

Pseudo-placental endometrial hyperplasia in bitches

Max A.

This article aims at the presentation of hyperplastic changes in bitches uterus. Placenta is the highly specialized organ arising during pregnancy of most mammalian species, joining mother and offspring, providing endocrine secretion and selective exchange of soluble blood-borne substances. It provides the relation between the mother and the fetus on different levels. In dogs, endotheliochorial placenta represents decidual form. Pseudo-placental endometrial hyperplasia (PEH), is a rare pathological condition occurring in bitches. Morphological and histological changes remind those encountered during normal gestation. However, there are no embryos nor their residues. This pathology is different from cystic endometrial hyperplasia (CEH), and pseudo-placental endometrial cysts. The pathogenesis of PEH is unclear. Specificity of canine estrous cycle with relatively long pro-estrus/estrus and very long dioestrus phases should be considered.

Keywords: placenta, endometrial hyperplasia, bitches.

Większość ssaków, wszystkie poza stekowcami i torbaczkami, należy do podgromady łożyskowców (Placentalia). Podczas ciąży wytwarzają one łożyska w liczbie odpowiadającej liczbie płodów. Wyjątkowo tylko spotyka się łożysko wspólne dla dwóch płodów, jak to opisywano u ludzi, a ostatnio także u suki owczarka niemieckiego, gdzie dwa płody korzystały z jednego miejsca łożyskowego ze wspólną kosmówką, przy oddzielnych owodniach. Obumarły one około 50. dnia ciąży (1). Czasem łożysko o różnym stopniu rozwoju pozostaje w jamie macicy po śmierci zarodka/płodu, którego tkanki uległy resorpcji i zostaje wydalone podczas porodu (2). To są rzadkie przypadki, kiedy liczba łożysk nie jest zgodna z liczbą urodzonych płodów.

W dniach 20–21 po przedowulacyjnym wylewie LH zarodki psie przylegają do ściany macicy, zaś inwazyjne trofodermy w ścianę macicy odbywa się w dniach 22–23, wyprzedzając o 1–2 dni możliwość ultrasonograficznego obrazowania akcji serca zarodka (3). U kotów zagnieżdzenie zachodzi w dniach 12–14 po pokryciu (4). U wielu zwierząt drapieżnych, w tym psowatych i kotowatych, łożysko przyjmuje kształt przypominający pierścień lub popręg u siódła, stąd jego polska nazwa łożysko popręgowe (*placenta zonaria*). Ze względu na sposób relacji łożyska płodowego do matczynego należy ono do łożysk śródbłonkowo-kosmówkowych, zaliczanych także do doczesnowych (5). Ten rodzaj względnie ścisłego

Rzekomołożyskowy rozrost endometrium u suk

Andrzej Max

kontaktu tkanek płodowych i matczynek sprzyja przechodzeniu przez barierę łożyskową części immunoglobulin (przeciwciał). Podczas porodu dochodzi do rozluźnienia połączeń matczyno-płodowych i błony płodowe (łożyska) są wydalone na zewnątrz, fizjologicznie w czasie do 24 godzin po wyparciu płodów. Opóźnienie tego procesu, zwane zatrzymaniem łożyska, zagraża rozwojem ostrego poporodowego zapalenia macicy z intoksykacją i wymaga niezwłocznego leczenia.

Łožysko tworzy kontakt między organizmem matki (część matczyna łożyska) a organizmem płodu (część płodowa łożyska), który dzięki temu uzyskuje rozwojową niezależność od środowiska zewnętrznego. Łožysko nie stanowi wyłącznie biernego przekaźnika służącego odżywianiu i oddychaniu płodu, ale bierze udział w jego ochronie immunologicznej oraz pełni rolę gruczolu wydzielania wewnętrznego, produkując różne hormony, przy czym zachodzą w tym względzie istotne różnice gatunkowe. W szczególności wzrastające od około połowy ciąży stężenie relaksyny, wydzielanej u psów i kotów przez łożysko, bywa wykorzystywane do rozpoznawania ciąży za pomocą komercyjnych testów. Z drugiej strony łożysko jest odbiornikiem sygnałów hormonalnych dzięki obecności swoistych receptorów, np. dla oksytocyny (6), GnRH (7) czy leptyny u psów i kotów (8, 9).

Łožysko, jak każdy narząd, jest narażone na procesy patologiczne o charakterze czynnościowym lub morfologicznym, będące jednocześnie przyczyną zaburzeń rozrodu. Wśród nich występują zmiany rozrostowe określane w medycynie człowieka mianem choroby trofoblastycznej. Jak wskazuje sama nazwa, są one konsekwencją nieprawidłowego wzrostu komórek wywodzących się z trofoblastu, a zatem pochodzenia płodowego. Do tych chorób łożyska należą w szczególności: zaśniad groniasty całkowity, częściowy i inwazyjny, rak kosmówki, guz miejsca łożyskowego i trofoblastyczny guz epitheloidalny (4).

Rzadko spotyka się w macicy obecność łożysk lub tworów je przypominających bez odpowiadających im płodów. Może to być konsekwencją albo śmierci zarodków/płodów, zwłaszcza w pierwszej połowie bądź na początku drugiej połowy ciąży, albo też rozwoju tkanek podobnych do łożysk bez istnienia ciąży, który

to stan jest nazywany rzekomołożyskowym rozrostem endometrium (pseudo-placental endometrial hyperplasia – PEH). Mogą to zilustrować dwa poniższe przykłady.

U 5-letniej suki rottweilera, która wcześniej przeżyła dwie ciąży, a ponownie pokrytej przed ok. 2 miesiącami i operowanej w terminie potencjalnego porodu (po wykluczeniu ciąży – na życzenie właściciela) stwierdzono obecność pierścieniowato ułożonych tkanek, przypominających częściowo zmacerowane łożyska, przy braku widocznych resztek płodów (2). W drugim przypadku, u innego zwierzęcia badaniem ultrasonograficznym, wykonanym około 6 tygodni po przebytej ciążce, stwierdzono w jamie macicy zawartość płynną oraz taśmowate zgrubienia błony śluzowej o wyglądzie łożysk, co następnie potwierdzono po operacji. Te podobne do łożysk struktury wchodziły w skład ampuł zawierających kleisty śluz, przy czym nie stwierdzono pozostałości płodowych, a badanie histologiczne ujawniło silną wydzielniczość gruczolów macicy. Autorzy uznali te cechy za przejawy ciąży urojonej, zwłaszcza wobec informacji właściciela wykluczających kontakt suki z samcem (10). Oba powyższe przypadki przypominają rzekomołożyskowy rozrost *endometrium*, przy czym żaden z nich nie wyklucza jednoznacznie ciąży (z uwagi na brak wcześniejszego badania w tym kierunku), podczas której mogło ewentualnie dojść do śmierci zarodkowo-płodowej. Z praktyki położniczej wiadomo bowiem, że czasem po śmierci zarodka i jego resorpcji, tkanki łożyska pozostają aż do czasu porodu, kiedy to są wydalone wraz z normalnymi płodami. W przypadku rottweilera właśnie wersja wcześniejszej utraty ciąży jest bardziej prawdopodobna, gdyż suka ta w przeszłości była płodna i ponownie została pokryta w celu uzyskania kolejnego miotu u hodowcy z dużym doświadczeniem, co przemawia za niskim ryzykiem błędu w tym obszarze. W drugim przypadku natomiast dane wywiadu, które jednak należy traktować z pewną ostrożnością, wskazują raczej na małe prawdopodobieństwo ciąży i obumieralności zarodków, mógłby zatem stanowić on przykład rozrostu rzekomołożyskowego.

U kolejnego zwierzęcia, 6-letniej suki, mieszańca, pokrytej przed trzema miesiącami, po przeprowadzeniu

owariohisterektomii stwierdzono powiększenie macicy z pogrubieniem jej ściany. Po przecięciu ściany rogów macicy uwidoczniono w ich wnętrzu duże ilości włosów o długości ok. 2 cm, podobnych do tych na skórze pacjenta. Histologicznie macica wykazywała pogrubienie ściany z umiarkowanym przekrwieniem i obrzękiem. Błonę śluzową cechowały zmiany rozrostowe z tworzeniem brodawkowatych wypustek do wewnątrz. Na wierzchołkach niektórych wypustek była jedna lub więcej warstw dużych komórek z jajowatymi jądrami, luźną chromatyną i piankową cytoplazmą, co jest charakterystyczne dla PEH. Ta reakcja rzekomołożyskowa była związana z dużą ilością heterotopowych, nieprawidłowych form włosów otoczonych warstwą wrzecionowatych komórek. Jednocześnie nie zaobserwowano komórek trofoblastu, a w tkance skrawka macicy ekspresja genowego transkryptu glikoproteiny trofoblastu była istotnie niższa niż podczas ciąży, ale istotnie wyższa niż w macicy nieciążarnej. Gruczoły błony śluzowej były powiększone, wyścielone nabłonkiem sześciennym, o cechach wydzielniczości. Nie znaleziono komórek nowotworowych, brak też było zmian patologicznych w obrębie jajowodów i jajników. Rozpoznanie postawiono na podstawie stwierdzonych zmian rozrostowych błony śluzowej macicy, przypominających reakcję doczesnową (obserwowaną w czasie ciąży), bez jednoczesnej obecności komórek trofoblastu (11). Zmiany o podobnym charakterze były w przeszłości określane terminem *deciduoma* (12). Ponieważ jednak nazwa ta sugeruje proces nowotworowy, co nie jest w tym wypadku właściwe, należy ją uznać za nieadekwatną.

Spektakularny przypadek opisano u młodej, 9,5-miesięcznej suki sznau-cera miniaturowego, u której wykonano owariohisterektomię dwa miesiące po przebytej cieczie. Zwierzę przez cały czas przebywało w domu, zatem pokrycie wykluczono. Makroskopowo stwierdzono pojedyncze ampułowate rozszerzenie rogu macicy, wyraźnie unaczynione, o średnicy ok. 3 cm. W środku tej struktury, przypominającej z wyglądu ampułę płodową, był śluzowo-surowiczy, zielonkawy, półprzezroczysty płyn, a błona śluzowa była pokryta żółtawo-białymi wypustkami wystającymi do wewnątrz. Brak było śladów obecności zarodka. Badaniem histologicznym wykryto w tej części rogu macicy zmiany w jej ścianie podobne do występujących w ciąży. Ostatecznie postawiono rozpoznanie PEH (13).

Inną, pomimo zbliżonej nazwy, a spotykaną u psów zmianą patologiczną jest przebudowa *endometrium* określana jako rzekomołożyskowe torbiele błony

śluzowej macicy, zwane po angielsku pseudo-placentational endometrial cysts. Ten proces charakteryzuje się obecnością torbieli nacechowanych rozplemem komórek o charakterze zbliżonym do spotykanego w miejscach łożyskowania podczas normalnej ciąży. Ta forma patologii jest różna zarówno od rzekomołożyskowego rozrostu, jak też od torbielowatego zwyrodnienia błony śluzowej macicy, zwanego CEH (cystic endometrial hyperplasia), często poprzedzającego ropomacicze (14, 15).

Rzekomołożyskowy rozrost endometrium nie jest zjawiskiem częstym, nie może być też uznany za istotną przyczynę zaburzeń rozrodo, co wynika nie tylko z incydentalności takich przypadków, ale także z badań wskazujących, że ta przypadłość nie należy do dominujących w patologii macicy. Wykonano mianowicie śródoperacyjną biopsję macicy u 21 suk (14 niepłodnych – bez potwierdzonej ciąży oraz 7, które utraciły ciążę z nieznaną przyczyną), przy czym większość z nich (16 zwierząt) była w fazie lutealnej. Ogółem u 17 suk stwierdzono wyraźne zmiany patologiczne. Wśród nich najczęstsze było zwłóknienie ze zwyrodnieniem gruczołów błony śluzowej, a dalej *endometritis* oraz rozrostowa przebudowa błony śluzowej w kierunku CEH lub PEH (16).

Z klinicznego punktu widzenia w podobnych sytuacjach najważniejsze jest wykluczenie przede wszystkim ciąży normalnej, a także patologicznej, jak np. obumarłe płody lub ciąża pozamaciczna. W diagnostyce różnicowej należy również uwzględnić torbielowate zwyrodnienie błony śluzowej macicy (CEH) oraz długotrwałe zaburzenie poporodowej involucji macicy w miejscach łożysk (SIPS – subinvolution of placental sites).

Przyczyny i patogeneza PEH są niejasne. Brak jest informacji o występowaniu podobnego stanu u samic innych gatunków zwierząt. Prawdopodobnie sprzyja temu procesowi rozrostowemu długa faza *dioestrus* (poprzedzona długą fazą stymulacji estrogenowej) u suk, przebiegająca z wysokim stężeniem progesteronu, zarówno u samic ciężarnych, jak i nieciążarnych, co jest także związane z występowaniem u niektórych zwierząt ciąży urojonej.

Piśmiennictwo

1. Urhausen C., Wolf K., Beineke A., Dierks C., Schmicke M., Einspanier A., Günzel-Apel A.R.: Monochoorial diamniotic dizygotic twins in a German Shepherd Dog: A case report. *Reprod. Domest. Anim.* 2017, **52**, 140–143.
2. Max A., Jurka P., Bartyzel B.J., Grzegorzka B.: Foetal mortality in dogs and cats not related to spontaneous abortions. *Folia Pomer. Univ. Technol. Stetin., Agric., Aliment., Pisc. Zootech.* 2015, **316** (33)1, 81–88.
3. Concannon P., Tsutsui T., Shille V.: Embryo development, hormonal requirements and maternal responses

- during canine pregnancy. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 2001, **57**, 169–179.
4. Max A.: Patologia łożyska u małych zwierząt. *Magazyn Wet.* 2016, **25** (229), 12–15.
5. Schnorr B., Kressin M.: Embryologie der Haustiere. Enke Verlag, Stuttgart 2011, s. 89.
6. Gram A., Boos A., Kowalewski M.P.: Uterine and placental expression of canine oxytocin receptor during pregnancy and normal and induced parturition. *Reprod. Domest. Anim.* 2014, **49**, Suppl 2, 41–49.
7. Schäfer-Somi S., Kowalewski M.P., Kanca H., Bozkurt M.F., Gram A., Sabitzer S., Kucukaslan I., Ay S.S., Aslan S.: GnRH and its receptor (GnRH-R) are expressed in the canine placenta and uterus. *Theriogenology* 2015, **84**, 1482–1489.
8. Balogh O., Staub L.P., Gram A., Boos A., Kowalewski M.P., Reichler I.M.: Leptin in the canine uterus and placenta: possible implications in pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015, **13**, doi: 10.1186/s12958-015-0003-6.
9. Dall'Aglio C., Polisca A., Boiti C., Ceccarelli P.: Immunolocalization of leptin and its receptor in the placenta of cats. *Acta Histochem.* 2012, **114**, 719–722.
10. Ingarden J., Ingarden M., Frask W.: Ropomacicze czy ciąża urojona – dylemat lekarza klinicysty. Opis przypadku. *Magazyn Wet.* 2010, **19**, 768–771.
11. Malm C., Serakides R., Silva J.F., Nascimento E.F., Boeloni J.N., Viana F.A.B., Souza E.M., Ocarino N.M.: Diffuse heterotopic hair in a canine uterus: case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2013, **65**, 1281–1285.
12. Koguchi A., Nomura K., Fujiwara T., Kawai Y., Okaniwa A.: Maternal placenta-like endometrial hyperplasia in a beagle dog (Canine deciduoma). *Exp. Anim.* 1995, **44**, 251–253.
13. Sato Y.: Pseudo-placentational endometrial hyperplasia in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2011, **23**, 1071–1074.
14. Bartel C., Schönkypf S., Walter I.: Pseudo-placentational endometrial cysts in a bitch. *Anat. Histol. Embryol.* 2010, **39**, 74–80.
15. Schlafer D.H., Gifford A.T.: Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology* 2008, **70**, 349–358.
16. Mir F., Fontaine E., Albaric O., Greer M., Vannier F., Schlafer D.H., Fontbonne A.: Findings in uterine biopsies obtained by laparotomy from bitches with unexplained infertility or pregnancy loss: an observational study. *Theriogenology* 2013, **79**, 312–322.

Dr hab. Andrzej Max, e-mail: max@t8.pl