

Anatomo- and histopathological lesions in liver during selected avian diseases. Part III. Non-infectious, metabolic and neoplastic diseases

Dolka I.¹, Dolka B.², Division of Animal Pathomorphology¹, Division of Avian Diseases², Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This review is focused on the non-infectious, metabolic and neoplastic diseases in birds and their anatomo- and histopathological liver manifestations. Inherited hepatic disorders and/or trauma are rarely recognized in birds. However, liver rupture is not uncommon and is frequently associated with fatty degeneration, amyloidosis, necrosis or tumor formation. Hepatic lipidosis is quite common among pet birds and poultry as a consequence of increased fat mobilization. Microscopic examination reveals areas of hepatic cells with cytoplasmic vacuoles containing lipid droplets. The fatty liver hemorrhagic syndrome (FLHS) has been reported in laying hens. Metabolic liver disorders include also visceral gout, frequently observed in budgerigars, with chalk-like urates deposits on the liver capsule and amyloidosis, often found in waterfowl, with proteinaceous deposits in Disse's space. Also hemosiderosis with hemosiderin accumulation in the liver can be recognized, usually without accompanying clinical signs. Chronic hepatitis and also hepatic cirrhosis are both characterized by mononuclear cells infiltration, bile duct hyperplasia and moderate to marked fibrosis. Neoplastic liver diseases in poultry include lymphoproliferative diseases and Marek's disease, whereas in pet and captive birds more common are hepatocellular adenoma/carcinoma and bile duct adenoma/carcinoma. It should be mentioned that a great variety of factors can underlay anatomo- and histopathological liver lesions in birds, namely mycotoxins, algae, arsenic derivatives, pyrrolizidine alkaloids and many others.

Keywords: avian histopathology, metabolic disorders, fatty liver diseases, iron storage disease, hepatic neoplasms.

Zmiany sekcyjne i histopatologiczne w wątrobie w przebiegu niektórych chorób ptaków.

Część III. Choroby niezakaźne, metaboliczne i nowotworowe

Izabella Dolka¹, Beata Dolka²

z Zakładu Patomorfologii Zwierząt¹ oraz Zakładu Chorób Ptaków² Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Zaburzenia rozwojowe

W piśmiennictwie istnieją nieliczne dane na temat zaburzeń rozwojowych wątroby u ptaków. Jak dotąd opisano przypadek występowania torbieni z pozawątrobowych dróg żółciowych u 8-tygodniowego żako (1).

Hemopoeza pozaszpikowa

Cechuje się występowaniem ognisk niedojrzałych komórek linii mieloidalnej i granulocytarnej okołonaczyniowo i w obrębie mięszu wątroby ptaków, nie tylko na etapie zarodkowym, ale również w różnym okresie po wykluciu. Jest to zmiana fizjologiczna, którą należy odróżnić od nacieku zapalnego oraz hemopoezy w warunkach patologicznych, np. w związku z przewlekłą utratą krwi, przewlekłym zapaleniem, uszkodzeniem szpiku, niezależnie od przyczyny, oraz z białaczką.

Urazowe pęknięcie wątroby

Wątroba u ptaków przylega do mostka, co wiąże się z ryzykiem pęknięcia mięszu pod wpływem silnych urazów mechanicznych. Częściej jednak stwierdza się wtórne

uszkodzenie, zwykle powiększonej wątroby na skutek zwyrodnienia tłuszczowego, amyloidozy, martwicy hepatocytów, mykobakteriozy lub choroby nowotworowej. Pęknięcie mięszu może być tylko podtorebkowe, tzn. przy zachowaniu ciągłości torebki, jednak wylewy krwi prowadzą do uszkodzenia hepatocytów. Rozległe krwiaki mogą być widoczne nawet przez powłoki brzuszne. Przyczyną powstawania podtorebkowych krwiaków wątroby u młodych ptaków może być nieumiejętne obchodzenie się z nimi, np. wypadnięcie z rąk, delikatne trzymanie. Większość doniesień na ten temat dotyczy piskląt ary, jednak etiologia krwiaków podtorebkowych u tych ptaków do końca nie została poznana. Wydaje się, że jest związana z żywieniem domowym oraz predyspozycją ar do stłuszczenia wątroby. Warto zaznaczyć, że krwiaki wątroby sprzyjają rozwojowi niedokrwistości, dlatego też pacjentom należy podawać witaminę K, a w ciężkich przypadkach wskazana jest transfuzja krwi (2). Zdarza się, że torebka narządu również ulega pęknięciu i wówczas krew dostaje się do przestrzeni otrzewnej wokół wątroby, dzięki czemu u ptaków istnieje możliwość opanowania wstrząsu i zwiększenia szans na

przeżycie. U ptaków stwierdzano również rany postrzałowe wątroby oraz przebicie narządu przez ostre ciało obce znajdujące się w żołądku gruczołowym lub w dolnym odcinku przełyku, co prowadziło do powstawania ropni (3).

Stłuszczenie wątroby

Jednym z najczęstszych zaburzeń wątroby są choroby metaboliczne, a w szczególności **zespół tłuszczowego zwyrodnienia wątroby**, określane również jako stłuszczenie lub lipidozą wątroby. U kur niosek trzymany w klatkach i innych ptaków typu nieśnego spotykany jest **zespół tłuszczowo-hemoragiczny wątroby** (fatty liver haemorrhagic syndrome – FLHS) nazywanym również zespołem krwotocznym stłuszczonej wątroby.

Innymi zaburzeniami metabolizmu tłuszczów są także: **zespół stłuszczonej wątroby i nerek** (fatty liver and kidney syndrome – FLKS) u młodych kurcząt brojlerów, **lipidoza wątroby indyków** spotykana u samic w wieku 12–24 tyg. i indyków typu mięsnego oraz **stłuszczenie wątroby u ptaków ozdobnych**. Najczęstszą przyczyną zwyrodnienia tłuszczowego wątroby jest karmienie ptaków wysokoenergetyczną paszą. Do rozwoju FLHS predysponuje także ograniczona ruchliwość (np. ptaki hodowane w systemie klatkowym), wysoka temperatura (okres letni zniechęca ptaki do poruszania się), niski poziom wapnia, kwasu linolowego, biotyny, seleniu i choliny. Polin i wsp. (4) wykazali wpływ estrogenów na zwiększoną mobilizację kwasów tłuszczowych i ich gromadzenie w wątrobie u kur w okresie nieśności. Jednakże etiopatogeneza nadal nie została dokładnie poznana, podobnie jak w przypadku FLKS oraz lipidozy wątroby indyków, chociaż w tych przypadkach brane są również pod uwagę czynniki genetyczne i warunki środowiskowe.

Stłuszczenie wątroby u ptaków ozdobnych, szczególnie u amazonek, papużek falistych, ar oraz nimf, powstaje najczęściej wskutek nieprawidłowego żywienia, np. nasionami oleistymi, zwłaszcza nasionami słonecznika, pokarmami bogatymi w cukier, sól, paprykę, które pobudzają apetyt, oraz np. słodycze, chipsy. Opisało również FLKS u sokołów drzemlików (*Falco columbarius*) w związku z niewłaściwym żywieniem tych ptaków trzymany w niewoli (5, 6), jak również stłuszczenie wątroby u astryldów (ziarnojadów) żywnych miękką karmą oraz larwami mącznika młynarka. Stłuszczenie wątroby u ptaków ozdobnych może pojawić się wtórnie w przebiegu innych chorób, np. cukrzycy, nowotworach, a także już u jednodniowych piskląt kakadu i ar z niezresorbowanym woreczkiem żółtkowym.

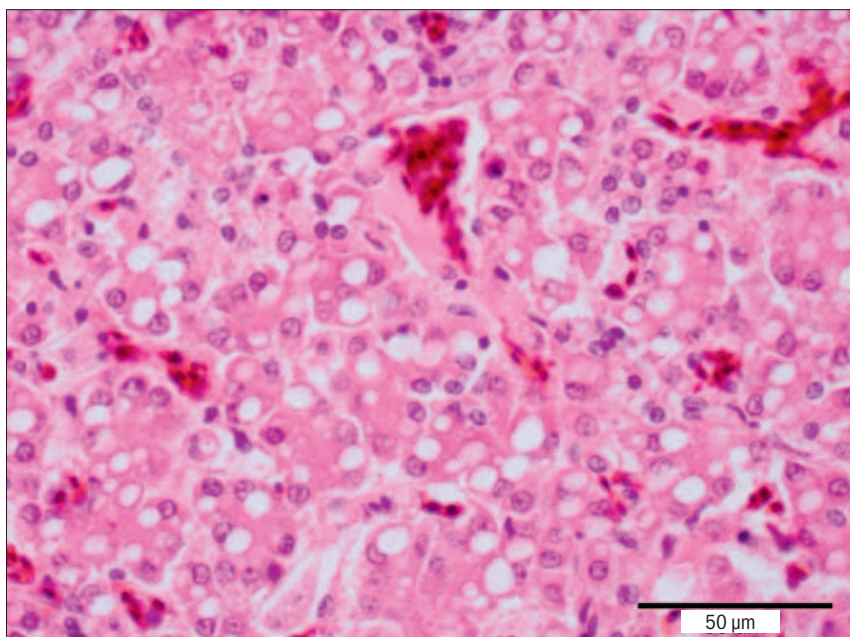
Warto podkreślić, że skłonność ptaków do stłuszczenia wątroby wynika z uwarunkowań fizjologicznych, takich jak wysoka zawartość lipidów w woreczku żółtkowym, oraz proces lipogenezy w wątrobie, tymczasem u ssaków odbywa się on głównie w tkance tłuszczowej. W warunkach fizjologicznych nadmierna zawartość lipidów w hepatocytach występuje u kilkudniowych kurcząt, u ptaków w okresie nieśności oraz u indyków i gęsi, dlatego też stłuszczenie wątroby w tym przypadku jest cechą morfologiczną, a nie procesem chorobowym.

Sekcyjnie wątroba jest powiększona, krucha, jasna, żółtawa (ryc. 1). W przypadku FLHS w obrębie mięszu oraz podtorebko obserwuje się krwaki przyjmujące

zabarwienie od zielonego do brązowego. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwyrodnienie tłuszczowe hepatocytów – drobnokropelkowe (liczne drobne wakuolki tłuszczowe, jądro komórkowe pozostaje w centrum hepatocytu) lub/i grubo- albo wielkokropelkowe (duża wakuola, która spycha jądro komórkowe na obwód). Przeładowane lipidami komórki zwykle ulegają martwicy. Omawiane zmiany obrazuje ryc. 2. W celu uwidocznienia tłuszczów prostych w komórcie w skrawkach mroźniowych należy stosować barwienie Sudanem III (tłuszcz barwi się na kolor pomarańczowy), błękitem Nilu (na niebiesko) lub czerwienią oleistą (na czernono). W skrawkach parafinowych tłuszcz



Ryc. 1. Zwyrodnienie tłuszczowe wątroby nimfy. Ponadto widoczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w jamie ciała (fot. A. Ledwoń z Zakładu Patologii Zwierząt Egzotycznych, Laboratoryjnych, Nieudomowionych i Ryb)



Ryc. 2. Zwyrodnienie tłuszczowe drobnokropelkowe i grubokropelkowe hepatocytów. Barwienie H-E, pow. 400×

jest wyflukiwany przez alkohole i można zaobserwować tylko miejsca w postaci pustych przestrzeni, a same komórki przyjmują piankowy wygląd. Ponadto w obrębie stłuszczonego narządu można wykazać nacieki zapalne oraz włóknienie. Przyczyna powstawania wylewów krwi w przebiegu FLHS nie została do końca ustalona. Według niektórych danych do krwotoków predysponuje samo stłuszczenie mięszu, według innych liza włókien retikuliny, uszkodzenie błon komórkowych oraz spadek aktywności peroksydazy glutationowej w związku z niedoborem selenu i witaminy E (7). W wątrobie indyków, oprócz stłuszczenia i krwotoków, stwierdza się rozległe ogniska martwicy oraz hiperplazję przewodów żółciowych. Co ciekawe, tak masywnej martwicy nie towarzyszy odczyn zapalny, co może sugerować udział toksyn w etiologii choroby u tych ptaków, np. mikotoksyn (8).

Morfologicznym objawem zaburzeń metabolizmu lipidów są **kępki żółte** (*xanthoma*) lokalizujące się głównie w skórze ptaków, niekiedy również w wątrobie, najczęściej u samic papużek falistych, nimf i kur niosek. Chociaż etiopatogeneza nie została poznana, są one spowodowane hiperlipidemią (głównie wysokim poziomem cholesterolu) wynikającą z różnych przyczyn, np. dieta bogatotłuszczowa, otyłość, cukrzyca. Rozważane jest także tło genetyczne i uraz mechaniczny. Ksantoma, pomimo nazwy i wyglądu guzka oraz cech miejscowej inwazyjności, nie jest zmianą nowotworową. Guzki przyjmują barwę żółtobiałą lub żółtopomarańczową (gr. *xanthos* oznacza żółty), co wynika z gromadzenia przez makrofagi i histocyty cholesterolu i jego estrów oraz tworzenia komórek piankowych. Komórki te charakteryzują się jasną cytoplazmą i małym, centralnie ułożonym pęcherzykowatym jądrem. Ponadto kępki zawierają komórki wielojądrowe typu Toutona, czyli wielojądrzaste makrofagi obciążone lipidami (6).

Skaza moczanowa – postać trzewna

Postać trzewna skazy moczanowej (*diathesis urica viscerale*, visceral gout) charakteryzuje się odkładaniem złogów moczanów w nerkach, na powierzchni błon surowiczych, m.in. wątroby, serca, worków powietrznych. Przyczyną jest nadmierne gromadzenie się we krwi kwasu moczowego, co prowadzi do wytrącania się jego soli. Występuje wtórnie w chorobach nerek, np. na tle zakaźnym (zakażenie wirusem zapalenia nerek ptaków, zakaźnego zapalenia oskrzeli lub spowodowanych błędami żywieniowymi (niedobór witaminy A, niedostateczna podaż wody, zawartość mikotoksyn w paszy), długotrwałe leczenie i nowotwory. Najczęściej dotyczy

papużek falistych, nimf, ptaków wodnych oraz grzebiących, rzadziej kanarków i gołębi. Omawiana postać skazy moczanowej zwykle jest rozpoznawana pośmiertnie. Stwierdza się zgrubienie torebki wątroby, która jest pokryta szarobiałym lub śnieżnobiałym nalotem widocznym w barwieniu hematoksyliną i eozyną (H-E), jako słabo zasadochłonne bądź kwasochłonne struktury fibrylarne lub masy bezpostaciowe (9). Złogi moczanów przybierają taki wygląd ze względu na to, że łatwo rozpuszczają się w wodzie podczas utrwalania w formalinie. Stąd, aby uwidocznić typowe igiełkowate kryształki o miotelkowym układzie, konieczny jest bezwodny utrwalacz – alkohol absolutny. Ponadto kryształki moczanów wybarwiają się na czarno metodą de Galantha. Sporadycznie złogi stwierdza się w mięszu wątroby, niekiedy w miejscu ich występowania widoczne są puste przestrzenie kształtu igiełkowatego w obrębie ognisk martwicy. Z czasem wokół gromadzą się początkowo heterofile, później komórki olbrzymie i histocyty, tworząc, tzw. guzki dna (*tophi urici*).

Zwyrodnienie amyloidowe wątroby

Zwyrodnienie amyloidowe (*degeneratio amyloidea*), zwane też amyloidozą (*amyloidosis*), polega na odkładaniu pozakomórkowo nierozpuszczalnych złogów białkowych, które określa się mianem amyloidu. Schorzenie to opisywano u ptaków wodnych, takich jak kaczki, gęsi, flamingi i łabędzie. U ptaków występuje amyloidoza odczynowa (wtórna), związana z odkładaniem amyloidu pochodzącego z surowiczego amyloidu A (SAA). Amyloid A należy do białek ostrej fazy produkowanych w wątrobie pod wpływem długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu przewlekłych zapaleń, np. zapalenie skóry palców i podeszwy stóp („bumblefoot”), mykobakteriozy i aspergilozy. Liczne badania doświadczalne i przypadki kliniczne wykazały odkładanie depozytów amyloidu w następstwie zakażenia bakteriami *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteritidis* i *Enterococcus faecalis* (10). Co ciekawe, u ptaków żyjących w niewoli wykazano amyloidozę spontaniczną (idiopatyczna amyloidoza), z kolei u kaczek pekińskich wykazano predyspozycje genetyczne do tworzenia amyloidu (10, 11). W badaniu sekcyjnym wątroba wygląda jak przy stłuszczeniu. Narząd jest jasny, o żółtawym zabarwieniu, niekiedy powiększony, bardziej kruchy lub spoistości wosku. Na powierzchni przekroju barwi się jodyną na kolor bładoniobieski. W jednym z badań przeprowadzonych na kurczętach stwierdzono także pęknięcia mięszu i wylewy krwi. Z kolei u kaczek w następstwie

niewydolności wątroby i hipoalbuminemii obserwowano wodobrzusze (10).

Histopatologicznie stwierdza się złogi amyloidu rozmieszczone w przestrzeniach okołozatokowych (Dissego), wskutek czego hepatocyty ulegają zanikowi oraz w błonie środkowej naczyń krwionośnych (3). W barwieniu H-E tworzą one homogenne, słabo kwasochłonne lub amfilowe, szkliste masy. Pomimo że amyloid cechuje się powinowactwem do czerwieni Kongo i załamania światła spolaryzowanego, to u ptaków metoda ta nie zawsze daje jednoznaczne rezultaty. Zschiesche i wsp. (11) wykazali skuteczność metody immunohistochemicznej do wykrywania amyloidu w narządach ptaków. Ponadto autorzy wskazują na możliwość powodzenia badań przy użyciu przeciwciał anty-AA ssaków.

Zaburzenia przemiany barwnikowej

W wątrobie można spotkać żółtozłoty lub brązowy pigment – hemosyderynę, stanowiącą produkt rozpadu hemoglobiny i obok ferrytyny główną formę magazynowania żelaza w tkankach. U zdrowych ptaków jej nadmiar jest bardzo szybko wydalany z organizmem. Do kumulacji hemosyderyny dochodzi w stanach podwyższonego poziomu żelaza we krwi (hemosyderyza), np. w przewlekłych zastojach krwi, w stanach niedokrwistości hemolitycznej, w zatruciach metalami ciężkimi, przy nadmiernym spożywaniu preparatów żelaza, zakażeniach *Plasmodium* spp. Przypadek hemosyderyzy spowodowanej niedokrwistością hemolityczną na tle immunologicznym wykazano u papugi – konura niebieskokoczelnego (13). Niektóre ptaki, a w szczególności ptaki wodne i domowe, odkładają większe ilości żelaza w wątrobie i nie jest to traktowane jako stan patologiczny.

Należy podkreślić, że termin **hemosyderyza wątroby** jest stosowany, gdy mamy do czynienia tylko z gromadzeniem hemosyderyny w postaci ziarnistych lub kulistych złogów w cytoplazmie hepatocytów i komórek Browicza-Kupffera bez widocznych cech uszkodzenia tych komórek, jak również bez objawów klinicznych (**ryc. 3**). Jeżeli skutek nadmiaru żelaza dochodzi do uszkodzenia hepatocytów i zaburzenia ich funkcji, to możemy wówczas mówić o **hemochromatozie**, a właściwie o **chorobie spichrzania żelaza w wątrobie** (iron storage disease – ISD), ponieważ określenie hemochromatoza odnosi się do medycyny ludzi i oznacza uwarunkowane genetycznie zaburzenie metabolizmu żelaza. Chorobę spichrzania żelaza opisywano u wielu gatunków ptaków żyjących w ogrodach zoologicznych lub w warunkach domowych, szczególnie ptaków żyjących się głównie owocami, owadami,

np. tukany, lorysy, rajskie ptaki, kwezale, tangary, czubacze, szpaki i gwarki oraz rzadziej papugi. O ile u ludzi wykazano predyspozycje genetyczne do rozwoju choroby, o tyle u ptaków nie zostało one ostatecznie potwierdzone, chociaż w jednym z badań podobne zależności zaobserwowano u gwarków (*Gracula* spp.). Ponadto badania sugerują, że stres (np. ciasne klatki, transport) i stan układu immunologicznego ptaka może mieć istotne znaczenie w gromadzeniu żelaza w wątrobie (14). Wątroba ptaków z ISD jest powiększona, żółto-brązowa. Stwierdza się wodobrusze. W mięszu pod torebką mogą być widoczne małe, ciemne ogniska, odpowiadające złogom hemosyderyny w hepatocytach, komórkach Browicza-Kupffera i makrofagach. Obecność żelaza można potwierdzić metodą barwienia według Perlisa (ryc. 3). Ponadto towarzyszą nacieki zapalne (limfocyty, mniej liczne heterofile). Wskutek toksycznego oddziaływania żelaza dochodzi do martwicy i włóknienia. Zmiany są nieodwracalne.

Pamiętać trzeba, że hemosyderozę należy odróżnić od gromadzenia barwników żółciowych i lipofuscyny. Zastój żółci w wątrobie ptaków jest wskaźnikiem dysfunkcji wątroby. W obrazie mikroskopowym barwniki żółciowe mogą być widoczne w świetle kanalików żółciowych lub w komórkach Browicza-Kupffera i makrofagach. Lipofuscyna określana jest barwnikiem zużycia, jako wyraz uszkodzenia błon komórkowych w procesie peroksydacji lipidów, np. na tle niedoboru witaminy E. Występuje w postaci żółto-brązowych ziaren w cytoplazmie wokół jąder hepatocytów.

U ptaków rzadziej opisuje się występowanie lizosomalnych **chorób spichrzynowych**, w których dochodzi do zmian, spowodowanych nagromadzeniem w komórkach określonych substancji, w wielu narządach. Nieliczne przypadki dotyczyły głównie ptaków hodowlanych: emu, w mniejszym stopniu także pingwinów peruwiańskich, przepiórek oraz flamingów (15). Na wystąpienie choroby u emu udokumentowany wpływ mają obciążenia dziedziczne związane z defektem enzymów i spichrzania gangliozydów. W innych przypadkach rozpatrywano wpływ czynników nabytych, np. toksyczne składniki pasz, niektóre kationowe leki amfifilowe. Sekcyjnie stwierdza się powiększenie wątroby, krwiaki podtorebkowe, nierównomiernie zabarwienie wynikające z obecności licznych komórek piankowatych lub globoidalnych (prawdopodobnie makrofagów i komórek Browicza-Kupffera) zawierających wewnątrzkomórkowe wakuole. Dodatkowo stosuje się metody histochemiczne, np. PAS, czerwień oleistą. Pomocna jest również mikroskopia elektronowa.

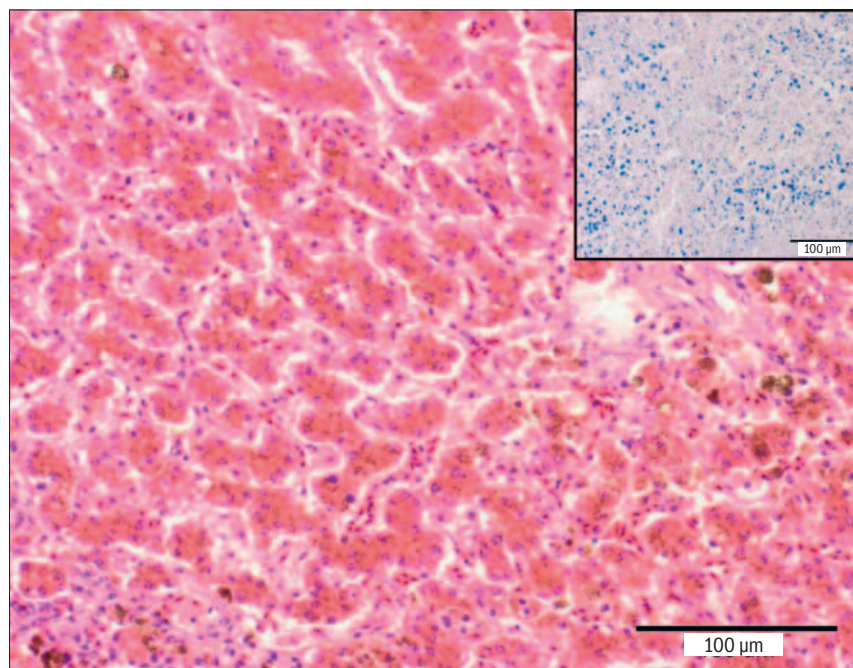
Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby

U papug nie tak rzadkie są przypadki przewlekłego, aktywnego zapalenia wątroby (chronic-active hepatitis), w szczególności stwierdzone u amazonek, nimf, papużek falistych, ar, ale także były notowane u sokołów trzymany w niewoli. W większości przypadków przyczyna choroby pozostaje nieokreślona, chociaż predysponuje narażenie na aflatoksyny, głodzenie i czynniki zakaźne (16). U ptaków pojawia się hipoglikemia wynikająca z niezdolności mobilizacji glikogenu zmagazynowanego w wątrobie. Wynikiem przewlekłego stanu zapalnego jest **włóknienie** (*fibrosis hepatis*) i **marskość wątroby** (*cirrhosis hepatis*). Wątroba początkowo jest nieznacznie powiększona, z czasem ulega pomniejszeniu, konsystencji twardej; powierzchnia może być gładka lub nierówna, ziarnista. Barwa zależy od stopnia uszkodzenia mięszu, zwykle bywa biała. Niekiedy towarzyszy wysięk w okolicy okołowątrobowej. Badaniem mikroskopowym stwierdza się nacieki z komórek limfoidalnych i plazmatycznych w przestrzeniach wrotnych, zwyrodnienie i martwicę hepatocytów, proliferację nabłonka przewodów żółciowych, rozplem tkanki łącznej oraz zgrubienie torebki narządu. W wyniku przewlekłego działania czynnika etiologicznego tkanka łączna ulega rozrostowi, prowadzi do przebudowy mięszu i bliznowacenia. Istnieją różne mechanizmy powstawania zmian, które mogą się zmieniać w toku choroby. Według danych piśmiennictwa u ptaków stwierdzano marskość żółciową (u kur niosek) z powodu uszkodzenia

przewodów żółciowych w obrębie przestrzeni wrotno-żółciowych (17) oraz włóknienie wątroby w następstwie zastojów krwi w przebiegu prawokomorowej niewydolności serca (3, 6).

Nowotwory

Zmiany nowotworowe w wątrobie najczęściej stwierdza się u ptaków z chorobą Mareka (Marek diseases – MD) i białaczką (avian leukosis – AL) limfatyczną, rzadziej z białaczką szpiczkową i erytrocytarną, retikuloendoteliozą (reticuloendotheliosis – RE) oraz chorobą limfoproliferacyjną u indyków (lymphoproliferative diseases – LPD). Są to choroby wywołane przez ptasie retrowirusy, z wyjątkiem MD, której czynnikiem etiologicznym jest wirus należący do rodziny *Herpesviridae*. Z obserwacji własnych obejmujących materiał z centralnej Polski, jak również z badań dotyczących południowo-zachodniej części kraju (18), wykazano częste występowanie postaci ostrej **choroby Mareka** w stadach kur niosek i kurcząt brojlerów, dawniej określaną jako uogólniona trzewna postać chłoniaka. Z narządów wewnętrznych wątroba stanowi najczęstszą lokalizację zmian w postaci szarobiałych guzków rozsianych w mięszu i podtorebkowo, wielkości od łepka szpilki do ziarna grochu. Przykładowo, w jednej pracy wątroba z MD występowała w 34% przypadkach (19). Narząd u ptaków dorosłych ulega znacznemu powiększeniu, natomiast u młodych ptaków obserwuje się jego nieznaczne powiększenie. W badaniu histopatologicznym istotne znaczenie ma rozmieszczenie i rodzaj nacieku



Ryc. 3. Hemosyderoza wątroby gwarka, samca, w wieku 11 lat. Barwienie H-E, pow. 200×. W prawym rogu: złogi żelaza (niebieskie) wykazane metodą wg Perlisa

komórkowego. Stwierdza się głównie okołonaczyniowe (wczesny etap) pleomorficzne nacieki złożone z limfocytów małych i średnich, limfoblastów z figurami mitotycznymi oraz rzadziej spotykane – tzw. komórki choroby Mareka (MD cells), czyli duże, zasadochłonne, anaplastyczne limfoblasty; komórki siateczki o różnym stopniu dojrzałości, mniej licznie występują komórki plazmatyczne i makrofagi (19, 20; ryc. 4). Według piśmiennictwa obraz cytologiczny chłoniaków w postaci trzewnej MD jest podobny do zmian limfoproliferacyjnych typu A, spotykanych w nerwach kulszowych w przebiegu postaci klasycznej MD (21). Obfity nacieki komórkowy prowadzi do zaniku hepatocytów i zaburzenia architektury mięszku. Badania komórek nowotworowych wykazały wzrost limfocytów T CD4⁺, rzadziej limfocytów T CD8⁺, co ma znaczenie w różnicowaniu z białaczką limfatyczną, w której wzrost dotyczy limfocytów B.

Białaczka limfatyczna (lymphoid leukosis – LL) jest najczęściej spotykaną postacią białaczki u kur (75%), dotyczy ptaków dorosłych, w wieku powyżej 4 mies. Zmiany w postaci rozszianych lub guzkowatych ognisk nowotworowych lokalizują się w wątrobie (26,7% przypadków), która stanowi po śledzionie drugi narząd docelowy zmian w przebiegu LL (19). Znaczne powiększenie wątroby powoduje, że niekiedy wypełnia ona całą jamę ciała. Guzy nowotworowe są różnej wielkości, szare lub białokremowe, lite, na przekroju słonowate, charakteryzują się ekspansywnym wzrostem. W obrazie mikroskopowym obserwuje się jednolitą populację nowotworowo zmienionych limfoblastów, które zwykle nie naciekają pomiędzy hepatocytami, jak w przypadku MD, lecz tworzą masy uciskające mięszku, otaczane przez komórki podobne do fibroblastów. W przypadku LL nacieki nowotworowe jest zlokalizowany pozanaczyniowo, dlatego też leukemia jest rzadkością. Pomimo że badanie histopatologiczne jest najbardziej dostępną i nierzadko rozstrzygającą metodą różnicowania pomiędzy białaczką limfatyczną a chorobą Mareka, to w niektórych przypadkach jednoznaczna ocena jest utrudniona, przykładowo, w sytuacji, gdy nacieki są o umiarkowanej gęstości i intensywności lub gdy w przebiegu MD, zwłaszcza u dorosłych ptaków, dominują komórki o względnie jednolitej morfologii, tj. limfoblasty i duże limfocyty. Czasami z powodu nasilonej autolizy dochodzi do pyknozy jąder komórek nowotworowych, które należy odróżnić od małych limfocytów. Zarówno dane piśmiennictwa, jak i obserwacje własne wskazują, że chłoniaki w chorobie Mareka są bardziej podatne na szybką autolizę niż ogniska chłoniaka w białaczce limfatycznej (20, 21).

Zmiany nowotworowe w wątrobie powstają również w przebiegu **białaczki szpikowej** (ML – indukowanej przez szczepki z podgrupy J), w której wyróżnia się dwie postaci: mieloblastozę i mielocytomatozę. Obie postaci występują głównie u kur ras mięsnych, pierwsza postać głównie u dorosłych, druga – u młodszych ptaków, obie powodują hepatomegalie. W mieloblastozie powierzchnia wątroby wyglądem przypomina tzw. skórę marokańską w związku z występowaniem żółtoszarych ziarnistych guzków. Histopatologicznie stwierdza się rozsziane nacieki złożone z niedojrzałych mielocytów (mieloblasty, promielocyty). Często obserwowane są figury podziałów mitotycznych. Nowotworowe komórki linii mieloidalnej gromadzą się pozanaczyniowo oraz w obrębie naczyń zatokowych (leukemia). Z kolei w mielocytomatozie powstają żółtawobiałe zmiany o wyglądzie rozlanym lub nieznacznie guzkowatym. Złożone są z dobrze zróżnicowanych mielocytów zawierających w cytoplazmie kwasochłonne ziarnistości, chociaż mogą występować również guzy z mieloblastów. Nacieki gromadzą się i poza naczyniami krwionośnymi i wewnątrz nich (leukemia). Białaczka szpikowa może także przebiegać razem z erytroblastozą.

Erytroblastoza (białaczka erytrocytarna, erythroblastosis – ER) jest wywoływana przez szczepki z podgrupy J i występuje przede wszystkim u dorosłych kur. Choroba powoduje nieznaczny stopień powiększenia wątroby, wylewy krwi, niekiedy pęknięcie i obecność krwi w jamie ciała. Wątroba jest konsystencji miękkiej, przyjmuje ciemnowiśniowe lub mahoniowe zabarwienie, w związku z występowaniem niedojrzałych postaci linii czerwono-krwinkowej, tj. erytroblastów w naczyniach zatokowych (leukemia). Erytroblastoza wewnątrznaczyniowa jest cechą charakterystyczną dla ER (19, 20, 21).

Chłoniaki przewlekłe powstają wskutek zakażeniami wirusami retikuloendoteliozy (REV) spotykanymi u kur, kaczek piżmowych, gęsi, bażantów, przepiórek oraz indyków w każdym wieku. Rozpoznanie choroby może sprawić trudności z tego względu, że obraz sekcyjny i histopatologiczny jest podobny do występującego w chorobie Mareka lub białaczce limfatycznej. U indyków guzy przypominają chłoniaki wywodzące się limfocytów T, jednak jak dotąd ich immunofenotyp nie został ustalony. Z kolei u kurczą zmiany w wątrobie przypominają chłoniaki w przebiegu LL. Wiadomo, że szczep wirusa REV z defektem genetycznym (REV-T) jest odpowiedzialny za **ostry nowotwór komórek siateczki**, czyli retikuloendoteliozę (*reticuloendotheliosis*). Jedynie po zakażeniu doświadczalnym

obserwowano powiększenie wątroby wynikające z występowania rozszianych lub ogniskowych nacieków proliferujących komórek siateczki, niekiedy limfocytów. Niedojrzałe komórki układu monocytarno-makrofażowego charakteryzują się pęcherzykowym, dużym jądrem komórkowym z wyraźnym jąderkiem. Ogniska nowotworowe sąsiadują z ogniskami martwicy. Dotychczas terenowy szczep REV-T nie został poznany (21).

W **chorobie limfoproliferacyjnej indyków** umiarkowanie powiększona wątroba jest usiana szarobiałymi ogniskami prosówkowymi złożonymi z komórek pleomorficznych: limfocytów, limfoblastów, plazmocytów i komórek siateczki. Pleomorficzny skład guzów jest pomocny w różnicowaniu retikuloendoteliozy indyków, w której nacieki składają się z jednolitej populacji komórek (20).

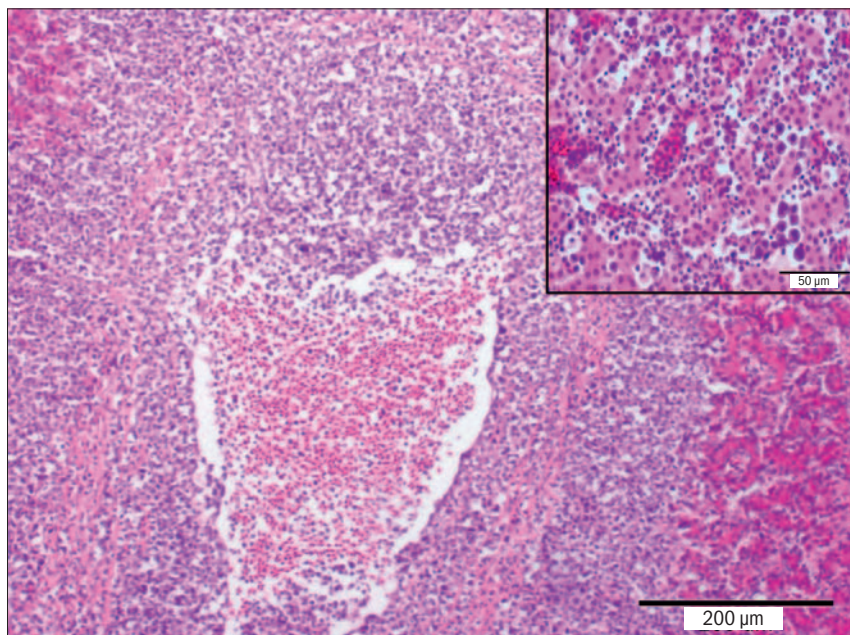
Nowotwory pierwotne wątroby rzadko są spotykane u ptaków, w piśmiennictwie istnieją z reguły pojedyncze doniesienia odnośnie do ich występowania. W większości dotyczą papug oraz ptaków trzymanyh w zoo, rzadziej dziko żyjących. Przykładowo, badania pochodzące z Wielkiej Brytanii wykazały jedynie 4% nowotworów pierwotnych wątroby w stosunku do ogólnej liczby nowotworów wykrywanych u ptaków dziko żyjących. Są stwierdzane u ar, amazołek i konurów. Najczęściej wywodzą się z nabłonka dróg żółciowych i mają charakter **gruczolaków** (*adenoma cholangiogenes*, cholangioma, bile duct adenoma) lub **raków z przewodów żółciowych** (*cholangiocarcinoma*, carcinoma cholangiocellulare – CCC). U amazołek oraz konurów brazylijskich wykazano związek pomiędzy powstawianiem brodawczaków steku (internal papillomatosis of parrots – IPP) a występowaniem raka z przewodów żółciowych (22). Ten rodzaj raka to często duży guz, szarozółty, zlokalizowany w jednym lub kilku płatach, przypominający przerzuty. Nowotwór zawiera obfite podścielisko łącznotkankowe, dlatego jest konsystencji twardej; komórki tworzą nieregularne struktury gruczolowe, mogą wydzielać śluz, lecz zwykle nie wytwarzają żółci. Wskutek ekspansywnego wzrostu dochodzi do zaniku hepatocytów, uciskania na przewody żółciowe i podbarwienia mięszku żółcią. *Cholangiocarcinoma* stosunkowo rzadko powoduje przerzuty odległe, a jeśli tak, to głównie do płuc, nerek i mózgu; może rozprzestrzeniać się poprzez wszczepianie komórek do błony surowiczej lub mięśniowej żołądka, co było notowane u flaminga chilijskiego, perlicy i gwarka (23, 24).

Występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego (*hepatocellulare adenoma*, *hepatoma*) stwierdzano rzadziej, np.

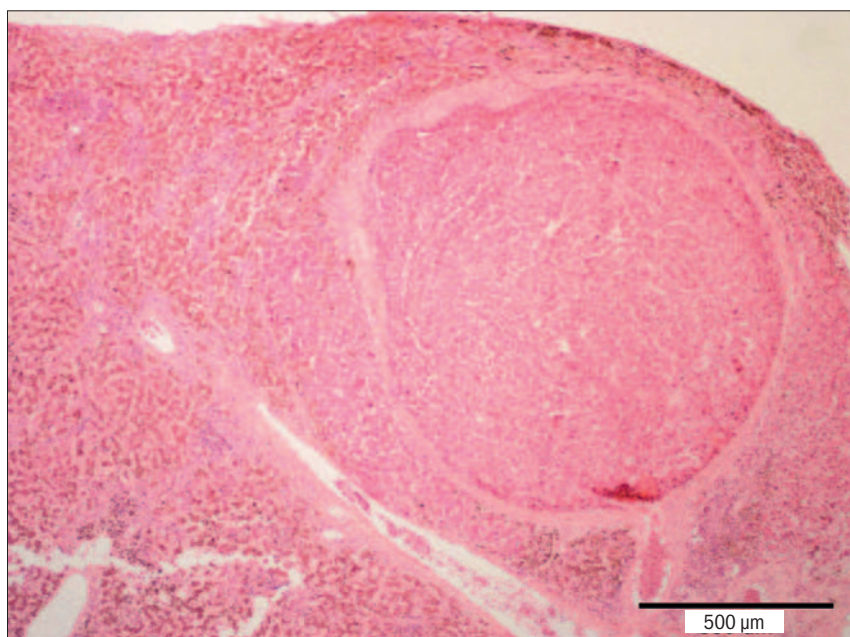
u dzioborożca luzońskiego (*Buceros hydrocorax hydrocorax*) trzymanego w zoo, jak również u gwarka i kitta (23). Jest to niezłośliwy, zwykle pojedynczy guz, dobrze odgraniczony, często otorbiony, przyjmujący czerwone lub brunatne zabarwienie. Nowotwór zbudowany jest z hepatocytów z cechami nieznacznej atypii, ułożonymi w beleczki; nie zawiera dróg wrotno-żółciowych i żył środkowych (ryc. 5). Trudności diagnostyki różnicowej wyżej wymienionych zmian obejmują odróżnienie nowotworu od guzków regeneracyjnych, rozrostu przewodów żółciowych, torbielei dróg żółciowych oraz raka wątrobowokomórkowego.

Rak wątrobowokomórkowy (*carcinoma hepatocellulare*, hepatocellular carcinoma – HCC) makroskopowo może objawiać się jako jednoogniskowy, duży guz zajmujący jeden płąt lub jako wieloogniskowe guzki różnej wielkości, ale także w postaci rozległych nacieków nie tworzących zmian guzowatych. Nowotwór jest słabo odgraniczony, zwykle nieotorbiony, barwy od żółtobiałej, lekko opalizującej do brunatnej, w zależności od występowania pól martwicy i wylewów krwi oraz ilości wydzielanej żółci. Budowa histopatologiczna HCC jest różnorodna, wyróżnia się układy hepatocytów tworzące pseudogruzołowe gniazda czy sznury lub układy zbudowane z anaplastycznych komórek wielojądrowych o różnej liczbie figur mitotycznych. Guz zawiera niewiele zrębu, skutkiem czego jego konsystencja jest miękka, a zarazem krucha. W przebiegu HCC może dochodzić do naciekania naczyń wątrobowych (zwłaszcza żyły wrotnej i żył wątrobowych). W piśmiennictwie przypadki HCC opisywano m.in. u kanaraka, lory, papużki nierozłączki, przepiórki chińskiej i gołębia (25, 26), natomiast HCC i jego przerzuty notowano u flaminga małego, modrzyka zwyczajnego i amazonki (23, 27).

U kurcząt brojlerów omawiane powyżej nowotwory pierwotne wątroby występują znacznie rzadziej, natomiast częściej stwierdzano je u kaczek i niejednokrotnie wykazano ich rozwój w związku z zatruciem aflatoksynami, z marskością lub przewlekłym zapaleniem wątroby (16, 25, 28). Różnice w geograficznym występowaniu raka wątrobowokomórkowego u kaczek domowych jak dotąd notowano tylko u kaczek w rejonie Qidong w Chinach) przyczyniły się do rozważenia kwestii, czy wirus zapalenia wątroby kacząt typu B (duck hepatitis B virus – DHBV) wykazuje działanie onkogenne, podobnie jak hepadnowirusy u ssaków. Jednak coraz więcej badań sugeruje, że inne czynniki niż DHBV czy aflatoksyny mogą być zaangażowane w procesie kancerogenezy wątrób tych ptaków (29). Z kolei inne badania wskazały



Ryc. 4. Okolonaczyniowe nacieki komórek nowotworowych w wątrobie brojlera kurzego z chorobą Mareka. Barwienie H-E, pow. 200 \times . W prawym rogu: pleomorficzne komórki linii limfoidalnej pomiędzy hepatocytami. Barwienie H-E, pow. 400 \times



Ryc. 5. Gruzołak wątrobowokomórkowy i hemosyderoza wątroby gwarka. Barwienie H-E, pow. 40 \times

wpływ hemochromatozy na rozwój zmian nowotworowych wątroby u gwarków i bąków australijskich (30, 31).

W wątrobie ptaków rozpoznawano również nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, takie jak: włókniak i włókniakomięsak (u przepiórki japońskiej, żako), tłuszczak, tłuszczakomięsak (u papug), naczynek, naczynekomięsak (u kur), chłoniak (u gwarka oraz u drobiu) oraz mielolipoma (u tukańca i gęsi domowej; 6, 30, 32, 33). Nowotwory przyjmują bardzo różny obraz sekcyjny. Guzy mogą być pojedyncze lub mnożne, różnej wielkości, zwykle twarde, z wyjątkiem miękkich naczynekomięsaki

zlokalizowane w wątrobie mają bardziej litą strukturę niż w innych narządach. Obraz histopatologiczny zmian jest różnorodny w zależności od rodzaju komórek pochodnych tkanki mezenchymalnej i ich stopnia zróżnicowania. Badania doświadczalne z ostatnich lat dowodzą udziału szczepów z podgrupy J w powstawaniu mięsaków histiocytarnych w obrębie wątroby (34). W niektórych mięsakach w powiększonych jądrach komórek nowotworowych wykazano ciała wtęto, w których ultrastrukturalnie stwierdzono obecność polyomawirusa. Sama wątroba jest również miejscem przerzutów nowotworowych z innych narządów,

Tabela 1. Niektóre substancje hepatotoksyczne dla ptaków

Nazwa substancji	Zmiany w wątrobie
Mikotoksyny (głównie aflatoksyny), alkaloidy pirolizydowe (np. nasiona <i>Crotalaria</i> spp.), rzepak, rącznik, oleander, szczwół plamisty, <i>Oxalis</i> spp., <i>Grantia</i> spp., nasiona bawełny	zwrodnienie tłuszczowe hepatocytów, ogniska martwicy w strefie okołowrotnej; przewlekłe trwające uszkodzenie pobudza proliferację nabłonka przewodów żółciowych oraz włóknienie okołowrotne
Cynk, ołów, żelazo	wylewy krwi, przekrwienie, martwica, hemosyderoza, erytrofagocytoza; u łabędzi przy zatruciach ołowiem sekcyjnie stwierdza się ciemnozieloną wątrobę wskutek nagromadzenia barwników żółciowych
Arsen organiczny („rybi arsen”), preparat arsenowy przeciw kokcydiozie: 3-Nitro (Roxarsone)	martwicze zapalenie przewodów żółciowych, martwica hepatocytów, z czasem proliferacja nabłonka przewodów żółciowych, głównie u ptaków wodnych
Witamina D ₃ , rodentycydy zawierające witaminę D ₃	wapnienie ścian naczyń
Medroksyprogesteron, alkohol	zwrodnienie tłuszczowe
Toksyny sinicowe (mikrocystyny)	sekcyjnie: zielona wątroba, hepatomegalia; HP: ogniska martwicy, przekrwienie, proliferacja przewodów żółciowych (np. u kaczek, gęsi, flamingów, doświadczalnie u kurcząt brojlerów)

najczęściej nerek, trzustki, przedłożądka, narządów rozrodczych (3).

Toksyczne uszkodzenie wątroby

Wiadomo, że istnieje wiele substancji wykazujących z jednej strony działanie hepatotoksyczne u ptaków, z drugiej strony większość leków stosowanych w medycynie weterynaryjnej nie zostało w pełni ocenione w odniesieniu do potencjalnych efektów toksycznych dla różnych gatunków ptaków. Wywoływane zmiany histopatologiczne nie są swoiste, mogą mieć charakter ostry lub przewlekły. W tabeli 1 przedstawiono niektóre substancje i ich wpływ na zmiany w wątrobie (3, 6, 20).

Jatrogenne uszkodzenie wątroby

Nieprawidłowe podanie szczepionki z adiuwantem olejowym może powodować jatrogenne zapalenie ziarniniakowe lub ropnie jałowe (12).

Piśmiennictwo

- Opengart K.N., Brown T.P., Osofsky S.A., Moon M.: Congenital extrahepatic biliary cyst in a Congo African Grey Parrot (*Psittacus erithacus erithacus*). *Avian Dis.* 1990, **34**, 497-500.
- Clubb S: Psittacine pediatric husbandry and medicine. [w:] Altman R.B., Clubb S.L., Dorrestein G.M., Quesenberry K. (edit.): *Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp. 73-95.
- Schmidt R.E., Reavill D.R., Phalen D.N.: Liver. W: Schmidt R.E., Reavill D.R., Phalen D.N. (edit.) *Pathology of Pet and Aviary Birds*. Iowa State Press, Iowa 2003, pp. 67-79.
- Polin D., Wolford J.H.: Role of estrogen as a cause of fatty liver hemorrhagic syndrome. *J. Nutr.* 1977, **107**, 873-886.
- Cooper J.E., Forbes N.A.: Studies on morbidity and mortality in the merlin (*Falco columbarius*). *Vet. Rec.* 1986, **118**, 232-235.
- Davies R.R.: Avian liver disease: etiology and pathogenesis. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 2000, **3**, 115-125.
- Wu J., Squires E.J.: The effect of dietary corn oil, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation and hemorrhage in chicken liver. *J. Nutr. Biochem.* 1997, **8**, 629-633.
- Aziz T.: Hepatic lipidosis in turkey. *World Poult.* 2008, **24**, 28-29.
- Ledwoń A., Szeleszczuk P. Skaza moczanowa u ptaków domowych. *Magazyn Wet.* 2009, **18**, 838-840.
- Landman W. J. M., Gruys E., Gielkens A. L. J.: Avian amyloidosis. *Avian Pathol.* 1998, **27**, 437-449.
- Zschiesche W., Linke R.P.: Immunohistochemical characterization of spontaneous amyloidosis in captive birds as AA-type, using monoclonal and polyclonal anti-AA antibodies against mammalian amyloid. *Acta Histochem.* 1989, **86**, 45-50.
- Rampin T. von, Sironi G., Gallazzi D.: Episodes of amyloidosis in young hens after repeated use of antibacterial oil emulsion vaccines. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 1989, **96**, 168-172.
- Jones J.S., Thoma J.S.: Presumed immune-mediated hemolytic anemia in a blue-crowned conure (*Aratinga acuticaudata*). *J. Avian Med. Surg.* 2002, **16**, 223-229.
- Mete A., Dorrestein G.M., Marx J.J., Lemmens A.G., Beynen A.C.: A comparative study of iron retention in mynahs, doves and rats. *Avian Pathol.* 2001, **5**, 479-486.
- Wünschmann A., Armien A., Wallace R., Victor M., Oglesbee M.: Neuronal storage disease in a group of captive Humboldt penguins (*Spheniscus humboldti*). *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 1029-1033.
- Ratcliffe H.L.: Hepatitis, cirrhosis, and hepatoma in birds. *Cancer Res.* 1961, **21**, 26-30.
- Gardiner M.R.: Further studies on avian biliary cirrhosis with particular reference to aetiology. *Aust. Vet. J.* 1968, **44**, 512-515.
- Wieliczko A., Dzimira S., Mazurkiewicz M.: Występowanie choroby Mareka w stadach kur niosek oraz kurcząt rzeźnych. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 144-147.
- Balachandran C., Pazhanivel N., Vairamuthu S., Manohar B.: Marek's disease and lymphoid leucosis in chicken - a histopathological survey. *Tamil. Nadu J. Vet. Anim. Sci.* 5, 167-170.
- Randall C.J., Reece R.L. (edit.) Liver. W: *Color Atlas Of Avian Histopathology*. 1st ed. Mosby-Wolfe, Edinburgh, U.K. 1996, pp. 118-124.
- Payne L.N., Venugopal K.: Neoplastic diseases: Marek's disease, avian leukosis and reticuloendotheliosis. *Rev. Sci. Tech.* 2000, **19**, 544-564.
- Legler M., Kothe R., Rautenschlein S., Kummerfeld N.: Detection of psittacid herpesvirus 1 in Amazon parrots with cloacal papilloma (internal papillomatosis of parrots, IPP) in an aviary of different psittacine species. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 2008, **115**, 461-470.
- Wadsworth P.F., Majeed S.K., Brancker W.M., Jones D.M.: Some hepatic neoplasms in non-domesticated birds. *Avian Pathol.* 1978, **7**, 551-555.
- Latimer K. S. Oncology. [w:] Ritchie B.W., Harrison G.J., Harrison L.R. (edit.): *Avian Medicine: Principles and Applications*. Lingers Publications, Lakerworth, FL, 640-668.
- Reece R.L.: Observations on naturally occurring neoplasms in birds in the state of Victoria, Australia. *Avian Pathol.* 1992, **21**, 3-32.
- Szweda M., Stenzel T., Paździor K., Kolodziejaska A., Męcik-Kronenberg T.: Hepatocellular adenocarcinoma in a racing pigeon (*Columba livia domestica*). *Medycyna Wet.* 2011, **67**, 422-425.
- Freeman K.P., Hahn K.A., Jones M.P., Petersen M.G., Toal R.L.: Unusual presentation of an Amazon parrot (*Amazona* species) with hepatocellular carcinoma. *Avian Pathol.* 1999, **28**, 203-206.
- Ling Y.S., Guo Y.J., Yang L.K.: Pathological observations of hepatic tumours in ducks. *Avian Pathol.* 1993, **22**, 131-140.
- Duflot A., Mehrotra R., Yu SZ., Barraud L., Trepo C., Cova L.: Spectrum of liver disease and duck hepatitis B virus infection in a large series of Chinese ducks with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1995, **6**, 1483-1491.
- Hill J.E., Burke D.L., Rowland G.N.: Hepatopathy and lymphosarcoma in a mynah bird with excessive iron storage. *Avian Dis.* 1986, **30**, 634-636.
- Dillberger J.E., Citino S.B., Altman N.H.: Four cases of neoplasia in captive wild birds. *Avian Dis.* 1987, **31**, 206-213.
- Riddell C., Cribb P. H.: Fibrosarcoma in an African Grey Parrot (*Psittacus erithacus*). *Avian Dis.* 1983, **27**, 549-555.
- Hatai H., Ochiai K., Nakamura S., Kamiya T., Ito M., Yamamoto H., Sunden Y., Umemura T.: Hepatic myelolipoma and amyloidosis with osseous metaplasia in a swan goose (*Anser cygnoides*). *J. Comp. Pathol.* 2009, **141**, 260-264.
- Pandiri A.R., Gimeno I.M., Reed W.M., Fitzgerald S.D., Fadly A.M.: Subgroup J avian leukosis virus-induced histiocytic sarcomatosis occurs only in persistently viremic but not immunotolerized meat-type chickens. *Vet. Pathol.* 2009, **46**, 282-287.

Dr n. wet. Izabella Dolka, Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa, e-mail: izabella_dolka@sggw.pl