

Wrodzony brak pęcherzyka żółciowego u psów

Olga Gójska-Zygner¹, Marek Galanty², Beata Degórska², Jan Frymus², Magdalena Ziółek³, Joanna Gajger¹, Anna Andrzejewska-Siwak¹

z Labros – Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie¹, Zakładu Chirurgii Małych Zwierząt i Anestezjologii Katedry Chorób Małych Zwierząt i Kliniki Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW² oraz Lecznicy Weterynaryjnej Teodor w Warszawie³

Gallbladder agenesis in the dog

Gójska-Zygner O.¹, Galanty M.², Degórska B.², Frymus J.², Ziółek M.³, Gajger J.¹, Andrzejewska-Siwak A.¹, Labros-Specialized Veterinary Surgery in Warsaw¹, Division of Small Animals Surgery and Anesthesiology, Department Small Animals with Clinic, Institute of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW², Veterinary Surgery Teodor in Warsaw³

Gallbladder agenesis is an extremely rare, developmental disorder observed in humans and dogs. It seems probable that the disease may lead to cholestasis in affected dogs. In this review article, the authors proposed pathogenesis of liver changes in dogs with gallbladder agenesis and discussed the therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA), a secondary bile acid, used in treatment or prevention of the liver and bile tract diseases.

Keywords: bile acids, cholestasis, dog, gallbladder agenesis, ursodeoxycholic acid.

Wrodzony brak pęcherzyka żółciowego jest niezwykle rzadkim zaburzeniem rozwojowym stwierdzanym zarówno u psów, jak i u ludzi. Jego przyczyna nie jest do końca poznana. Najprawdopodobniej zaburzenie to jest defektem embriologicznym mającym związek z upośledzeniem rozwoju związków wątroby i pęcherzyka żółciowego lub też wakuolizacji pęcherzyka żółciowego. U ludzi wrodzony brak pęcherzyka żółciowego może mieć charakter rodzinny, co wskazuje na genetyczne podłoże tego zaburzenia (1, 2, 3). Do roku 2010 na świecie opisano jedynie trzy przypadki wrodzonego braku pęcherzyka żółciowego u psów (4, 5, 6). W 2018 r. ukazała się praca, w której opisano 12 przypadków braku pęcherzyka żółciowego oraz 5 przypadków niedorozwoju pęcherzyka żółciowego u psów w Japonii. Przypadki te stwierdzone były w okresie od 2006 do 2016 r. (3). Kolejne dwa przypadki zdiagnozowano w Europie w 2019 r. (7, 8). Ostatni opis przypadku wrodzonego braku pęcherzyka żółciowego stwierdzony został w Polsce i opisany przez niektórych autorów niniejszego artykułu. Praca ta ukazała się w 2021 r. (9). W sumie dotychczas na świecie opisanych zostało zaledwie 18 przypadków psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego oraz pięć przypadków psów z niedorozwojem pęcherzyka żółciowego, a większość z nich dotyczyła psów ras małych bądź miniaturowych.

Kwasy żółciowe

U ssaków posiadających pęcherzyk żółciowy gromadzona jest w nim powstająca w wątrobie żółć.

W jej skład wchodzi m.in. kwasy żółciowe, bilirubina, cholesterol, woda i elektrolity. Uwalniana do dwunastnicy żółć odgrywa istotną rolę w trawieniu i wchłanianiu tłuszczów (10). Mają w tym swój udział obecne w żółci steroidowe kwasy żółciowe pełniące w tym przypadku rolę detergentów. Pierwotne kwasy żółciowe (kwas cholowy i kwas chenodeoksycholowy) powstają w wątrobie z cholesterolu, a następnie po związaniu z aminokwasami glicyną lub tauryną (co zwiększa ich rozpuszczalność w wodzie) tworzą kwasy glikocholowy i glikochenodeoksycholowy lub taurocholowy i taurochenodeoksycholowy (11, 12, 13, 14).

Wydzielanie żółci regulowane jest przez peptydowy hormon sekretynę wydzielaną przez komórki-S dwunastnicy. Z kolei skurcz i opróżnienie pęcherzyka żółciowego prowadzące do uwalniania żółci do dwunastnicy indukowane jest spożyciem posiłku. Obecne w dwunastnicy enteroendokryne komórki-I po spożyciu posiłku wydzielają peptydowy hormon cholecystokininę należącą wraz z sekretyną i gastryną do klasycznej grupy hormonów jelitowych. Cholecystokinina, działając poprzez receptor CCK₁ (CCK-A), stymuluje skurcz pęcherzyka żółciowego oraz wydzielanie enzymów trzustkowych (15, 16).

Pęcherzyk żółciowy w sposób mechaniczny bierze udział w regulowaniu jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych, dzięki właściwościom sekrecyjno-absorpcyjnym reguluje skład żółci, a wydzielane przez śluzówkę pęcherzyka żółciowego mucyny działają ochronnie na komórki nabłonkowe. U ludzi po chirurgicznym usunięciu pęcherzyka żółciowego wzrasta ryzyko niealkoholowego stłuszczenia wątroby, marskości oraz nowotworzenia w jelicie cienkim (17).

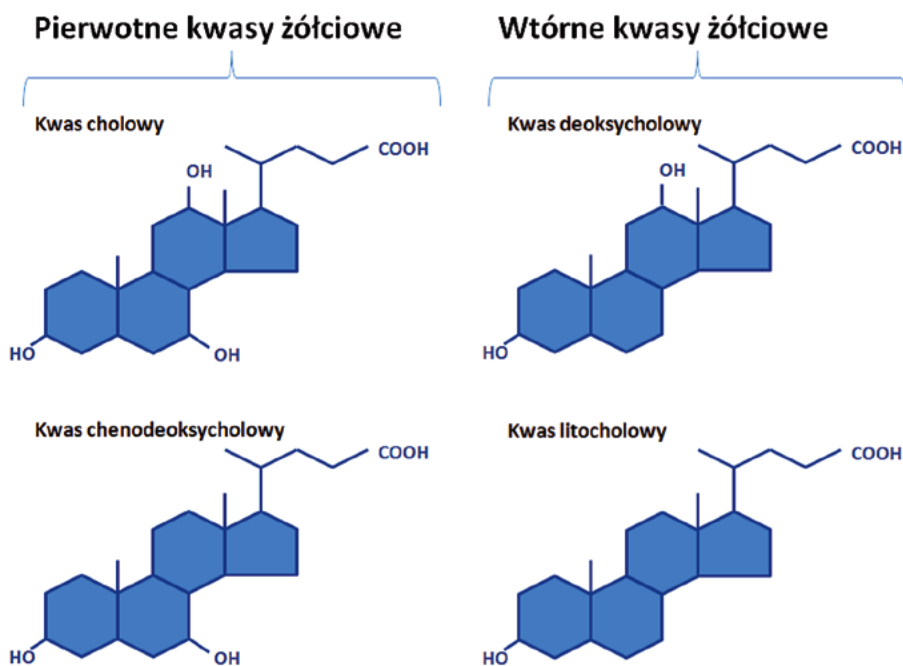
Uwalniane wraz z żółcią do dwunastnicy kwasy żółciowe w większości wchłaniane są w jelicie cienkim, jednak część z nich dociera również do dalszych części jelit, gdzie przetwarzane są przez bakterie jelitowe, co prowadzi do powstawania wtórnych kwasów żółciowych o zwiększonej hydrofobowości na skutek obniżenia grup hydroksylowych (kwas deoksycholowy i litocholowy), które również ulegają wchłanianiu jelitowemu (ryc. 1). Wchłaniane kwasy żółciowe trafiają wraz z krwią do wątroby, gdzie ponownie wydzielane są z żółcią, co określane jest jako wspomniane już krążenie jelitowo-wątrobowe. Część niewchłoniętych wtórnych kwasów żółciowych może ulegać dalszym przemianom bakteryjnym prowadzącym do powstawania trzeciorzędowych kwasów żółciowych, jak np. kwasu ursodeoksycholowego będącego 7β-epimerem kwasu chenodeoksycholowego (11, 13, 14, 18).

Receptory komórkowe dla kwasów żółciowych

Oprócz udziału w trawieniu tłuszczów, jak również wpływu na mikrobiotę jelitową, wydzielanie jelitowe czy metabolizm lipidów, cholesterolu i bilirubiny, kwasy żółciowe we krwi pełnią również rolę hormonów steroidowych wiążących się z receptorami błonowymi (TGR5, S1PR2, muskarynowe) oraz podobnie jak inne steroidy z receptorami jądrowymi (FXR, VDR, SXR/PXR). Farnesoidowy receptor X (FXR) odgrywa rolę w regulacji syntezy kwasów żółciowych na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego oraz ma swój udział w utrzymywaniu homeostazy glukozy i lipidów poprzez redukcję glukoneogenezy, hamowanie glikolizy, indukcję syntezy glikogenu i hamowanie syntezy triglicerydów. Receptor ulega ekspresji w wątrobie i jelitach (11, 12, 16, 19, 20, 21). Receptor witaminy D (VDR) pełni funkcję receptora regulującego wiele fizjologicznych funkcji organizmu, wpływając na ekspresję ponad 900 genów (22). LiganDEM dla VDR jest hormonalnie aktywna witamina D₃ (1,25(OH)₂D₃). W jelicie oraz wątrobie z receptorem VDR wiąże się również hydrofobowy kwas litocholowy, uznawany za hepatotoksyczny wtórny kwas żółciowy o potencjale enterokancerogennym. Aktywacja receptora VDR przez kwas litocholowy hamuje syntezę kwasów żółciowych w wątrobie, chroniąc w ten sposób hepatocyty przed ich uszkodzeniem (23, 24). Receptor dla steroidów i ksenobiotyków (SXR) oraz występujący u gryzoni jego homolog receptor pregnanu X (PXR) są receptorami obecnymi w wątrobie i również ulegają aktywacji pod wpływem działania kwasu litocholowego. Aktywacja tych receptorów jądrowych aktywuje enzymy z nadrodziny enzymów cytochromu P450 (podrodzina CYP3A), które odgrywają rolę w hydroksylacji kwasów żółciowych, chroniąc w ten sposób wątrobę przed cholestazą i hepatotoksycznym działaniem hydrofobowych kwasów żółciowych (12, 25). Omawiając jądrowe receptory dla kwasów żółciowych, warto również wspomnieć

o konstytutywnym receptorze dla androstanu (CAR), który może być aktywowany przez bilirubinę (jednak nie przez kwasy żółciowe), a aktywacja tego receptora zwiększa wydzielanie kwasów żółciowych do żółci, nawet pomimo obniżenia ich stężenia w wątrobie, chroniąc w ten sposób hepatocyty przed toksycznym działaniem kwasów żółciowych. Receptor ten ulega ekspresji głównie w wątrobie, jak również w nerkach i w jelicie, a jego rolą jest udział w koordynacji przemian ksenobiotyków (12, 26, 27, 28).

Jak wcześniej wspomniano, kwasy żółciowe reagować mogą nie tylko z receptorami jądrowymi, ale również są ligandami dla receptorów błon komórkowych. Sprzężony z białkiem G receptor Takeda 5 (TGR5) wykazuje znaczną ekspresję w błonach komórkowych jelita krętego i okrężnicy, natomiast jego ekspresja w wątrobie jest bardzo niska. Receptor obecny jest w wątrobie w komórkach śródbłonna zatok oraz komórkach Browicza-Kupffera. Początkowo sądzono, że TGR5 nie występuje w hepatocytach, jednakże niedawno wykryto ten receptor w hepatocytach myszy. Receptor wykazuje natomiast bardzo wysoką ekspresję w komórkach nabłonkowych pęcherzyka żółciowego. Ponadto, wykrywano go w brunatnej tkance tłuszczowej, trzustce, nerkach, płucach, śledzionie (monocyty, makrofagi) czy ośrodkowym układzie nerwowym. Receptor TGR5 aktywowany może być zarówno przez kwasy żółciowe wolne, jak i związane, a jego najsilniejszymi agonistami są kwasy, takie jak kwas taurolitocholowy, litocholowy, deoksycholowy oraz chenodeoksycholowy (12, 29, 30, 31, 32). Aktywacja receptora TGR5 stymuluje wypełnianie żółcią pęcherzyka żółciowego oraz reguluje metabolizm kwasów żółciowych, chroniąc wątrobę przed nadmiernym gromadzeniem hepatotoksycznych hydrofobowych kwasów żółciowych (12). Péan i wsp. (33) wykazali u myszy ochronny wpływ tego receptora przed przeładowaniem wątroby kwasami żółciowymi po częściowej hepatektomii, polegający na obniżeniu ilości hydrofobowych kwasów żółciowych,



Ryc. 1. Pierwotne i wtórne niezwiązane kwasy żółciowe (13, 14)

obniżeniu produkcji cytokin prozapalnych i poprawie przepływu żółci. Receptor TGR5 odgrywa również rolę ochronną przed otyłością, jego aktywacja w brunatnej tkance tłuszczowej stymuluje enzymatyczne przekształcenie tyroksyny do aktywnego biologicznie hormonu tarczycy – trijodotyroniny. Aktywacja TGR5 w jelitach aktywuje hormon jelitowy glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) stymulujący wydzielanie insuliny, a także obniża insulinoporność, natomiast jego aktywacja w makrofagach i monocytach obniża produkcję cytokin prozapalnych. Wykazano również, że pobudzenie receptora TGR5 w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje świąd w przebiegu cholestazy (12, 34).

Spośród znanych błonowych receptorów sfingozyno-1-fosforanu, aktywnego w wielu reakcjach organizmu sfingolipidu, receptor sfingozyno-1-fosforanu 2 (S1PR2) może być aktywowany przez kwasy żółciowe (12, 35). Receptor S1PR2, podobnie jak TGR5, również jest receptorem błonowym sprzężonym z różnymi białkami G, które mogą aktywować różne procesy biologiczne. Receptor ten ulega ekspresji w wątrobie, nerkach, mózgu, mięśniu sercowym, płucach, śledzionie oraz mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Związane z glicyną lub tauryną kwasy żółciowe, takie jak kwas taurocholowy, taurodeoksycholowy, tauroursodeoksycholowy, glikocholowy i glikodeoksycholowy aktywują swoiście S1PR2. Aktywowany przez te kwasy receptor sfingozyno-1-fosforanu w wątrobie bierze udział w regulacji wątrobowego metabolizmu glukozy i lipidów, aktywując enzym syntazę glikogenu. Wykazano również, że u myszy ze znokautowanym genem dla tego receptora szybko rozwija się stłuszczenie wątroby. Ponadto, receptor ten odgrywa rolę w gojeniu się ran, hamuje migrację makrofagów do ognisk zapalenia, jest niezbędny w degradacji komórek tucznych, bierze udział w regeneracji mięśni, rozwoju naczyń krwionośnych, proliferacji komórek oraz przerzutach nowotworowych (12, 36, 37).

Ostatnią grupą omawianych w tej pracy receptorów błonowych są receptory muskarynowe występujące w komórkach różnych tkanek. Różne podtypy tych receptorów stwierdzano w mięśniu sercowym, ośrodkowym układzie nerwowym, macicy, płucach, mięśniach gładkich oraz komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego. W zależności od podtypu receptora oraz tkanki, w której jest zlokalizowany, występują różne efekty jego aktywacji (38). Przykładowo aktywacja receptora M3 w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych stymuluje uwalnianie tlenu azotu prowadzącego do rozluźnienia mięśni gładkich naczyń, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych, co może być wyjaśnieniem dla występującej w zaawansowanym stadium chorób wątroby nadprodukcji tlenu azotu i rozszerzenia tętnic obwodowych (38, 39). Z kolei aktywacja receptorów muskarynowych w żołądku stymuluje wydzielanie pepsynogenu przez komórki główne żołądka, przy czym spośród kwasów żółciowych jedynie kwas taurolitocholowy powoduje wzrost wydzielania pepsynogenu. Wykazano również, że aktywacja receptora M3 w komórkach nabłonkowych okrężnicy stymuluje ich proliferację i może mieć udział w rozwoju nowotworzenia (38, 40).

Zmiany w wątrobie przy wrodzonym braku pęcherzyka żółciowego

Jak wspomniano we wstępie, wrodzony brak pęcherzyka żółciowego stwierdzany jest niezmiernie rzadko. Tak mała liczba przypadków sprawia, że poznany dotychczas obraz zmian występujących w wątrobie przy tym defekcie rozwojowym może być niepełny. W pierwszych opisanych u psów przypadkach stwierdzano zwłóknienia w przestrzeni bramno-żółciowej z rozrostem kanalików żółciowych, natomiast hepatocyty były niezmienione (4, 6). U psów w Japonii również stwierdzano zwłóknienia przestrzeni bramno-żółciowej. Zmiany te stwierdzono jednak jedynie u 6 z 17 psów z brakiem lub niedorozwojem pęcherzyka żółciowego. Ponadto, u jednego psa stwierdzono naciek limfocytów i komórek plazmatycznych w przestrzeni bramno-żółciowej, a u dwóch psów zanik hepatocytów. Natomiast najczęstszą zmianą u psów w Japonii było zwężenie żyły w przestrzeni bramno-żółciowej (3). Należy również podkreślić, że w niektórych przypadkach nie stwierdzano żadnych zmian w badaniu histopatologicznym wątroby (3, 7). U psa z Polski stwierdzono rozsiane umiarkowane zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów oraz nagromadzenie w nich glikogenu (9). Co ciekawe, w większości przypadków ludzi z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego nie obserwowano żadnych zmian w wątrobie, zdarzały się tylko pojedyncze przypadki zwłóknienia wątroby, raka wątroby lub przewodu wątrobowo-trzustkowego, zapalenie przewodów żółciowych czy kamicy przewodu żółciowego wspólnego u osób z tym defektem rozwojowym (1, 41, 42).

Mechanizm zmian zwyrodnieniowych w wątrobie psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego nie jest znany. Najprawdopodobniej ma związek z cholestazą oraz uszkodzającym działaniem gromadzących się w wątrobie hydrofobowych kwasów żółciowych. Jak wcześniej wspomniano, sprzężony z białkiem G błonowy receptor TGR5 wykazuje m.in. bardzo wysoką ekspresję w komórkach nabłonkowych pęcherzyka żółciowego (31). Stymuluje wypełnianie żółcią pęcherzyka żółciowego oraz reguluje metabolizm kwasów żółciowych, chroniąc wątrobę przed nadmiernym gromadzeniem hepatotoksycznych hydrofobowych kwasów żółciowych (12, 31). Receptor obecny jest również w innych wspomnianych wcześniej komórkach wątroby i innych narządach. Nie można jednak wykluczyć, że brak pęcherzyka żółciowego (a zatem i obecnych w nim receptorów) może być jednym z czynników wpływających na zmniejszenie uwalniania żółci z wątroby, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju cholestazy. Zastój żółci w przewodach żółciowych może przyczyniać się do uszkodzenia błon komórkowych cholangiocytych (komórek nabłonkowych dróg żółciowych) przez bezpośrednie cytotoksyczne działanie kwasów żółciowych, co z kolei związane jest z uwalnianiem przez nie cytokin prozapalnych (43). Ochronne działanie receptorów jądrowych dla kwasów żółciowych (FXR, VDR, SXR/PXR), które, jak wcześniej wspomniano, ograniczają syntezę tych kwasów lub prowadzą do ich

hydroksylacji (ułatwiając w ten sposób wydalanie ich przez nerki), wydaje się niewystarczające, przynajmniej w przypadkach objawowych (26, 44). Wysokie stężenie kwasów żółciowych w hepatocytach może powodować uszkodzenie błon komórkowych, apoptozę lub martwicę hepatocytów, a z kolei uszkodzenie wątroby powoduje upośledzenie wydzielania żółci i wzrost koncentracji kwasów żółciowych w hepatocytach (43). Obserwowane u psa z Polski zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie przypuszczalnie mogły być spowodowane szkodliwym działaniem hydrofobowych kwasów żółciowych aktywujących komórki Browicza-Kupffera oraz stymulujących wydzielanie cytokin prozapalnych (9). Ponadto, hydrofobowe kwasy żółciowe indukować mogą peroksydację lipidów, czego konsekwencją jest uszkodzenie, apoptoza i martwica hepatocytów, a w dalszej perspektywie również zwłóknienie i marskość wątroby (26, 45, 46, 47). Nadmierne gromadzenie w hepatocytach glikogenu wykryte u psa z Polski prawdopodobnie związane jest aktywacją receptora jądrowego FXR indukującego syntezę glikogenu oraz błonowego receptora S1PR2 aktywującego enzym syntazę glikogenu, o czym już wcześniej wspomniano (9, 12). Nie można wykluczyć, że za zmiany w wątrobie psów z brakiem pęcherzyka żółciowego odpowiadać mogą również inne mechanizmy, jednak obecnie ze względu na bardzo małą liczbę opisanych przypadków trudno określić, jakie to mogą być mechanizmy oraz jakie jeszcze zmiany patologiczne mogą rozwijać się w wątrobie psów z tym defektem rozwojowym.

Objawy kliniczne

Nie we wszystkich opisanych u psów przypadkach braku pęcherzyka żółciowego stwierdzano występowanie objawów klinicznych. U ośmiu spośród siedemnastu psów z Japonii (dwanaście przypadków braku pęcherzyka żółciowego i pięć przypadków niedorozwoju pęcherzyka żółciowego) nie występowały żadne objawy kliniczne, a defekt został wykryty przypadkowo (3). Również u ludzi z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego wiele przypadków pozostaje asymptomatycznych. Szacuje się, że objawy występują jedynie u ok. 25% osób z tym zaburzeniem rozwojowym (48).

Większość psów z rozpoznaniem brakiem pęcherzyka żółciowego należy do psów ras małych lub miniaturowych. Niemal połowa (11 psów spośród wszystkich 23 psów z brakiem lub niedorozwojem pęcherzyka żółciowego) należała do rasy chihuahua. Większość z pozostałych 12 psów (10 osobników) również należała do różnych psów ras małych lub miniaturowych. Tylko w dwóch przypadkach na świecie zaburzenie to rozpoznano u psów innych ras niż rasy małe lub miniaturowe (owczarek niemiecki i bulterier). Warto również zwrócić uwagę na fakt, że tylko jeden przypadek (w Japonii) dotyczył psa mieszańca. Mediana masy ciała u 17 psów w Japonii wynosiła 3,3 kg. W większości przypadków rozpoznanie stawiano u psów w młodym wieku. Mediana wieku dla psów w Japonii wynosiła rok i dziewięć miesięcy. A zaburzenie to stwierdzano częściej u samic, podobnie jak w przypadku ludzi

wrodzony brak pęcherzyka żółciowego stwierdzano częściej u kobiet (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 49).

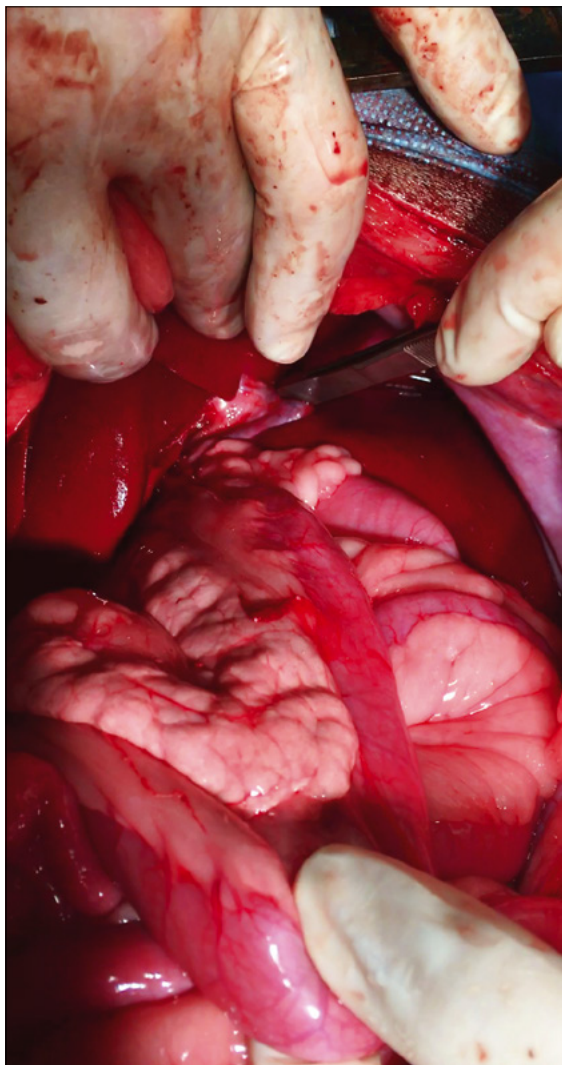
Dotychczas u psów z brakiem pęcherzyka żółciowego obserwowano objawy, takie jak: wymioty bądź odruch wymiotny, biegunka, brak apetytu lub jego osłabienie oraz apatia. Wymioty należały do najczęstszych objawów, choć opisywano je jako sporadyczne. Biegunka miała charakter tłuszczowy, a kał był barwy żółtej lub zielono-szarej, stwierdzana jednak była rzadziej i dotyczyła pojedynczych przypadków psów. W dwóch przypadkach wykryto również wodobrzusze, a u jednego psa występowały drgawki. U jednego psa występował również świąd przypisany pierwotnie reakcji alergicznej, choć nie można wykluczyć, że w wystąpieniu tego objawu miała również udział cholestaza prowadząca do aktywacji przez kwasy żółciowe błonowych receptorów TGR5 w ośrodkowym układzie nerwowym, o czym wspomniano już w części artykułu poświęconej receptorom dla kwasów żółciowych (3, 4, 6, 8, 9, 12, 34).

Badania dodatkowe

W biochemicznych badaniach surowicy stwierdzano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST, ALP, GGT), z czego najczęściej podwyższona była aktywność transaminazy alaninowej oraz gamma-glutamylotransferazy. Co ciekawe, nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny stwierdzono tylko u jednego psa, choć wzrost tego parametru obserwowano również u ludzi z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego (3, 4, 5, 6, 8, 9, 42). Warto również zwrócić uwagę na fakt, że nie we wszystkich przypadkach wykrywano wzrost stężenia kwasów żółciowych, zarówno przed posiłkiem, jak i po nim (3, 6, 9). Z pozostałych zmian, jakie obserwowano w pojedynczych przypadkach, warto wymienić obniżenie stężenia mocznika, nieznaczne obniżenie stężenia albumin i wzrost stężenia cholesterolu (3, 4). Wzrost poziomu amoniaku stwierdzono tylko u jednego psa i tylko przed posiłkiem (6).

W badaniach morfologicznych krwi u części psów wykryto nieznaczną małopłytkowość. Ponadto, u niektórych psów występowało wydłużenie czasu protrombinowego oraz u jednego psa stwierdzono wzrost stężenia fibrynogenu (3). W przypadku psa z Polski nie stwierdzono zmian w morfologii krwi, jednakże w przebiegu kastracji sukki przeprowadzonej po 17 miesiącach od rozpoznania i ukierunkowanego leczenia wystąpiło bardzo silne krwawienie, które mogło być związane z zaburzeniami krzepnięcia na skutek nieprawidłowo funkcjonującej wątroby (9).

W badaniach ultrasonograficznych jamy brzusznej części psów nie stwierdzano żadnych anomalii w strukturze miększu wątroby. Zdarzało się również, że pęcherzyk żółciowy opisywany był jako niezmierny i niepowiększony. Związane to było z częściowym przejęciem roli pęcherzyka żółciowego przez poszerzony przewód żółciowy wspólny, który w obrazie ultrasonograficznym był mylnie interpretowany jako pęcherzyk żółciowy. Podobne zmiany i błędną interpretację obrazu ultrasonograficznego przewodu



Ryc. 2. Brak pęcherzyka żółciowego stwierdzony u psa podczas laparotomii diagnostycznej

żółciowego wspólnego opisywano również u ludzi z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego (3, 4, 6, 7, 9, 48). U części psów stwierdzano natomiast zmiany w strukturze mięszu narządu. Na ogół miąższ wątroby miał strukturę niejednorodną hiperechogenną, choć u dwóch psów z Japonii opisano strukturę wątroby jako rozsianą hipoechogenną (3, 9).

Rozpoznanie

Rozpoznanie wrodzonego braku pęcherzyka żółciowego może być trudne. Występujące przewlekłe objawy kliniczne są nieswoiste, mogą być słabo wyrażone, a w badaniach biochemicznych surowicy może być podwyższona aktywność jedynie transaminazy alaninowej. W diagnostyce użyteczne jest również oznaczenie stężenia kwasów żółciowych, choć nie we wszystkich przypadkach stwierdzano wzrost ich stężenia. Dodatkowym utrudnieniem może być mylna interpretacja poszerzonego przewodu żółciowego wspólnego, jako pęcherzyka żółciowego w badaniu ultrasonograficznym wątroby. Przy podejrzeniu wrodzonego braku pęcherzyka żółciowego warto uwzględnić wiek i rasę psa, gdyż – jak wcześniej wspomniano – defekt ten występuje głównie u psów ras

małych i miniaturowych i na ogół ujawnia się w młodym wieku zwierzęcia (3, 5, 9).

Rozpoznanie może być postawione w oparciu o wynik laparotomii diagnostycznej, w której nie zostanie uwidoczniiony pęcherzyk żółciowy (ryc. 2). Diagnostyka może być postawiona również w oparciu o badanie cholangiograficzne przy użyciu RTG, tomografu komputerowego lub rezonansu magnetycznego, jednakże dostęp do dwóch ostatnich technik diagnostycznych w przypadku wielu praktyk klinicznych w Polsce jest obecnie ograniczony. Problemem może być jednak również sposób podawania jodowego środka kontrastującego do dróg żółciowych (dożylny lub za pomocą endoskopu – tzw. endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna), a także powikłania po jego zastosowaniu związane z reakcjami alergicznymi na środek kontrastujący oraz samą inwazyjnością procedury w przypadku cholangiopankreatografii wstecznej, takimi jak zapalenie i perforacje dróg żółciowych, krwotoki, ostre zapalenie trzustki, a nawet posocznica. Środek kontrastujący może być również podawany doustnie lub śródoperacyjnie do przewodu żółciowego. Obecnie zarówno badanie metodą rezonansu magnetycznego, jak i tomografii komputerowej zalecane jest jako metoda diagnostyczna u ludzi z podejrzeniem wrodzonego braku pęcherzyka żółciowego (3, 8, 9, 49, 50).

Leczenie

Ze względu na niewielką liczbę opisanych przypadków psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego i towarzyszącym temu zmianom w wątrobie nie został opracowany protokół leczenia. Poniżej przedstawiono w skrócie stosowane przez autorów niniejszego artykułu postępowanie terapeutyczne.

Celem leczenia psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego jest nie tylko ustąpienie objawów klinicznych, ale również ograniczenie szkodliwych skutków cholestazy spowodowanych nagromadzeniem w wątrobie hydrofobowych kwasów żółciowych. Podstawowym lekiem poprawiającym przepływ żółci jest hydrofilowy kwas ursodeoksycholowy. Działanie tego kwasu nie jest do końca poznane. Lek ten ogranicza bądź spowalnia rozwój zwłóknienia i marskości wątroby na skutek cholestazy, choć u niektórych osób nie daje spodziewanych efektów terapeutycznych (51). Kwas ursodeoksycholowy po związaniu z tauryną jest ligandem dla receptora sfinfgozyny-1-fosforanu S1PR2 chroniąc wątrobę przed jej stłuszczeniem (12). Wykazano jednak, że przyspieszenie jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych u myszy odbywa się poprzez hamowanie sygnału z jelitowego receptora FXR (52). Niezależnie od pewnych kontrowersji dotyczących kwasu ursodeoksycholowego jego stosowanie w przypadku cholestazy jest powszechne, gdyż lek ten hamuje apoptozę hepatocytów, chroni komórki wątroby przed stresem oksydacyjnym, obniża wydzielanie cytokin prozapalnych, a stymulując przepływ żółci, chroni wątrobę przed kumulacją hydrofobowych toksycznych kwasów żółciowych (53). Kwas ursodeoksycholowy stosowany jest u psów w dawce 2,5–7,5 mg/kg *p.o.* dwa

razy dziennie (54). Wspomagająco w leczeniu stosowana może być sylimaryna (mieszanka flawonoidów i polifenoli o działaniu antyoksydacyjnym i osłonowym na wątrobę). Ponadto, w diecie chorego psa należy ograniczyć tłuszcze i białka, a posiłki w małych ilościach powinny być podawane często (4, 9). Na początku terapii, szczególnie w przypadku wymiotów, w leczeniu stosowane są również leki przeciwwymiotne oraz płyny podawane pozajelitowo (9). W opisanym przypadku psa z Polski, jak już wcześniej wspomniano, przed diagnostyką i leczeniem zmian w wątrobie u psa rozpoznano wcześniej alergię. W trakcie leczenia psa sporadycznie występował u niego świąd, który mógł być spowodowany reakcją alergiczną na składniki leków z kwasem ursodeoksycholowym. Nie można jednak wykluczyć, że w rozwoju świądu u tego psa uczestniczyły również receptory TGR5 w ośrodkowym układzie nerwowym. W przypadku świądu zmieniano preparat z kwasem ursodeoksycholowym na inny z tą samą substancją czynną. U psa stosowano również jednorazowo deksametazon (9). Należy jednak podkreślić, że stosowanie glikokortykosteroidów u psów z cholestazą musi być bardzo ostrożne. U myszy wykazano, że stosowanie prednizolonu powoduje wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy (55). Z drugiej jednak strony wykazano, że stosowanie deksametazonu u szczurów z cholestazą ogranicza uszkodzenie wątroby spowodowane zastojem żółci, przeciwdziała zapaleniu wątroby i rozwojowi stresu oksydacyjnego (56, 57, 58). Ponadto, deksametazon aktywuje jądrowy receptor PXR chroniący wątrobę przed hydrofobowymi kwasami żółciowymi oraz aktywowany przez bilirubinę konstytutywny receptor dla androstanu (CAR) obniżający stężenie kwasów żółciowych w wątrobie (26, 58, 59). Zatem według autorów niniejszego artykułu warto rozważyć stosowanie deksametazonu u psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego oraz towarzyszącym temu defektowi rozwojowemu zmianom patologicznym w wątrobie.

Podsumowanie

Dotychczas opisana niewielka liczba przypadków psów z wrodzonym brakiem pęcherzyka żółciowego nie pozwala na pełne ustalenie mechanizmu rozwoju zmian w wątrobie.

Przedstawiona przez autorów patogeniza oraz sposób leczenia są jedynie propozycją. Wydaje się jednak, że prowadzone przez autorów leczenie jest przynajmniej częściowo skuteczne, gdyż uzyskali poprawę stanu klinicznego psa. Jednak obserwowane w badaniu ultrasonograficznym zmiany w miąższu wątroby utrzymywały się niezmiennie przez ponad dwa lata i według autorów wątroba tego psa najprawdopodobniej nigdy nie będzie w pełni funkcjonować prawidłowo. Z drugiej jednak strony wydaje się prawdopodobne, że postępek zmian patologicznych w wątrobie został zatrzymany i możliwe jest, że bez zastosowanego leczenia wątroba tego psa przestałaby funkcjonować (9).

W podsumowaniu warto również zwrócić uwagę, że niewielka liczba opisanych dotychczas przypadków psów z brakiem pęcherzyka żółciowego może wynikać z bezobjawowego przebiegu tej choroby w części przypadków oraz trudności diagnostycznych, o których wcześniej już wspomniano. Nie można zatem wykluczyć, że to zaburzenie rozwojowe u psów występuje częściej, nie jest jednak rozpoznawane, przez co leczenie może nie być ukierunkowane na ograniczanie zmian w wątrobie spowodowanych najprawdopodobniej cholestazą.

Piśmiennictwo

1. Tang L.M., Wang X.F., Ren P.T., Xu G.G., Wang C.S. The diagnosis of gallbladder agenesis: Two cases report. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015, 8, 3010–3016.
2. Thornton L., Goh Y.L., Lipton M., Masters A. Rare case of gallbladder agenesis presenting with pancreatitis. *BMJ Case Reports*, 2016, bcr2016216510, doi: 10.1136/bcr-2016-216510.
3. Sato K., Sakai M., Hayakawa S., Sakamoto Y., Kagawa Y., Kutara K., Teshima K., Asano K., Watari T. Gallbladder agenesis in 17 dogs: 2006–2016. *J. Vet. Int. Med.* 2018, 32, 188–194.
4. Liptak J.M., Swinney G.R., Rothwell T.L., Hunt G.B. Aplasia of the gallbladder in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2000, 41, 175–177.
5. Austin B., Tillson D.M., Kuhnt L.A. Gallbladder agenesis in a Maltese dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2006, 42, 308–311.
6. Kamishina H., Katayama M., Okamura Y., Sasaki J., Chiba S., Goryo M., Sato R., Yasuda J. Gallbladder agenesis in a Chihuahua. *J. Vet. Med. Sci.* 2010, 72, 959–962.
7. Bugyiova K., Kubovcikova A., Podhorska D. Gallbladder agenesis in pugs – First published report. *VetZurnal*, 2019, 17, 10–11.
8. Kelly D., Moreno-Aguado B., Lamb V. Gallbladder agenesis in a dog: Clinicopathological, histopathology and computed tomography findings. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2019, 55(6), e55602, doi: 10.5326/JAHA-MS-6769.
9. Gójska-Zygnier O., Galanty M., Degórska B., Frymus J., Zygnier W. Congenital gallbladder agenesis in a 9-month-old Bull Terrier. *Vet. Med. (Praha)* 2021, (07), 305–312.
10. Cullen J.M. Liver, Biliary System, and Exocrine Pancreas. W: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*,

ANTYBIOTYKI W MEDYCYNIE WETERYNARYJNEJ

Zmiany,
nowe wymagania
i ich realizacja przez
lekarzy weterynarii
w praktyce



Konferencja odbędzie się w dniach:
19–21 listopada br.



Centrum konferencyjne
Argentia w Dzierżoniowie
(woj. dolnośląskie).



Więcej informacji na stronie:
www.vetos-farma.com.pl/konferencja

oraz pod adresem:
konferencja@vetos-farma.com.pl

- edited by M.D. McGavin, J.F. Zachary, Mosby Elsevier, St. Louis, 2007, 393–461.
11. Romański K.W. The Role and Mechanism of Action of Bile Acids Within the Digestive System – Bile Acids in the Liver and Bile. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2007, **16**, 793–799.
 12. Li T., Chiang J.Y.L. Bile Acid Signaling in Metabolic Disease and Drug Therapy. *Pharm. Rev.* 2014, **66**, 948–983.
 13. di Gregorio M.C., Cautela J., Galantini L. Physiology and Physical Chemistry of Bile Acids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, **22**, 1780, doi: 10.3390/ijms22041780.
 14. Di Ciaula A., Garruti G., Lunardi Baccetto R., Molina-Molina E., Bonfrate L., Wang D.Q., Portincasa P. Bile Acid Physiology. *Ann. Hepatol.* 2017, **16** (Suppl. 1), s4–s14.
 15. Rehfeld J.F. Cholecystokinin—From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front. Endocrin.* 2017, **8**, 47, doi: 10.3389/fendo.2017.00047.
 16. Jones H., Alpini G., Francis H. Bile acid signaling and biliary functions. *Acta Pharm. Sin. B*, 2015, **5**, 123–128.
 17. Housset C., Chrétien Y., Debray D., Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr. Physiol.* 2016, **1549–1577**.
 18. Ramírez-Pérez O., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann. Hepatol.* 2017, **16** (Suppl. 1), S21–S26.
 19. Zhou H., Hylemon P.B. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*, 2014, **86**, 62–68.
 20. Jiao Y., Lu Y., Li X.-Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharm. Sin.* 2015, **36**, 44–50.
 21. Romański K. The Role and Mechanism of Action of Bile Acids in the Digestive System – Bile Acids in the Gut. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2008, **17**, 83–89.
 22. Kongsbak M., Levring T.B., Geisler C., von Essen M.R. The vitamin D receptor and T cell function. *Front. Immunol.* 2013, **4**, 148, doi: 10.3389/fimmu.2013.00148.
 23. Han S., Li T., Ellis E., Strom S., Chiang J.Y.L. A Novel Bile Acid-Activated Vitamin D Receptor Signaling in Human Hepatocytes. *Mol. Endocrinol.* 2010, **24**, 1151–1164.
 24. Makishima M., Lu T.T., Xie W., Withfield G.K., Domoto H., Evans R.M., Haussler M.R., Mangelsdorf D.J. Vitamin D Receptor As an Intestinal Bile Acid Sensor. *Science*, 2002, **296**(5571), 1313–1316.
 25. Xie W., Radominska-Pandya A., Shi Y., Simon C.M., Nelson M.C., Ong E.S., Waxman D.J., Evans R.M. An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001, **98**, 3375–3380.
 26. Zollner G., Marschall H.U., Wagner M., Trauner M. Role of Nuclear Receptors in the Adaptive Response to Bile Acids and Cholestasis: Pathogenetic and Therapeutic Considerations. *Mol. Pharmacol.* 2006, **3**, 231–251.
 27. Lickteig A.J., Csanaky I.L., Pratt-Hyatt M., Klaassen C.D. Activation of Constitutive Androstane Receptor (CAR) in Mice Results in Maintained Biliary Excretion of Bile Acids Despite a Marked Decrease of Bile Acids in Liver. *Toxicol. Sci.* 2016, **151**, 403–418.
 28. Oliviero F., Lukowicz C., Boussadia B., Forner-Piquer I., Pascussi J.M., Marchi N., Mselli-Lakhal L. Constitutive Androstane Receptor: A Peripheral and a Neurovascular Stress or Environmental Sensor. *Cells*, 2020, **9**(11), 2426, doi: 10.3390/cells9112426.
 29. Guo C., Chen W.-D., Wang Y.-D. TGR5, Not Only a Metabolic Regulator. *Front. Physiol.* 2016, **7**, 646, doi: 10.3389/fphys.2016.00646.
 30. Holter M.M., Chirikjian M.K., Briere D.A., Maida A., Sloop K.W., Schoonjans K., Cummings B.P. Compound 18 Improves Glucose Tolerance in a Hepatocyte TGR5-dependent Manner in Mice. *Nutrients*, 2020, **12**, 2124, doi: 10.3390/nu12072124.
 31. Li T., Holmstrom S.R., Kir S., Umetani M., Schmidt D.R., Kliewer S.A., Mangelsdorf D.J. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol. Endocrinol.* 2011, **25**, 1066–1071.
 32. Takeda S., Kadowaki S., Haga T., Takaesu H., Mitaku S. Identification of G protein-coupled receptor genes from the human genome sequence. *FEBS Letters*, 2002, **520**(1–3), 97–101.
 33. Péan N., Doignon I., Garcin I., Besnard A., Julien B., Branche-reau S., Spraul A., Guettier C., Humbert L., Schoonjans K., Rainteau D., Tordjmann T. The Receptor TGR5 Protects the Liver From Bile Acid Overload During Liver Regeneration in Mice. *Hepatology* 2013, **58**, 1451–1460.
 34. Holter M.M., Chirikjian M.K., Govani V.N., Cummings B.P. TGR5 Signaling in Hepatic Metabolic Health. *Nutrients*, 2020, **12**, 2598, doi: 10.3390/nu12092598.
 35. Sałata D., Budkowska M., Dołęgowska B. Sfingozyno-1-fosforan – dyrygent wśród cząsteczek. *Post. Bioch.* 2012, **58**, 281–291.
 36. Kwong E., Li Y., Hylemon P.B., Zhou H. Bile acids and sphingosine-1-phosphate receptor 2 in hepatic lipid metabolism. *Acta Pharm. Sin. B*, 2015, **5**, 151–157.
 37. Nagahashi M., Yuza K., Hirose Y., Nakajima M., Ramanathan R., Hait N.C., Hylemon P.B., Zhou H., Takabe K., Wakai T. The roles of bile acids and sphingosine-1-phosphate signaling in the hepatobiliary diseases. *J. Lipid Res.* 2016, **57**, 1636–1643.
 38. Raufman J.P., Cheng K., Zimniak P. Activation of Muscarinic Receptor Signaling by Bile Acids: Physiological and Medical Implications. *Digest. Dis. Sci.* 2003, **48**, 1431–1444.
 39. Khurana S., Yamada M., Wess J., Kennedy R.H., Raufman J.P. Deoxycholytaurine-induced vasodilation of rodent aorta is nitric oxide- and muscarinic M(3) receptor-dependent. *Eur. J. Pharmacol.* 2005, **517**, 103–110.
 40. Ticho A.L., Malhotra P., Dudeja P.K., Gill R.K., Alrefai W.A. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res.* 2019, **3**, 31–39.
 41. Turkel S.B., Swanson V., Chandrasoma P. Malformations associated with congenital absence of the gall bladder. *J. Med. Genet.* 1983, **20**, 445–449.
 42. Tjaden J., Patel K., Aadam A. Gallbladder Agenesis with Refractory Cholelithiasis. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2015, **2015**, 747931, doi: 10.1155/2015/747931.
 43. Arab J.P., Cabrera D., Arrese M. Bile Acids in Cholestasis and its Treatment. *Ann. Hepatol.* 2017, **16**(Suppl. 1), s53–s57.
 44. Han B., Kim B.K., Kim K., Fang S. Essential roles of bile acids and their nuclear receptors, FXR and PXR, in the cholestatic liver disease. *Anim. Cells Syst.* 2016, **20**, 175–178.
 45. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling. *Comp. Physiol.* 2013, **3**(3), 1191–1212.
 46. Copple B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Sem. Liver Dis.* 2010, **30**, 195–204.
 47. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid ‘mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders’. *J. Hepatol.* 2001, **35**, 134–146.
 48. Serour F., Klin B., Strauss S., Vinograd I. False-positive ultrasonography in agenesis of the gallbladder: A pitfall in the laparoscopic cholecystectomy approach. *Surg Laparosc. Endosc.* 1993, **3**, 144–146.
 49. Tagliaferri E., Bergmann H., Hammans S., Shiraz A., Stüber E., Seidlmaier C. Agenesis of the Gallbladder: Role of Clinical Suspicion and Magnetic Resonance to Avoid Unnecessary Surgery. *Case Rep. Gastroenterol.* 2016, **10**, 819–825.
 50. Freeman M.L. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Avoidance and Management. *Gastroint. Endosc. Clin. North Am.* 2012, **22**, 567–586.
 51. Ghonem N.S., Assis D.N., Boyer J.L. Fibrates and cholestasis. *Hepatology*, 2015, **62**, 635–643.
 52. Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br. J. Pharmacol.* 2019, **176**, 2848–2863.
 53. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J. Gastroenterol.* 2009, **15**, 1677–1689.
 54. Plumb D.C. *Plumb's veterinary drug handbook*. 6th ed. Ames, Iowa, USA, Blackwell Publishing, 2008.
 55. Out C., Dikkers A., Laskewitz A., Boverhof R., van der Ley C., Kema I.P., Wolters H., Havinga R., Verkade H.J., Kuipers F., Tietge U.J., Groen A.K. Prednisolone increases enterohepatic cycling of bile acids by induction of Asbt and promotes reverse cholesterol transport. *J. Hepatol.* 2014, **61**, 351–357.
 56. Eken H., Ozturk H., Ozturk H., Buyukbayram H. Dose-related effects of dexamethasone on liver damage due to bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol.* 2006, **12**(33), 5379–5383.
 57. Tiao M.M., Lin T.K., Chen J.B., Liou C.W., Wang P.W., Huang C.C., Chou Y.M., Huang Y.H., Chuang J.H. Dexamethasone decreases cholestatic liver injury via inhibition of intrinsic pathway with simultaneous enhancement of mitochondrial biogenesis. *Steroids*, 2011, **76**, 660–666.
 58. Gabbia D., Pozzo L., Zigiotta G., Roverso M., Sacchi D., Dalla Pozza A., Carrara M., Bogianni S., Floreani A., Guido M., De Martin S. Dexamethasone counteracts hepatic inflammation and oxidative stress in cholestatic rats via CAR activation. *PLoS One* 2018, **13**(9), e0204336, doi: 10.1371/journal.pone.0204336.
 59. Pascussi J.M., Gerbal-Chaloin S., Fabre J.M., Maurel P., Vilarem M.J. Dexamethasone enhances constitutive androstane receptor expression in human hepatocytes: consequences on cytochrome P450 gene regulation. *Mol. Pharmacol.* 2000, **58**, 1441–1450.

Dr Olga Gójska-Zygner, e-mail: olgazygner@yahoo.pl