

Hypertrophic osteopathy

Sapierzyński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The purpose of this paper was to present and describe particular disease of bones. Hypertrophic osteopathy (HOA) is the symmetrical periosteal proliferation of new bone on the four limbs, chiefly localized to the phalanges and terminal epiphyses of the long bones almost always associated with a chronic intra-thoracic, occasionally an intra-abdominal, disease usually a neoplasm. Clinically HOA is manifested by the presence of firm and painful swelling of the distal portion of limbs that is related to intra-thoracic mass or process, or infrequently, to primary extra-thoracic tumors, such as renal carcinoma, ovarian tumor and urinary bladder tumors. The pathogenesis of hypertrophic osteopathy is not completely understood and it is thought to be multifactorial. Surgery of thoracic mass leads quickly to decrease of both clinical signs and radiographic changes. Hypertrophic osteopathy is most commonly observed in dogs, but cats, horses, as other domestic and wild animals can also be affected.

Keywords: hypertrophic osteopathy, thoracic mass, VEGF.

Osteopatia przerostowa (osteoartropatia płucna, przerostowa osteopatia płucna, choroba Marie'a, zespół płucno-kostny, hypertrophic osteopathy) jest procesem rozrostowym kości długich, który charakteryzuje się podokostnowym tworzeniem nowej kości.

Osteopatia przerostowa dotyczy z reguły wszystkich kończyn i objawia się obustronną kulawizną, która jest wynikiem procesu rozrostowego z towarzyszącą reakcją zapalną. Proces ten towarzyszy wielu procesom nowotworowym i nienowotworowym, w przebiegu których obserwuje się występowania patologicznych mas w obrębie klatki piersiowej, chociaż opisywano też przypadki związku ze zmianami w innej lokalizacji (1). W przypadkach gdy osteopatia przerostowa towarzyszy chorobie nowotworowej jest ona uznawana za zespół paranowotworowy i może być w niektórych przypadkach pierwszym zauważalnym objawem występowania nowotworu w ogóle.

Wykrycie cech osteopatii przerostowej powinno być w każdym przypadku wskazaniem do badania rentgenowskiego klatki piersiowej. Usunięcie chirurgiczne domniemanej przyczyny (resekcja guza płuca) w większości przypadków prowadzi do regresji zmian, co potwierdza związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zmianą guzowatą a osteopatią przerostową (1, 2, 3,

Osteopatia przerostowa

Rafał Sapierzyński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

4). Co więcej, nawrót nowotworu po chirurgicznej resekcji wiąże się z ponownym rozwojem zmian wytwórczych kości, które uprzednio ustąpiły (1, 3).

Wykrycie klinicznych lub radiologicznych cech osteopatii przerostowej powinno być w każdym przypadku wskazaniem do wykonania badań obrazowych klatki piersiowej lub/i jamy brzusznej.

Odpowiednikiem osteopatii przerostowej u ludzi jest osteoartropatia przerostowa u zwierząt, która charakteryzuje się rozrostem w obrębie skóry oraz kości w dalszych częściach kończyn oraz zapaleniem stawów i jest najczęściej spowodowana niedrobnokomórkowym rakiem płuc (występuje u 4–32% pacjentów z tym nowotworem).

U ludzi opisano również przypadki pierwotnej osteoartropatii przerostowej, choroby o podłożu genetycznym, która pojawia się u dzieci i z reguły mija wraz z wiekiem (5).

Zespół opisano u psów (często o osobników w średnim wieku), kotów, bydła, koni, osłów, fretek oraz zwierząt dzikich (alpaki, łosia, jelenia, tygrysa i szympansa; 1, 4, 6, 7, 8, 9, 10).

Jak wspomniano wcześniej, osteopatia przerostowa towarzyszy najczęściej pierwotnym i wtórnym nowotworom płuc: rakom oskrzelikowo-pęcherzykowemu, rakowi płaskonabłonkowemu, przerzutom kostniakomiesaka i przerzutom guzów sutka.

Przypadki osteopatii przerostowej notowano w następujących guzach pozapiersiowych: rak nabłonka przejściowego miedniczki nerkowej i pęcherza moczowego, nerczak (*nephroblastoma*), gruczolak nerki, mięśniak gładkokomórkowy mięsaka, guzy jajnika i rak nadnercza (2, 4, 9, 11).

Spśród zmian o charakterze nienowotworowym osteopatię przerostową u zwierząt obserwowano w przebiegu zapalenia płuc, ziarniniaków płuc, ropni płuc, obecności ciała obcych w drzewie oskrzelowym i tkance płucnej (nasiona traw, gwałdz), robaczycy sercowo-płucnej, zaburzeń rozwojowych serca oraz *endocarditis* (8, 10, 12, 13).

Obserwowano też przypadki osteopatii przerostowej w związku ze zmianami, jakie rozpoznaje się w przełyku, np. u psów na tle inwazji *Spirocerca lupi* lub u zwierząt z wrodzonym przełykiem olbrzymim (14). U koniowatych najpowszechniejszą przyczyną osteopatii przerostowej są zmiany o charakterze zapalenia ziarniniakowego (około 2/3 przypadków; 7).

Opisywano także przypadki idiopatyczne, w których nie udało się wykazać żadnej pierwotnej przyczyny zmian kostnych o charakterze osteopatii przerostowej (7).

Patogeneza

Patogeneza osteopatii przerostowej jest niejasna, ale wydaje się, że jest wieloczynnikowa. W przeszłości za najbardziej prawdopodobny mechanizm uważano wzrost przepływu krwi w obwodowych odcinkach kończyn, spowodowany drażnieniem zakończeń nerwu błędnego przez patologiczne twory zlokalizowane w klatce piersiowej (wagotomia wykonana w takich przypadkach powoduje cofnięcie się zmian kostnych).

Według innej teorii zwiększony przepływ krwi przez naczynia nie wynika z od ruchu nerwowego, ale jest w jakiś inny sposób związany z chorobą podstawową lub jest spowodowany substancjami chemicznymi produkowanymi przez komórki nowotworowe lub komórki zmiany nienowotworowej. Bez względu jednak na pierwotny mechanizm, zwiększony przepływ krwi stymuluje rozrost bogato unaczynionej tkanki łącznej włóknistej, która ulega metaplastyce włóknisto-chrząstki, z ogniskową osteogenezą.

Według obecnie proponowanej teorii odnośnie do powstawania tego zespołu należy uwzględnić proces przebiegający z udziałem czynników wzrostowych, takich jak śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) lub/i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), produkowanych lokalnie przez megakariocyty i płytki krwi. W badaniach przeprowadzonych u ludzi z guzami płuc wykazano, że u osób, u których rozwinęła się osteopatia przerostowa osoczowe stężenia VEGF i PDGF były wyższe, niż u pacjentów z guzem płuc, ale bez osteopatii przerostowej (9, 15). Dodatkowa resekcja guza doprowadza do zmniejszenia osoczowego stężenia tych czynników wzrostowych.

Szukając wytłumaczenia takiej teorii i opierając się na badaniach przeprowadzonych u ludzi, wydaje się, że kluczową rolę w rozwoju osteopatii przerostowej odgrywa interakcja pomiędzy megakariocytami oraz płytkami krwi i komórkami śródbłonka naczyńowego (5, 16). Wiadomo, że fragmentacja megakariocytów w płytce krwi odbywa się nie tylko w szpiku kostnym, ale także w obrębie naczyń krwionośnych płuc (w drobnych naczyniach płuc u psów często obserwuje się megakariocyty). W czasie takiej fragmentacji nowo powstałe trombocyty wchodzą w reakcję z komórkami śródbłonka, stymulując je do produkcji różnych cytokin, w szczególności VEGF.

Z kolei VEGF, PDGF i prawdopodobnie inne cytokiny (np. transformujący czynnik wzrostu – TGF- β 1) stymulują proliferację komórek śródbłonka, fibroblastów, osteoblastów, szczególnie w obrębie dystalnych odcinków kończyn, co zapoczątkowuje osteogenezę (16). Dodatkowo, nasilenie syntezy VEGF (być może także PDGF) może być stymulowane

niedotlenieniem (za co może odpowiadać zajęcie płuc przez proces patologiczny) lub cytokiny są produkowane przez komórki nowotworowe lub nienowotworowe tworzące zmiany, które uważa się za czynnik wywołujący rozwój osteopatii przerostowej.

Obraz morfologiczny

U zwierząt z osteopatią przerostową obserwuje się symetryczne (obejmujące wszystkie kończyny) obrzęki dalszych odcinków kończyn (ryc. 1), które sprawiają zwierzęciu ból: bolesność dotykowa, a także objawiająca się kulawizną. W części przypadków wyraźne zmiany obserwowano jedynie w kończynach piersiowych lub zmiany są bardzo subtelne, wręcz trudne do wykrycia w czasie badania fizykalnego, jednak najczęściej i w takich przypadkach można je wykryć za pomocą badań obrazowych (1, 9, 10).

Objawy kliniczne związane z bolesnością kości ustępują bardzo szybko po usunięciu zmian w płucach. W jednym z badań

resekcja guzów płuc doprowadziła do ustąpienia objawów klinicznych już po 24 godzinach od zabiegu (3).

W obrazie radiologicznym u psów i kotów stwierdza się zmiany pod postacią odczynu okostnej z tworzeniem nowej kości, obejmujące głównie trzon kości długich (ryc. 2) oraz paliczków, rozpoczynając się w obrębie śródstopia i śródreżca (9).

U koniowatych w przebiegu osteopatii przerostowej zmiany są najsilniej wyrażone także w obrębie kości śródreżca i śródstopia (7). W początkowych etapach procesu nowo tworzona kość odkłada się palisadowato (pod kątem prostym do osi długiej kości) i ma nieregularny brzeg, jednak z czasem powierzchnia kości zostaje wygładzona (17). Powierzchnie stawowe kości nigdy nie są objęte opisanymi zmianami. Po usunięciu przyczyny pierwotnej zmiany kostne ustępują w stosunkowo szybko (1).

W zdecydowanej większości przypadków badanie rentgenowskie klatki piersiowej wykazuje obecność procesu



Ryc. 1. Osteopatia przerostowa. Obrzęk, a właściwie zgrubienie kończyny piersiowej u 12-letniej sukki, owczarka niemieckiego; zwierzę zostało doprowadzone do lecznicy z powodu bolesności przy poruszaniu się



Ryc. 2. Obraz radiologiczny dalszego odcinka lewej kończyny piersiowej psa z ryc. 1; zmiany obejmują: symetryczne procesy wytwórcze okostnej wzdłuż trzonów kości promieniowej i łokciowej, a także kości śródreżca i palców



Ryc. 3. Obraz radiologiczny klatki piersiowej psa z ryc. 1; widoczny cień o wysyceniu tkanek miękkich, sumujący się częściowo i spłaszczający lewą odnogę przepony, co wskazuje na zmianę śródmiąższową guzowatą płata lewego doogonowego płuca; dodatkowo obecne też nasilone zmiany zwyrodnieniowe segmentów mostka, połączeń chrzęstno-kostnych żeber oraz kręgosłupa Th-L (spondyloza)

patologicznego w płucach (**ryc. 3**) lub, rzadziej, w obrębie jamy brzusznej.

W obrazie mikroskopowym zmian kostnych stwierdza się rozchodzące się od powierzchni kości korowej, ale poniżej okostnej promieniście wyrosła utworzone z kości bełczkowatej. Przestrzenie pomiędzy bełczkami są wypełnione komórkami tłuszczowymi z niewielką liczbą komórek hematopoezy. Dodatkowo obecne są też obszary utworzonej

z kości grubowłóknistej oraz chrząstki skłistej (9).

Piśmiennictwo

1. Lee J.H., Lee J.H., Yoon H.Y., Kim N.H., Sur J.H., Jeong S.W.: Hypertrophic osteopathy associated with pulmonary adenocarcinoma in a dog. *J. Vet. Med. Sci.* 2011, **26**, 125–129.
2. Becker T.J., Perry R.L., Watson G.L.: Regression of hypertrophic osteopathy in a cat after surgical excision of an adrenocortical carcinoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, **35**, 499–505.
3. Liptak J.M., Monnet E., Dernel W.S., Withrow S.J.: Pulmonary metastasectomy in the management of four dogs with hypertrophic osteopathy. *Vet. Comp. Oncol.* 2004, **1**, 1–12.
4. Grillo T.P., Brando C.V.S., Mamprim J., de Jesus C.M.N., Santos T.C., Minto B.W.: Hypertrophic osteopathy associated with renal pelvic transitional cell carcinoma in a dog. *Can. Vet. J.* 2007, **48**, 745–747.
5. Puszczewicz., Majewski D.: Osteoartropatia przerostowa. *Przeg. Reumatol.* 2010, **31**, 1–3.
6. Merritt A.M., Dodd D.C., Reid C.F., Boucher W.B.: Hypertrophic pulmonary osteopathy in a steer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1971, **159**, 443–448.
7. Mair T.S., Dyson S.J., Fraser J.A., Edwards G.B., Hillyer M.H., Love S.: Hypertrophic osteopathy (Marie's disease) in *Equidae*: a review of twenty-four cases. *Equine Vet. J.* 1996, **28**, 256–262.
8. Dunn M.E., Blond L., Letard D., Di Fruscia R.: Hypertrophic osteopathy associated with infective endocarditis in an adult boxer dog. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **48**, 99–103.
9. Jonson R.L., Lenz S.D.: Hypertrophic osteopathy associated with a renal adenoma in a cat. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2011, **23**, 171–175.
10. Piccionello A.P., Dini E., Tambella A.M., Cerquetella M., Vullo C.: *Vet. Med.*, 2012, **57**, 618–621.
11. Chiang Y.C., Liu C.H., Ho S.Y., Lin C.T., Yeh L.S.: Hypertrophic osteopathy associated with disseminated metastases of renal cell carcinoma in the dog: a case report. *J. Vet. Med. Sci.* 2007, **69**, 209–212.
12. Anderson T.P., Walker M.C., Goring R.L.: Cardiogenic hypertrophic osteopathy in a dog with a right-to-left shunting patent ductus arteriosus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 1464–1466, 1453.
13. Foster W.K., Armstrong J.A.: Hypertrophic osteopathy associated with pulmonary *Eikenella corrodens* infection in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006, **228**, 1366–1369.
14. Watrus B.J., Blumenfeld B.: Congenital megaesophagus with hypertrophic osteopathy in a 6-year-old dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2002, **6**, 545–549.
15. Atkinson S., Fox S.B.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play central role in the pathogenesis of the digital clubbing. *J. Pathol.* 2004, **203**, 721–728.
16. Zhang Z., Zhang C., Zhang Z.: Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front. Med.* 2013, **7**, 60–64.
17. Kealy J.K., McAllister H.: Kości i stawy. W: *Diagnostyka Radiologiczna i Ultrasonograficzna Psów i Kotów*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2005, 293–381.