage M. и сар, 2017).

Код паса идиопатска тромбоцитопенија развија се спонтано или секундарно након заразних или неопластичних болести. Диференцијална дијагноза идиопатске тромбоцитопеније у оба случаја заснива се на искључивању познатих узрока или других болести. Лијечење идиопатске тромбоцитопеније је у првој линији кортикостероидима, преднизолоном и ова метода је општеприхваћена. Међутим, ефекат стероида није предвидив код сваког пса. Дозе преднизолонa значајно варирају између случајева идиопатске тромбо-цитопеније паса гдје се високе дозе генерално користе на почетку терапије. Као и било који други лијек, преднизолон може бити повезан са нежељеним ефектима као што су повећана жеђ, повећан унос воде и мокрење, повећан апетит, слабост тијела али и повраћање и дијареја код пса. Ако су ови нежељени ефекти ријетки и у благом облику дозвољава се лијечење са преднизолоном дуже вријеме.

Приближно две трећине паса постиже потпун или дјелимичан одговор на кортикостериде, док једна трећина нема одговора. У тим ситуацијама мора да се тражи замјенска или алтернативна терапија која се заснива на укључивању трансфузије тромбоцита или апликације интравенозно имуноглобулина или као најрадикалније лијечење је спленектомија. Код паса реакције трансфузије су ријетке након прве трансфузије. Међутим, ако је пас већ примио трансфузију крви, ризик од нежељених реакција се значајно повећава са сваком наредном трансфузијом (Clabough L. D. и сар. 1991).

Слезина је главни центар аутоимуног одговора и њено хируршко одстрањивање из организма пса обољелог од идиопатске тромбоцитопеније једно је од добрих али радикалних рјешења. Операција за уклањање слезине предлаже се у изузетно тешким случајевима идиопатске тромбоцитопеније који нису одговорили на предходно лијечење. Све ове опције лијечења идиопатске тромбоцитопеније бирају се индивидуално од случаја до случаја, од пса до пса, и нема општеприхваћених метода и протокола јер се обољење ријетко јавља 5,2% од свих других крвних болести паса. Стопа морталитета код паса који су обољели од овог обољења је веома широка, узрок томе је недовољно знања и информација о њему. Током посљедњих година наглашава се велика пажња на истраживања у циљу проналажења рјешења за ово обољење из разлога што је патогенеза и очекивана примјењена терапија веома слична и код људи (Spahr E. J. and Rodgers G. 2007).

Након дијагнозе и терапије псу се прекида лијечење, али се болест може вратити послје ремисије. Послје стабилизације са лијечењем, дозе се обично лагано смањују, уз пажљиво праћење вриједности тромбоцита. Током овог прогресивног смањења дозе

постоји ризик од поновне појаве клиничких знакова који могу бити примијећени код око 25% пацијената. У тим случајевима пас се ставља на додатну, дуготрајну, оралну терапију комбинације лијекова, предни-солоним и другим имуносупресивним лијековима, као и обавезним повременим мониторингом крвне слике пса (Paradantonakis N. and McCrae R. K. 2016).

Нажалост, упркос лијечењу велики број паса може угинути или се еутаназира већ на почетку болести или након првог понављања њених знакова, јер клиничка слика буде веома лоша. Ово се углавном примјећује код тешких болести насталих усљед идиопатске тромбоцитопеније повезаних са компликацијама као што су поремећаји коагулације или тешко крварење гастроинтестиналног система. Брза и адекватна терапија и често надгледање током хоспитализације паса повезана су са смањеним ризиком од угинућа код паса са идиопатском тромбоцитопенијом. Један од смијерова будућих лијечења је иницирање пептидних домена на површини мегакариоцита који би активирали рецепторе

за синтезу и повећавали број тромбоцита. Комбинација супстанце која се данас користи за активацију мегакариоцита паса је Eltrombopag који се примјењује орално од 25 до 75 mg/на дан и Romiplostim 1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ једном недељно субкутано. Оваква терапија носи са собом ризик јер пас може да прокрвари и то му угрози живот, а алтернативе у том случају нема, једино трансфузија. Одговор на ову терапију је веома добар и подиже се број тромбоцита са 10 на $150 \times 10^3/\text{mm}^3$. Релапс је смањење поновног броја тромбоцита на ниске вриједности неколико дана након примјењене терапије за њихово подизање. Сматра се да је до релапса дошло ако је број тромбоцита мањи од $150 \times 10^3/\text{mm}^3$. Такође, пас се класификује као да није одговорио на терапију ако му се број тромбоцита није повећао изнад $150 \times 10^3/\text{mm}^3$ након примјене терапије. Romiplostim је лек лиценциран у хуманој медицини и упоредиви производ није доступан у ветеринарској медицини. Због тога се овај лијек не може користити у ветеринарској медицини без рецепта (Kohn V. и сар. 2016).

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

У нашем случају имамо пса расе патуљаста пудла, имена Тиа, чији проблеми су почели са 2,5 године старости. Пас је имао следеће клиничке симптоме: инапетенцу, сомноленцу, летаргију, температуру $38,8^\circ\text{C}$, блиједе слузнице усне дупље са петехијама и промјенама у понашању. Након урађене прве хематолошке анализе крви 12.04.2013. године резултати параметара су указивали на идиопатску тромбоцитопенију.

Не треба заборавити да је могућа заступљеност више узрочника болести у исто вријеме, па је неопходно одредити потпуну терапију. Из ове анализе видимо да су сви хематолошки параметри промијењени, а да

највеће одступање од физиолошких вриједности имају тромбоцити. Одлучили смо да урадимо SNAP 4D брзи тест на четири болести: ерлихија, борелија, анаплазма и срчани црв (диروفиларија), који је дао негативан резултат. Диференцијално дијагностички најчешће се посумња на ерлихиозу, анаплазмозу, бабезиозу. Негативан брзи тест не мора да значи да је пас слободан од болести на које је тестиран. Најпоузданије методе за дијагностику могућих узрочника тромбоцитопеније је PCR, ELISA и IFAT тест. Након урађених анализа крви псу смо одредили терапију.

Контролу и налаз крви урадили смо за два

Параш и сар:

Идиопатска тромбоцитопенија код пса – приказ случаја

дана. Резултати хематолошке анализе су били лоши из чега смо схватили да болест напредује. Одлучили смо се за трансфузију крви од здравог не седираног донатора пса у количини 10 до 15 ml пуне крви / kg тјелесне масе, тек након које је пас био бољи. Захваљујући терапији (доле детаљно описана) пас и данас живи, са смањеним бројем тромбоцита од физиолошких вриједности и дисциплини живљења која падразумијева смањено излагање могућим повредама, правилну исхрану и терапију. Диференцијална дијагноза у нашем случају је веома важна јер пса неоптерећујемо непотребним лијековима.

Дизајн диференцијалне дијагностике идиопатске тромбоцитопеније пса био је следећи:

1. Сумња на бабезиозу: искључена је јер нисмо пронашли узрочника на крвном размазу, није било карактеристичне леукопеније и пратећих клиничких симптома (хемоглобинурије, иктеруса).
2. Сумња на лептоспирозу: због повећане концентрације леукоцита свакако да постоји сумња на лептоспирозу, поготово ако је обољење коинцидентно са другим болестима па је не треба изгубити из вида. У нашем случају на сву срећу бубрези су били у функцији.
3. Сумња на ерлихиозу: ово обољење постаје све присутније код нас, вектори су крпељи а болест има зоонотски карактер. Бактерије из рода *Ehrlichia* су грам негативни аероби, округласти до плеоморфни коки који су облигатно интрацелуларни паразити. Врло су сродне рикетијама, али постоје филогенетске разлике због којих су ближе бактеријама. Због неких карактеристика неке ерлихије су

преименоване у анаплазме па се сад називају *Anaplasma phagocytophilum* и *Anaplasma platys*.

Ове две анаплазме су битне за инфекције код паса и настају прва гранулоците, а друга тромбоците. Изазивају јаке тромбоцитопеније и представљају пријетњу и човјеку. У Европи 1995 године забиљежен је први случај хумане гранулоцитне ерлихиозе (HGE). *Ehrlichia chaffeensis* узрокује хуману моноцитну ерлихиозу (HME). Нису само крпељи вектори за ерлихије, у Јапану је изолована *Ehrlichia sensu* која се унесе конзумирањем свјежег рибљега меса зараженог метацеркаријама. Морале код анаплазме могу се наћи у моноцитима и гранулоцитима само 1 до 5 дана од почетка инфекције, касније не, иако стварају антители која се стварају од 7. до 28. дана од инфекције и дуго се могу детектовати у крви. Ерлихиоза је обољење које не смијемо заборавити када лијечимо тромбоцитопенију. Наш став је да када год посумњамо на идиопатску тромбоцитопенију дамо терапију за ерлихиозу јер је веома опасна и непредвидива.

Клиничка слика указује на пад тромбоцита јер се јављају крварења по слузокожи уста, гингива и десни, крварења из носа крварења у фундусу ока и на крају може имати смртан исход. Брзим тестом се може дијагностиковати (SNAP 4D тест), али његов негативан резултат не значи и одсуство болести. Велики број лијекова: антибиотици, антиинфламаторни лијекови, кардиоваскуларни лијекови и хормони могу да изазову поремећај у стварању тромбоцита или да убрзају њихово разарање.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

У нашем случају до коначне дијагнозе, идиопатске тромбоцитопеније, смо дошли након учесталих хематолошких и

биохемијских анализа крви које су обухватиле велики број параметара као и неколико брзих тестова. Промјене свих

хематолошких параметара од 12. 4. 2013. до 23. 5. 2015. дати су у Табели 1. Након обављеног клиничког прегледа и сумње на болести које су описане у диференцијалној дијагнози одлучили смо да третирамо болести које су у акутној фази проузроковале симптоме тромбоцитопеничне болести. Апликовали смо имидокарб у дози 2 - 4 mg/kg тјелесне масе s.c. први дан након прегледа, доксициклин 10 mg/kg, преднизолон 1mg/kg, витамине АДЗЕ, В комплекс, К и витамин С у прописаним дозама. Урадили смо трансфузију крви. Већ сутрадан пас је био бољег здравственог стања. Доксициклин смо наставили давати у таблетама 20 дана. Након хематолошких контрола и контролних клиничких прегледа коригована је и терапија. Дозе преднизолона су се временом мијењале овисно о здравственом стању пса. Након 14 дана смањили смо дозу преднизолона за 25%, да би је након 30 дана преполовили. Сваки прелазак на нижу дозу је био постепен, до потпуног искључења из терапије и препоруке да се постепено укључује у терапију само по потреби уз редовне контроле. Од исхране смо препоручили гастроинтестиналну лако сварљиву храну.

Неки клиничари сматрају да је корисно урадити и спленектомију јер и слезина има улогу у стварању антитјела против тромбоцита. Ми то нисмо радили, јер смо сматрали да на основу одговора на терапију није било неопходно, нити смо користили друге врсте имunosупресива. У хематолошким анализама (табела 1) јасно видимо да је број ћелија бијеле крвне лозе у почетку болести висок, а како терапија траје њене вриједности се смањују. Најбоље се то уочава на гранулоцитима затим моноцитима па онда и лимфоцитима. Објашњење за ову појаву је хиперреактивност имунолошког система који дјелује на уништавање

тромбоцита. Имуносупресиви који се дају терапијски смањују активност ћелијског и хуморалног имунитета. Вриједности еритроцита у акутној фази су нешто ниже, док се касније стабилизују. Исто се дешава и са вриједностима хемоглобина. Тромбоцити су изразито ниски са пролазним побољшањем након терапије али увијек значајно испод физиолошких вриједности. Промјене вриједности хематолошких параметара наше анализе поклапају се са литературним, гдје код идиопатске тромбоцитопеније паса такође долази до пада вриједности еритроцита, хемоглобина и тромбоцита (Papadantonakis N. and McCrae R. K. 2016).

У овој анализи уочено је да су вриједности МСН и МРV повишене. Од биохемијских параметара, АР је у физиолошким границама, док су АСТ и АЛТ нешто повишене. Не треба заборавити да терапија кортизолом има утицај на вриједности ових ензима. Вриједности креатинина су у физиолошким границама, док је уреа повишена. Билирубин је у појединим анализама био повишен, и то не у периоду акутне фазе када је број еритроцита био нижи, већ доста касније након 3 године терапије. Због тога што је јетра била оптерећена кортизолом. То показују и резултати трансминаза јетре. Глукоза, укупни протеин и гобулини су стабилни, док је холестерол благо повишен. Панкреасна амилаза и GGT су стабилни и говоре о стању панкреаса и јетре. Натријум, калијум, калцијум и фосфор су у границама физиолошких вриједности са мањим повећањем вриједности калцијума. Терапија идиопатске тромбоцитопеније паса кортикостероидима доводи до оптерећења јетре и ремећења вриједности њених параметара (Spahr E. J. and Rodgers G. 2007).

Параш и сар:

Идиопатска тромбоцитопенија код пса – приказ случаја

Табела 1. Табеларни приказ хематолошких параметара пса са идиопатском тромбоцитопенијом у периоду од 12. 4. 2013. до 23. 5. 2015. године.

(Црвена поља су са вредностима изнад референтних вредности и плава испод, зелена поља су референтне вредности)

параметар	12.4. 2013.	13.4. 2013.	14.4. 2013.	15.4. 2013.	16.4. 2013.	3.5. 2013.	13.9. 2013.	11.10. 2013.	16.10. 2013.	21.10. 2013.	8.1. 2014.	22.4. 2014.	19.7. 2014.	30.8. 2014.	9.1. 2015.	23.5. 2015.	рефер. вредн.
WBC 10 ⁹ /mm ³	17.3	21.3	27.0	23.3	30.1	13.1	17.4	11.5	18.6	15.88	9.1	12.45	16.76	14.61	11.6	16.5	6-12
RBC 10 ⁹ /mm ³	5.22	4.58	4.73	4.27	4.43	6,2	5.89	5.98	5.56	6.39	8.30	7.48	6.27	6.87	7.86	5.68	5.4-8.5
HGB g/dl	12.1	11.3	11.4	9.9	15.5	18.9	16.0	14.7	14.1	15.7	20.1	18.3	14.2	16.8	17.4	13.1	13-20
HCT %	37.2	34.9	36.1	32.8	32.4	45.1	43.7	44.1	38.4	44.8	55.4	52.9	45.2	47.4	53.7	40.4	37-57
PLT 10 ⁹ /mm ³	0	0	10	0	10	30	39	48	10	12	56	152	30	15	4	15	200-460
MCV µm ³	71	76	76	77	73.3	72.2	74	74	69.2	70.0	66.7	70.7	72.1	68.7	68.3	71.2	64-77
MCH pg	23.2	24.6	24.0	23.3	24.4	30.4	27.2	24.6	25.4	24.6	24.2	24.4	22.7	24.4	22.1	23.0	17-23
MCHC g/dl	32.5	32.2	31.5	30.3	33.3	41.9	36.7	33.3	36.8	35.1	36.3	36.0	31.5	35.6	32.4	32.4	31-36
RDW %	14.2	13.8	14.1	14			13.9	13.7	14.0	13.8	14.7	15.0	14.7	15.1	13.6	13.8	14-17
MPV µm ³	8.7	7	6.1	7.4			8.4	8.0	17.9	20.9	14.1	12.1	21.2	8.6	36.0	30.5	6.7-11.1
LYM %	21.7	11.7	12.0	20.3	17.0	15.4	14.1	16.1	19.2	18.7	26.8	23.5	24.3	19.3	15.6	13.20	12-30
MON %	8.9	4.5	3.0	8.0	6.0	2.0	2.9	5.7	5.5	5.3	7.5	6.1	4.3	6.2	6.9	5.3	3-14
GRA %	69.4	83.8	85.0	71.7	77.0	82.6	83.0	78.9	70.1	70.40	59.70	66.0	65.0	63.8	72.6	72.60	60-80
BAZ %					0	0			3.6	0.4	1.0	0.2	0.3	0.4	0.8	0.13	0-2.5
EOS %			5.5		0	0.1			0.4	4.8	4.1	3.6	5.2	5.6	3.4	7.4	2-10
LIM 10 ³ /mm ³	3.7	2.4	3.2	4.7			2.4	1.8	3.6	2.97	2.44	2.92	4.07	2.82	1.81	2.12	1-3.6
MON 10 ³ /mm ³	1.5	0.9	0.8	1.8			0.5	0.6	1.2	0.84	0.68	0.76	0.72	0.90	0.81	0.84	0-0.5
GRA 10 ³ /mm ³	12.1	18.0	23.0	16.8			14.5	9.1	13.2	11.18	5.43	8.22	10.89	9.99	8.46	11.65	3-10
ALP U/l	20				33	349			26.1			10.6	7.8	116.6	21.0	19.4	10-100
AST U/l	109				46.6	73			23.8			32.0	28.2	57.7	37.5	37.0	<19
ALT U/l	45.2				42.1	199			82.2			57.2	58.4	65.8	72.5	86.7	<39
UREA mmol/l	4.21				14.2	9.4		13.6	15.8			11.6	13.8	11.1	24.5	18.2	<9
KREAT µmol/l					73	86		91	77.5			97.5	93.9	93.7	105.9	141.5	0-100
ALBUM g/l					38.6				32.0			35.0	34.0	31.0	30.0	33.0	25-44

BILIRU μmol/l					3.2					23.3			6.8	3.7	7.6	10.7	44.9	1.7-10
GLOB g/l										37			34	33	41	40	42	21-37
PROT g/l					62	66				69			69	67	72	70	75	60-82
GLUK mmol/l					3.9	5.8				5.3			4.8	4.9	5.4	5.7	3.7	3-6
Na mmol/l					147								142	139	141			135-148
K mmol/l					3.97								3.91	4.41	4.22			3.5-5.3
Ca mmol/l					2.67					1.9			2.5	3.1	3.0	3.0	2.7	1.9-2.6
P mmol/l										1.6			1.2	1.4	1.7	1.3	2.1	0.9-2.0
HOLES mg/dl										269.9			337.0	259.9	255.4	268.5	248.0	120-253
AMILA U/l					950					979			993	1152	1449	1497	1036	280-1420
GGT U/l							5	5										<20

ЗАКЉУЧЦИ

Клиничким прегледом често нисмо у могућности да дођемо до коначне дијагнозе. Зато нам је неопходна лабораториска, имидинг, или дијагностика брзим тестовима па и много сложенији системи за изолацију узročника који некад немају оправдање због цијене и студије изводљивости. Искуством, пажљивим посматрањем симптома,

елиминацијом других узročника болести и правилним одабиром терапије имали смо успјеха у лијечењу идиопатске тромбоцитопеније код паса. Овај рад је допринос колегама ветеринарима да са што више сигурности и информација приступе дијагностици и лијечењу идиопатских тромбоцитопенија код паса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kohn B., Bal G., Chirek A., Rehbein S., Salama A. (2016): Treatment of 5 dogs with immune-mediated thrombocytopenia using Romiplostim. BMC VetRes; 12:96.
2. Lichtenberg D. (2016): Immune-Mediated Thrombocytopenia: A Frustrating Disease. Pet Health Network.
3. Herrtage M., Warland J., Kent A., Bazelle J. (2017): Immune-Mediated Thrombocytopenia (ITP) in Dogs. Pet Health Network.
4. Curtis B. R., Kaliszewski J., Marques B. M., Saif W. M., Nebelle L., Blank J., McFarland J., Aster H. R. (2006): Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. American Journal of Hematology. Vol. 81(3):199-201.
5. Clabough L. D., Gebhard D., Flaherty M. T., Whetter L. E. (1991): Immune-mediated thrombocytopenia in horses infected with equine infectious anemia virus. Journal of Virology. Vol. 65(11): 6242-6251.
6. Spahr E. J. and Rodgers G. (2007): treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion. American Journal of Hematology. Vol. 83(2):122-125.
7. Papadantonakis N. and McCrae R. K. (2016): Immune-mediated Thrombocytopenia. Nonmalignant Hematology. Springer. Vol 14(2):209-220.

Рад примљен: 16.12.2018.

Рад прихваћен: 18.03.2019.