

Wybrany artykuł

Zespół Fanconiego u psów

Andrzej B. Ślebodziński

z ENDO-CANIS w Poznaniu

Fanconi syndrome in dogs. Ślebodziński A. B., ENDO-CANIS, Poznań.
Review on defects of renal tubular reabsorption in dogs, resembling Fanconi syndrome in man is presented. The disease first described in 1931 by Swiss pediatrician Guido Fanconi in children, was characterized as glucosuria not associated with diabetes mellitus and hyperglycemia. The disease was found to be a generalized failure of proximal tubular reabsorption, leading to excessive urinary loss of glucose, amino acids, phosphate, sodium, potassium, bicarbonate and water (polyuria & polydipsia). In the years 1976–1979, the renal tubular dysfunction as familial disease in Basenji and Norwegian Elkhound resembling idiopathic Fanconi syndrome was recognized. It is characterized by profound glucosuria (without hyperglycemia), polydipsia and polyuria, generalized aminoaciduria, mild glomerulonephritis resulting in proteinuria, urine specific gravity less than 1,018, potassium depletion with hypokalemia, weight loss and weakness. Cystinuria, hypercalciuria and bicarbonate wasting seen in humans have not been frequently noticed in dogs. Death usually occurs in association with an acute renal failure and papillary necrosis. Diagnosis is based on serum and urine solute measurements. The prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenji dogs in United States shows that 10 percent of Basenjis suffer from this disease, of which 50% are between 4 and 8 years of age (range 1 to 12 years). Idiopathic proximal tubular dysfunction has also been found in Norwegian elkhound, Shetland sheepdogs and schnauzers. Cases of acquired type of Fanconi syndrome in different breeds have already been documented and some occurred in association with nephrotoxicity of antibiotics, such as tetracyclines and amoxicillins.

Keywords: dogs, Fanconi syndrome, clinical features, laboratory diagnosis.

Biochemia kliniczna i diagnostyka laboratoryjna pomagają w wykrywaniu chorób, ich rozpoznawaniu, monitorowaniu przebiegu, skuteczności podejmowanego leczenia oraz prognozowaniu i rozwiązywaniu wielu innych problemów praktyki medycznej. O ile biochemia kliniczna ukierunkowana jest na wyjaśnianie przyczyn i mechanizmów chorób, o tyle diagnostyka laboratoryjna przede wszystkim zajmuje się stroną techniczną

pomiarów i ich analizą. Powiązanie wyników analiz z zasadami biometrii i kontroli jakości umożliwi ich przekształcenie w informacje użyteczne przy rozpoznawaniu chorób.

Wiele chorób wewnętrznych, zwłaszcza w pierwszej fazie, nie daje objawów klinicznych, stąd ich rozpoznanie możliwe jest wyłącznie za pomocą metod diagnostyki laboratoryjnej. Do takich chorób należy nazwana imieniem odkrywcy choroba lub zespół Fanconiego, opisany u ludzi w latach trzydziestych, a dostrzeżony u psów pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku. Od tego czasu, dzięki dokładniejszej charakterystyce biochemicznej i analitycznej, coraz więcej przypadków zespołu Fanconiego wykryto i wykrywa się u psów. Ze względu na częstsze, niż się początkowo sądziło, występowanie tego zespołu i na oczywistą potrzebę przydatności diagnostyki laboratoryjnej w klinice małych zwierząt, w kolejnym artykule zostanie przedstawiony opis pierwszego w Polsce przypadku zespołu Fanconiego u psa (1).

Guido Fanconi, pediatra szwajcarski, zasłużony między innymi pracami nad leczniczym zastosowaniem wlewów elektrolitowych u dzieci, opisał w 1931 r. zespół chorobowy, który charakteryzuje się glukozurią, niepowiązaną z hiperglikemią i cukrzycą. Zespół ten został wkrótce dokładniej poznany i stosunkowo często rozpoznawany nie tylko u dzieci, ale i u osób dorosłych. Początkowo największą uwagę zwracano na współistnienie krzywicy lub osteomalacji w nabytych i wrodzonych przypadkach zespołu Fanconiego (2, 3). Przypuszczalnie w związku z tymi obserwacjami pojawiło się wówczas pojęcie glukozurii przednerkowej (hiperglikemicznej – na tle cukrzycy), w odróżnieniu od glukozurii nerkowej (normoglikemicznej). W polskim piśmiennictwie weterynaryjnym rozróżnienie glukozurii przednerkowej i nerkowej można znaleźć w podręczniku Janiaka (4), napisanym w czasie, kiedy nie istniały przesłanki, aby łączyć glukozurię nerkową u zwierząt z zespołem Fanconiego u ludzi.

U ludzi zespół Fanconiego jest utożsamiany z zespołem wrodzonym lub nabytym, spowodowanym metabolicznym defektem kanalików nerkowych I rzędu (bliższych), w wyniku którego dochodzi do utraty z moczem glukozy, fosforanów, sodu, potasu, aminokwasów i niekiedy białka. Postacie omawianego zespołu zależne są od wieku pacjenta. Na przykład młodzieńczy samoistny lub nabyty zespół Fanconiego różni się rodzajem substancji wydalanych w moczu. Cechą wspólną z innymi postaciami choroby jest uszkodzenie bliższych kanalików nerkowych z czynnościowym defektem reabsorpcji glukozy, fosforanów, kwasu moczowego, aminokwasów, często w skojarzeniu z zaburzeniami metabolizmu wapnia. Odmienne postacie kliniczne zaczęto z czasem odróżniać nazwiskiem lekarza lub lekarzy zasłużonych dla ich rozpoznania. I tak, na przykład, zespół Fanconi-deToni, de Toni-Debré-Fanconi lub Debré-de Toni-Fanconi – to synonimy zespołu, któremu towarzyszą między innymi zaburzenia wapnienia kośćca odporne na leczenie witaminą D. Zespołowi Fanconiego mogą też towarzyszyć inne zaburzenia, jak cystynoza, która manifestuje się znaczną ilością wydalanej z moczem cystyny (cystynuria). Ta postać choroby została nazwana zespołem Lignac-Fanconiego. Choroba ta bywa niekiedy mylnie rozpoznawana, gdyż cystynuria nie zawsze musi się wiązać z uszkodzeniem bliższych kanalików nerkowych.

Badania nad etiopatologią zespołu Fanconiego u ludzi były utrudnione z powodu braku odpowiedniego modelu doświadczalnego. W ograniczonym zakresie istniała możliwość posłużenia się zwierzętami (szczury i psy), u których można wywołać kwasem maleinowym zaburzenia podobne do nabytej postaci zespołu Fanconiego (spowodowanych zatruciami metalami ciężkimi lub substancjami toksycznymi). W tym czasie (wczesne lata siedemdziesiąte ubiegłego wieku) w piśmiennictwie weterynaryjnym znane już były opisy przypadków niewydolności czynnościowej kanalików nerkowych (RTD – renal tubular dysfunction) u psów, lecz ograniczały się one do pierwotnej glukozurii nerkowej (PRG – primary renal glucosuria) i wspomnianej cystynurii (5), które nie łączyło jeszcze z zespołem Fanconiego. Znaczny postęp nastąpił dopiero po opublikowaniu w 1976 r. przez Easleya i Breitschwerdta (6) opisu trzech przypadków pierwotnej glukozurii powiązanej

z RTD u psów rasy basenji. Autorzy ci po raz pierwszy dokonali porównania laboratoryjnych wyników analizy moczu i krwi u psów z przypadkami zespołu Fanconiego u ludzi.

Dwa lata później ukazał się artykuł, który łamiąc konwencje głosił w tytule o spontanicznym zespole Fanconiego u psa (7). W tym samym roku, w prestiżowym czasopiśmie „Science”, grupa badaczy z Uniwersytetu Pensylwanii – Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Oddziału Biochemii Rozwojowej i Molekularnej Szpitala Dziecięcego oraz Wydziału Medycyny i Pediatrii – opublikowała pracę opisującą szczegóły pierwotnego uszkodzenia kanalików nerkowych u ośmiu dorosłych psów rasy basenji, jako przyczyny zaburzeń typowych dla samoistnego zespołu Fanconiego u ludzi (8). Retrospektywnie ustalono, że objawy chorobowe u tych psów wystąpiły kilka miesięcy, a nawet lat wcześniej. U chorych psów występował wielomocz (poliuria) i zwiększone pragnienie (polidypsja), dochodziło do odwodnienia połączonego ze spadkiem masy ciała i pojawiało się osłabienie. Mocz psów był hipotoniczny i występowała znaczna glukozuria, lecz niepołączona z cukrzycą (9). Poziom elektrolitów we krwi był prawidłowy. Badania autorów skupiły się jednak głównie na ocenie czynności nerek, pod kątem ich zdolności reabsorpcji glukozy, fosforanów, sodu, potasu i kwasu moczowego, a także aminokwasów. Wykryto istotne zmniejszenie reabsorpcji glukozy, fosforanów, sodu i aminokwasów, natomiast wzmożone wydalanie potasu i moczanów. U psów z chorobą dłużej trwającą, biopsja nerek ujawniła zapalenie i zanik kłębuszków. Cztery psy, które padły w okresie hospitalizacji wskutek gwałtownego pogorszenia stanu zdrowia, miały ostrą niewydolność nerek połączoną z martwicą mięszu narządu, która zdaniem autorów mogła być następstwem długiego odwodnienia, utraty elektrolitów i kwasicy. Ponieważ objęte badaniem psy były spokrewnione w piątym i w trzecim pokoleniu, autorzy przypuszczali, że występowanie zespołu Fanconiego u psów rasy basenji może mieć podłoże genetyczne. Okoliczność ta sprawiła, że badana przypadłość u basenji wzbudziła wielkie zainteresowanie, gdyż chore psy stanowiły doskonały model do studiów nad idiopatycznym zespołem Fanconiego u ludzi. W zakresie cech porównywalnych jedyne różnice dotyczyły nieobserwowanej u psów cystynurii, hiperkalciurii i utraty wodorowęglanów.

U ludzi, u których wydalanie wapnia z moczem nie przekracza normalnie 2,5–7,5 mmol/l, w tym zaburzeniu może dochodzić do 15 mmol dziennie, mimo że stężenie wapnia w surowicy jest prawidłowe. Nie wiadomo, czy hiperkalciuria idiopatyczna jest wywołana przez upośledzone wchłanianie wapnia w kanalikach nerkowych, czy jest następstwem pierwotnej nadczynności przytarczyc (10). Jednoczesne występowanie zaburzeń uwapnienia kości, hiperkalciurii i nadczynności przytarczyc z zespołem Fanconiego sprawiło, że zespół ten znalazł się w orbicie zainteresowań nie tylko nefrologów, ale i endokrynologów. W rozpoznaniu różnicowym hiperkalcemii, najbardziej znaczącego kryterium diagnostycznego pierwotnego hiperparatyreoidyzmu, zaczęto brać pod uwagę, obok innych chorób, także zespół Fanconiego (11, 12, 13). Cystynozą, a w szczególności jej objaw, cystynuria, nie jest rzadkością u psów, lecz nie jest u nich postrzegana jako diagnostyczny element zespołu Fanconiego (7).

Proteinuria. W zespole Fanconiego trudność interpretacyjną sprawia nierezadka obecność mierzalnej ilości białka w moczu. Proteinuria, jak się zdaje, częściej występuje u psów niż u ludzi. W zasadzie białko w moczu pojawia się wtedy, kiedy uszkodzenie dotyczy kłębuszków nerkowych i gdy stają się one bardziej przepuszczalne dla dużych cząsteczek, rzadziej kiedy uszkodzenie ograniczone jest do nabłonka kanalików i dróg moczowych. Uszkodzenie kłębuszków nerkowych pociąga za sobą zaburzenia czynnościowe kanalików i innych części nefronu. Taka sekwencja rozprzestrzeniania się uszkodzenia w stanach przewlekłych utrudnia rozpoznanie odcinka kanalików, który pierwotnie był odpowiedzialny za proteinurię. Wiadomo, że na proteinurię pochodzenia kłębuszkowego składają się początkowo albuminy. Wraz z postępującym uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszków utrata białka z moczem dotyczy

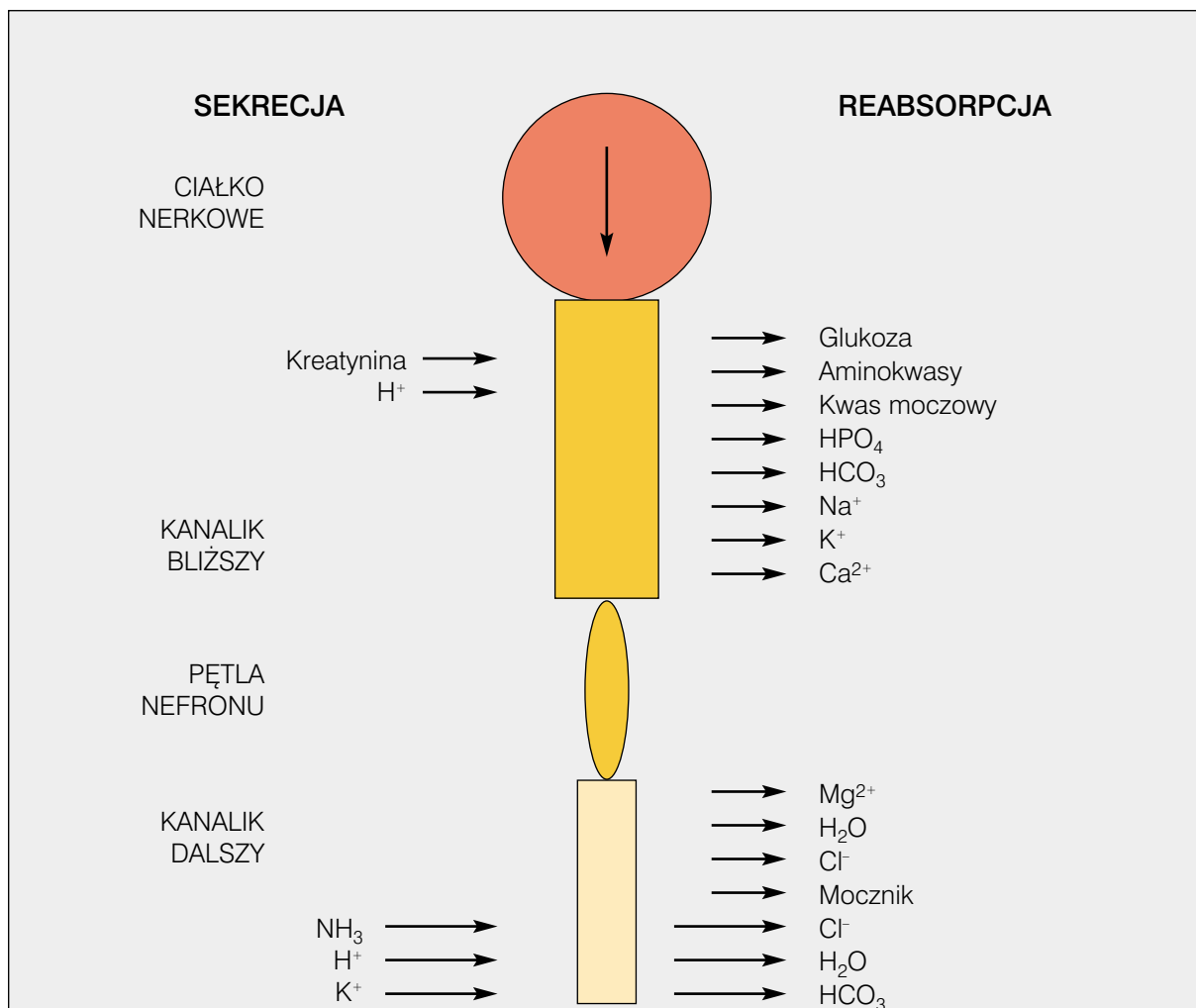
alfa- i beta-, a w końcu gamma-globulin. Te ostatnie pojawiają się w ilościach wzrastających. Proteinuria wynikająca z uszkodzenia kanalików manifestuje się przede wszystkim obecnością alfa- i beta-globulin (6).

Z opisów kazuistycznych zespołu Fanconiego u psów można wnosić, że we wstępnej fazie rozwoju choroby (dodajmy: rzadko w tym okresie rozpoznawanej!) nie wykrywa się proteinurii. Pojawia się ona albo w stanach ostrej niewydolności nerek, połączonej z glomerulopatią, albo w fazie przewlekłej, kiedy uszkodzenie kanalików bliższych rozprzestrzenia się, doprowadzając także do uszkodzenia kłębuszków i w konsekwencji przewlekłej proteinurii kłębuszkowej. Z tych powodów, tak u ludzi jak i u psów, proteinuria traktowana jest jako element zespołu, lecz zwykle o nasileniu średnim lub umiarkowanym. W diagnostyce laboratoryjnej nasilenie średnie to takie, kiedy poziom białka w moczu jest niższy od 10 g/l (< 1 g/dl). Wyższe stężenie (> 1 g/dl) oznacza silną proteinurię.

W obserwowanym przez nas przypadku (jedynym w piśmiennictwie), w którym przez cztery lata dokonywano badań analitycznych (1), proteinuria pojawiała się okresowo, lecz nasilała się w miarę trwania choroby. Wskazuje to, że uszkodzenie kanalików I rzędu w jakiś sposób indukuje lub sprzyja przemieszczeniu się stanu chorobowego na inne części nefronu, obejmując także kłębuszki. Taka kolejność powoduje, że utrata białka manifestuje się początkowo okresową, a dopiero później nasiloną proteinurią. Tak więc, jakkolwiek dysfunkcja kanalików bliższych nie powinna powodować pojawienia się białka w moczu (mocz kłębuszkowy nie zawiera białka!), w przypadkach zespołu Fanconiego z reguły stwierdza się proteinurię (12, 13). Świadczy to o tym, że rozpoznanie choroby jest zwykle późne. Białko w moczu chorych psów jest reprezentowane głównie przez albuminy (8).

Z punktu widzenia diagnostyki laboratoryjnej przy ocenianiu proteinurii należy zwrócić uwagę na okoliczność, że często używane tzw. testy paskowe do wykrywania białka (oznaczenia półilościowe) w moczu mogą dawać wyniki pozytywnie fałszywe. Niewielka zawartość białka w moczu psa jest lub może być zjawiskiem normalnym (białkomocz fizjologiczny). Małe ilości białka w relacji do stężenia moczu czynią prawdopodobieństwo odczytu zarówno dodatniego, jak i ujemnego. W interpretacji proteinurii należy zatem mieć na uwadze również ciężar właściwy moczu. Mała zawartość białka może być bowiem odczytana jako wynik ujemny, w przypadku moczu rozcieńczonego (c. wł. 1,010), lub jako wynik dodatni (1+) przy moczu stężonym i ciężarze właściwym do 1,040. Obecność erytrocytów w moczu (*haematuria*), jak również stan zapalny przewodów moczowych, może także powodować wynik dodatni. Erytrocyty, jak i wysiękanie (*exsudatio*) zapalne lub ropomocz (*pyouria*), dostarczają relatywnie znacznej ilości białka, aby wynik zakwalifikować jako proteinurię. Jeżeli nie ma hematurii ani pyourii oraz głównej przyczyny **białkomoczu selektywnego**, spowodowanego uszkodzeniem kłębuszków (glomerulopatii), obecność białka w moczu może być wynikiem obniżonej kanalikowej reabsorpcji białek (**białkomocz kanalikowy**) bądź też zwiększenia wydalania białka w filtracie kłębuszkowym, jak na przykład w przypadku szpiczaka (*myeloma*) – wydalania białka Bence-Jonesa (ryc. 1).

Aminoacyduria. Obecność aminokwasów w moczu w przebiegu choroby Fanconiego nie jest zaskoczeniem. W warunkach fizjologicznych aminokwasy są przesączone w kłębuszkach nerkowych, lecz ich większość ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach, głównie w odcinku bliższym. Niemal wszystkie, w ilościach śladowych, znajdują się jednak w moczu prawidłowym. Ich wchłanianie zwrotne jest procesem czynnym, zależnie od budowy chemicznej aminokwasów, odmiennym dla poszczególnych ich grup. Najlepiej poznanym rodzajem aminoacydurii u ludzi jest aminoacyduria aminokwasów dwuzasadowych, do których należą: cystyna, lizyna, ornityna i arginina. Aminokwasy te, w przypadku zaburzenia czynności kanalików bliższych, ulegają nieselektywnej utracie z moczem. W przypadku zespołu Fanconiego u psów upośledzenie wchłaniania zwrotnego aminokwasów nie ujawnia preferencji



W kłębuszkach nerkowych są filtrowane trzy rodzaje substancji:

nielektrolity – aminokwasy i produkty przemiany białkowej (kreatynina, mocznik, kwas moczowy)

elektrolity – sód, potas, wapń, magnez, dwuwęglan, jony chlorkowe, fosforany

woda

W kanalikach bliższych następuje selektywne wchłanianie substancji przefiltrowanych w ciałku nerkowym, jak i ich wydalanie. Oba kierunki reprezentują transport czynny lub bierny. Sekrecja oznacza transport składników z włosniczek krwionośnych (nieuwidocznionych na rysunku) do światła kanałików, reabsorpcja – aktywny transport składników i bierny wody ze światła kanałików do okotokanalikowych naczyń krwionośnych. W moczu ostatecznym głównymi kationami są K^+ , Na^+ i NH_4^+ , a anionami Cl^- , fosforany i kwas moczowy (produkt degradacji nukleotydów purynowych). Głównymi nielektrolitami są mocznik (końcowy produkt katabolizmu azotu) syntetyzowany w wątrobie oraz kreatynina (powstaje z kreatyny w komórkach mięśniowych).

Glukoza i aminokwasy podlegają niemal całkowitej reabsorpcji drogą transportu czynnego. Białko pojawia się w moczu dopiero w przypadkach uszkodzenia błony podstawnej i komórek śródbłonna kłębuszka naczyniowego ciałka nerkowego. Substancje obecne we krwi w stężeniach dla nerki nadprogowych, takie jak na przykład glukoza lub cystyna, pojawiają się w moczu ostatecznym (glukozuria i cystynuria). Tak zdarza się w cukrzycy i w niektórych postaciach zespołu Lignac-Fanco-niego u ludzi. U psów charakterystycznymi dla zespołu Fanconiego są glukozuria i aminoacyduria, w stanach przewlekłych lub ostrych pojawia się białkomocz. Inne objawy zaburzeń reabsorpcji w obrębie kanałików bliższych opisano w tekście.

Ryc. 1. Kanalikowa reabsorpcja i sekrecja

grupowej wydalania aminokwasów, jak to ma miejsce u ludzi. Najslabiej wchłanianymi zwrótnie aminokwasami są (w nawiasach procent reabsorpcji): glicyna (31%), treonina (52%), lizyna, prolina, alanina i metionina (od 64 do 69%), pozostałe – fenyloalanina, walina i arginina od 80 do 95% (8). Cystynurię wykryto tylko w jednym przypadku. Zdrowe psy wchłaniają zwrótnie aminokwasy w zakresie od 96 do 100%.

Dalsze obserwacje dokonane przez tę samą grupę badaczy pozwoliły na rozróżnienie dwóch profili aminoacydurii u psów z zespołem Fanconiego: uogólnionej lub ograniczonej (z przewagą cystynurii). Obserwacje dotyczyły 10 chorych psów (chorych od 2 do 12 miesięcy), w tym 8 rasy basenji, jednego norweskiego elkhounda i jednego owczarka szetlandzkiego (14). U basenji w 7 przypadkach stwierdzono uogólnioną aminoacydurię z reabsorpcją aminokwasów ocenioną na poziomie od 50 do 96% normy. Tylko 2 psy miały cystynurię i dodatkowo ograniczoną zdolność reabsorpcji metioniny, treoniny i glicyny. Wchłanianie wtórne glukozy, fosforanów i sodu wynosiło odpowiednio: 67 (99,6); 62 (91,6) i 90 (97,4) w stosunku do kontroli (w nawiasach). Wzrost wydalania potasu zaobserwowano u 6 z 7 badanych psów. U dwóch hiperkaliemia była rezultatem defektu absorpcji, a u pozostałych 4 nadmiernego wydalania.

Poza jednym wyjątkiem, w próbie 24-godzinnej zbiórki moczu stwierdzono zwiększone wydalanie glukozy (na poziomie 2–16 g), a także zwiększone wydalanie albumin, przeciętnie 510 mg/24 h, w zakresie od 81 do 1600 mg (przy normie u zdrowych psów 100 mg albumin/h). Ciężar właściwy moczu u 8 psów wynosił średnio 1,012 (zakres od 1,005 do 1,018). Kamienie moczowe znaleziono niemal u wszystkich psów (n = 8); była to kamica fosforanowo-amonowo-magnezowa. Radiograficznie nie wykryto nieprawidłowości w mineralizacji kośćca.

Badania biochemiczne krwi. Wyniki badań biochemicznych zwykle nie odbiegają od normy. Jedyne odstępstwa od normy dotyczyły wykazania u 4 psów umiarkowanego podwyższenia stężenia kreatyniny (od 1,6 do 2,4 mg/dl) i azotu mocznikowego (od 29 do 30 mg/dl).

Kryzys choroby. Pięć spośród chorych psów padło w pierwszych 10 do 90 dniach, licząc od wstępnego badania, a pozostałe 5 miało się dobrze przez kolejne 18 miesięcy. Objawy kryzysu trwającego około 14 dni i gwałtownego pogorszenia się stanu zdrowia kończącego się zejściem śmiertelnym miały związek z nasilającą się niewydolnością nerek. Analizą biochemiczną krwi wykazano: nadmiar kwasu moczowego i innych ciał azotowych (azotemia), hiperfosfatemię, hiperkaliemię i hiperglikemię, ponadto w dwóch przypadkach nasiloną hiponatremię i hipochloremię (15). Psy były odwodnione, wykazywały znaczą poliurię, obniżenie masy ciała i utratę łaknienia. W ostatnich 5 dniach życia dołączyło się zakażenie dróg moczowych. Ostra kwasica wystąpiła u trzech psów, przed pojawieniem się azotemii. Histopatologicznie wykryto w nerkach zmiany zapalne i martwicze, złogi mineralne, a także liczne bakterie.

Kliniczne i laboratoryjne cechy zespołu Fanconiego. Dokładniejsze poznanie klinicznych i laboratoryjnych cech zespołu Fanconiego u psów pozwala przypuszczać, że niektóre wcześniej opisane przypadki, zwłaszcza w linii chowu wsobnego norweskich elkhoundów, psów chorujących na przewlekłą nieomogę nerek, mogły mieć wrodzoną postać tego zespołu, opisanego później u basenji. Dotyczy to zwłaszcza zachorowań z objawami przewlekłej glukozurii nieskorelowanej z hiperglikemią (16, 17).

Z początkiem lat 80. ubiegłego wieku zespół Fanconiego był już odnotowywany w podręcznikach chorób psów. Jednym z pierwszych był podręcznik pod redakcją Chandlera (18), w którym chorobę tę określono jako zespół nasilonych zaburzeń reabsorpcji w kanalikach

nerkowych, podobny do idiopatycznego zespołu Fanconiego u ludzi. W podręcznikowym zapisie przewlekła niedomoga kanalików nerkowych (zespół Fanconiego) u psów charakteryzuje glukozuria (bez hipoglikemii), uogólniona aminoacyduria w powiązaniu z poliurią i polidypsją. Choroba jest nieuleczalna, a bezpośrednią przyczyną zejścia śmiertelnego jest ostra niewydolność nerek, odwodnienie, kwasica i martwica mięszu nerek. Taka charakterystyka jest niekompletnym obrazem zmian odnotowanych w opublikowanych wcześniej pracach (8, 15).

Podręcznik patologii zwierząt domowych Jubba i wsp. (13) kwalifikuje zespół Fanconiego u psów do grupy swoistych zaburzeń czynności kanalików nerkowych i łączy ją z uwarunkowaniem genetycznym. Zespół objawia się poliurią i polidypsją, hipostenurią, glukozurią przy normoglikemii, hiperfosfaturią, proteinurią i aminoacydurią. Ta ostatnia może być uogólniona lub ograniczona do cystynurii. Poliuria, traktowana jest jako pochodna glukozurii i diurezy sodowej (*natriuresis*). Zespół wykrywa się u dorosłych psów, a jego objawy wolno się nasilają. Bezpośrednią przyczyną zejścia śmiertelnego jest odwodnienie, kwasica i zmiany martwicze w nerkach.

Z kolei w podręczniku nefrologii i urologii psów i kotów (19) podkreśla się, że w zespole Fanconiego występuje glukozuria (przy normoglikemii), proteinuria, aminoacyduria i rozwija się kwasica nerkowa.

Rodzajem aktualnego podsumowania poglądu na chorobę Fanconiego u psów jest opis zamieszczony w znanym podręczniku medycyny wewnętrznej Ettingera i Feldmana (20). Autorzy umieszczają zespół w kompleksie zaburzeń czynności kanalikowych, klasyfikując go jako zaburzenie wrodzone lub nabyte. Zespół ten może towarzyszyć nowotworzeniu, nadczynności przytarczyc, niedoborowi witaminy D, amyloidozie i innym zaburzeniom.

Patogeneza. Rozwój choroby pozostaje pod decydującym wpływem dwóch mechanizmów, niezależnych od pierwotnej przyczyny. Pierwszy to uszkodzenie kanalików nerkowych, uniemożliwiające prawidłową reabsorpcję niektórych składników moczu pierwotnego, prowadzące do ich utraty z moczem. Przypuszczalnie dzieje się tak w rezultacie zmian dotyczących lipidów błon komórek kanalików nerkowych (zaburzenia płynności tych błon; 20). Drugi ma związek z zaburzeniami wewnątrzkomórkowych mechanizmów odpowiedzialnych za wytwarzanie energii koniecznej dla transportu (sekrecji i reabsorpcji) składników nieorganicznych i organicznych w komórkach kanalików nerkowych. Każda substancja nefrotoksyczna uszkadzająca kanaliki nerkowe: metale ciężkie, lizol, kwas maleinowy oraz leki, jak: antybiotyki z grupy gentamycyny, cefalosporyn, tetracyklin (przeterminowana tetracyklina); cisplatyna (lek z grupy cytostatyków) i salicylany, może uszkadzać kanaliki lub proces transportu.

Objawy choroby. Zmniejszenie zdolności zagęszczania moczu objawia się moczówką nefrogenną (*diabetes insipidus renalis*) połączoną z glukozurią. Objawy kliniczne obejmują: poliurię i polidypsję, ubytek masy ciała, odwodnienie i osłabienie mięśniowe. Choroba jest częściej rozpoznawana u psów dorosłych, po stwierdzeniu niskiego ciężaru właściwego moczu i glukozurii, przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi. Towarzysząca temu proteinuria jest umiarkowana. Kwasica metaboliczna o zmiennym nasileniu pojawia się przy obniżeniu reabsorpcji kanalikowej wodorowęglanu (HCO_3^-). Hipokaliemia pojawia się po dłuższym czasie trwania choroby, towarzyszy jej osłabienie mięśniowe. Azotemia i hiperfosfatemia pojawiają się w zaawansowanym stadium choroby.

Rokowanie. Z przebiegu choroby u psów rasy basenji wynika, że prognozowanie jest trudne. Niektóre psy z przewlekłym uszkodzeniem nerek giną w ciągu kilku miesięcy, a inne nie wykazują stanów pogorszenia czy zaostrzenia stanu choroby przez kilka lat. Bezpośrednią

przyczyną zejścia śmiertelnego jest ostra niewydolność nerek (*insufficiencia renalis acuta*; acute renal failure), martwica kory nerek lub zapalenie odmiedniczkowe (*pyelonephritis*) na tle zakażenia bakteryjnego.

Leczenie. Leczenie ogranicza się do zapobiegania i monitorowania kwasicy metabolicznej, stosowania właściwych antybiotyków w przypadku leczenia zakażenia dróg moczowych oraz postępowania zachowawczego w stanach zaostrzenia zaburzeń czynności nerek.

Występowanie. Zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Fanconiego dotyczy psów ras basenji i norweski elkhound. Raport z 1990 r. (22), prezentujący występowanie i geograficzne rozmieszczenie przypadków zespołu Fanconiego u basenji w Stanach Zjednoczonych, opracowano na podstawie odpowiedzi lekarzy na pytania ankiety. Z raportu tego wynika, że występowanie tego zespołu dotyczy 10% psów rasy basenji trafiających do lecznic. Z kolei w podręczniku Ettingera (20) podano, że zachorowalność psów rasy basenji na zespół Fanconiego jest wyższa i wynosi od 10 do 30%.

Z badań ankietowych wynika też, że połowa zachorowań pojawia się między 4. a 8. rokiem życia, pozostałe rozpoznano się u psów w wieku od 1 do 12 lat. Nie stwierdza się predylekcji zależnej od płci. Zespół współistnieje stosunkowo często z innymi chorobami; w kolejności malejącej (w nawiasie procent przypadków) z: niedoczynnością tarczycy (28%), cukrzycą (9%), zespołem upośledzonego wchłaniania (9%) i zakażeniami dróg moczowych (7%).

Najczęstszymi objawami wymienianymi w ankiecie były: poliuria i polidypsja (93%), zmniejszenie masy ciała (79%), obniżona aktywność (69%), niekorzystna zmiana okrywy włosowej (69%) i polifagia (14%). Zdaniem autorów, rozpoznanie różnicowe powinno mieć na uwadze: cukrzycę, moczówkę prostą i inne choroby nerek (22). Rokowanie jest niekorzystne z uwagi na progresywny charakter choroby, kończący się ostrą niewydolnością nerek (23).

Poza Stanami Zjednoczonymi zespół Fanconiego wykrywano u psów rasy basenji, jak również u innych ras: norweskiego elkhounda, yorkshire teriera, border teriera, owczarka szetlandzkiego, whippet, labradora retrievera, pudla i dobermana. Niektóre przypadki miały związek z leczeniem amoksyliną (24, 25, 26, 27).

Piśmiennictwo

1. Ślebodziński A. B, Lewicka M. T.: Zespół Fanconiego u polskiego owczarka nizinnego. *Życie Wet.* 2004 (w druku).
2. Debré R., Marie J., Cleret F.: Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique at une glycosurie. *Arch. Med. Enf.* 1934, **37**, 597–606.
3. Toni de G.: Remarks on the relation between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta Paediatr. Scand.* 1933, **16**, 479–484.
4. Janiak T.: Diagnostyka laboratoryjna w chorobach wewnętrznych zwierząt domowych. Wyd. II., Akademia Rolnicza, Wrocław 1979, s. 43.
5. Finco D. R.: Congenital and inherited renal disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1973, **9**, 301–303.
6. Easley R. J., Breitschwerdt E. B.: Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three banseji dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1976, **168**, 938–943.
7. Bovee K. C., Joyce T. Y., Reynolds R., Segal S.: Spontaneous Fanconi syndrome in the dog. *Metabolism* 1978, **27**, 45–52.
8. Bovee K. C., Joyce T. Y., Reynolds R., Segal S.: The Fanconi syndrome in basenji dogs. A new model for renal transport defects. *Science* 1978, **201**, 1129–1131.
9. Sznajda J. (red.): Biochemia kliniczna w praktyce lekarskiej. PZWL, Warszawa 1983, s. 306.
10. Labhart A. (ed.): Clinical Endocrinology. *Theory and Practice.* Springer-Verlag, New York 1974, s. 926–927.

11. Job J.-C., Pierson M. (eds.): *Pediatric Endocrinology*. Wiley Medical Publ., New York 1981, s. 527.
12. Hall R., Anderson J., Smart G. S. A., Besser M.: *Fundamentals of Clinical Endocrinology*. Pitman, London 1982.
13. Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N.: *Pathology of Domestic Animals*. 3rd edit., Academic Press, San Diego 1985, t. 2, s. 376.
14. Bush B. M.: *Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians*. Blackwell Scientific Publ., Oxford 1991, s. 432.
15. Bovee K. C., Joyce T. Y., Blazer-Yost B., Goldschmidt M. S., Segal S.: Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1979, **174**, 1094–1099.
16. Finco D. R., Kurtz H. J., Low D. G., Perman V.: Familial renal disease in Norwegian Elkhound Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1970, **156**, 747–760.
17. Finco D. R.: Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *Am. J. Vet Res.* 1976, **37**, 87–91.
18. Chandler E. A., Sutton J. B., Thompson D. J.: *Canine Medicine and Therapeutics*. 2nd ed., Blackwell Sci. Publ., Oxford 1984.
19. Osborne C. A.: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Lea & Febiger, Baltimore 1995, s. 136–137.
20. Ettinger S. J., Feldman F. C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5th edit., vol. 2, W. B. Saunders Comp., Philadelphia 2000., s. 1708–1709.
21. Hsu-Byl., McNamara P. D., Mahoney S. G., Fenstermacher E. A., Rea C. T., Bovee K. C., Segal S.: Membrane fluidity and sodium transport by renal membranes from dogs with spontaneous idiopathic Fanconi syndrome. *Metabolism Clin. Exper.* 1992, **41**, 253–259.
22. Noonan C. H. B., Jeffrey M. K.: Prevalence and geographical distribution of Fanconi syndrome in basenji in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, **197**, 345–349.
23. Sodikoff C.: *Laboratory Profiles of Small Animal Disease – a Guide to Laboratory Diagnosis*. California American Veterinary Publ. Inc., Santa Barbara 1981, s. 88–89.
24. Brak H., Perk R.: Fanconi syndrome associated with amoxicillin therapy in the dog. *Canine Pract.* 1995, **20**, 19–22.
25. Settles E., Schmidt D.: Fanconi syndrome in a labrador retriever. *J. Vet. Inter. Med.*, 1994, **8**, 390–393.
26. Escolar E., Perez-Alenza D., Diaz M., Rodriguez A.: Canine Fanconi syndrome. *J. Small Anim. Pract.* 1993, **34**, 567–570.
27. Darigrand-Haag R. A., Center S. A., Randolph J. F., Lewis R. M., Wood P. A.: Congenital Fanconi syndrome associated with renal dysplasia in 2 border terriers. *J. Vet. Inter. Med.*, 1996, **10**, 412–419