

HEPATITE CRÔNICA ASSOCIADA A INTOXICAÇÃO POR COBRE EM CÃO- RELATO DAS ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS HEPÁTICAS

RAFAELA CASTANHEIRA SOARES¹; MAURICIO ANDRADE BILHALVA²;
MARIANA HOEPFNER RONDELLI³; RODRIGO FRANCO BASTOS⁴; RAFAEL
FIGHERA⁵, FABIANE BORELLI GRECCO⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas 1 – rafaela.castanheira.soares@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mauricioandradebilhalva@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – marianarondelli@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas - rodrigofrancobastos@gmail.com

⁵Universidade Federal de Santa Maria - anemiaveterinaria@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas - fabianegrecco18@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O cobre (Cu) é um mineral essencial à sobrevivência, pois atua como cofator em diferentes processos no organismo, como respiração mitocondrial, maturação do colágeno, formação de elastina, síntese de melanina, defesa antioxidante, metabolização do ferro por enzimas, biossíntese de neurotransmissores, entre outros. (MCDOWELLVIEIRA, 1992; WIJMENGA, 2004; CULLEN, 2012) Quando ingerido, o mineral é absorvido pelo estômago e intestino delgado, é levado pela circulação portal até o fígado, no qual é metabolizado, armazenado e distribuído para os demais locais do organismo, sendo excretado pelo sistema biliar. (CULLEN, 2012; CULLEN, 2016)

Porém, quando há ingestão em excesso, acima das exigências dietéticas do organismo, gera-se um acúmulo gradativo em alguns tecidos, principalmente no fígado, podendo gerar um quadro de intoxicação (MCDOWELL, 1992). Sua capacidade de toxicidade é medida pela concentração excessiva e o seu potencial redox, que irá ocasionar na produção de radicais livres e oxidação direta dos componentes celulares (VIEIRA, 2015).

A manifestação de intoxicação crônica por cobre em cães é dada por um quadro de insuficiência hepática crônica e ocasionalmente pode-se observar crise hemolítica, havendo poucas descrições na literatura sobre esse quadro (WATSON, 1983; LEMOS, et. al. 1997; BEXFIELD, et. al. 2011; CEDEÑO, 2016; DIRKSEN, et. al. 2017; MAZARO, et. al. 2019). O diagnóstico definitivo é dado através da biópsia hepática e/ou renal através da mensuração dos níveis de cobre (VIEIRA, 2015).

O presente trabalho tem o objetivo de descrever as alterações anatomopatológicas encontradas em biópsia hepática de um caso de intoxicação por cobre em cão.

2. METODOLOGIA

Os dados de anamnese e sinais clínicos foram obtidos junto aos veterinários responsáveis pelo caso.

Foram clivados e processados no Serviço de Oncologia Veterinária -SOVET-UFPEL, fragmentos provenientes de biópsia hepática e foram confeccionadas lâminas histológicas coradas por Hematoxilina e Eosina (H&E), e foram feitos

processamentos especiais de vermelho congo e tricrômico de masson. Blocos dos fragmentos foram enviados para o Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) que realizou as colorações especiais de ácido rubeânico e azul da prússia. O diagnóstico anatomopatológico foi realizado pelo SOVET-UFPEL.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recebidos no SOVET-UFPEL, fragmentos provenientes de biópsia hepática de um cão, fêmea, sem raça definida com um ano de idade com histórico de icterícia, emese, anorexia, exames bioquímicos da função hepática alterados e sem alterações no diagnóstico de imagem do fígado.

Macroscopicamente os fragmentos se apresentavam em formato irregular e rugosos, firmes ao corte, com superfície amarelada e heterogênea. Na análise das lâminas coradas por H&E visualizou-se intensa e difusa vacuolização de hepatócitos, que por vezes era finamente vacuolar, no citoplasma destas células (Figura 1a) e em alguns canalículos havia pigmento castanho-amarelado ou avermelhado refringente. O pigmento se tornou evidente (Figura 1b) nas lâminas submetidas à coloração de ácido rubeânico (ACR) permitindo a conclusão do diagnóstico.

Ainda observou-se nos espaços-portas infiltrado inflamatório de linfócitos e macrófagos. Também existia proliferação das células epiteliais dos ductos biliares e fibroplasia discreta (Figura 1a). Alterações semelhantes foram observadas por MAZARO et al. (2019), que descreve ainda a formação de ilhas de hepatócitos e o desenvolvimento de fibrose em ponte na região de veias centrolobulares e espaços-portas. O diagnóstico morfológico foi hepatite crônica com acúmulo intracitoplasmático de cobre e degeneração hepatocelular difusa acentuada.

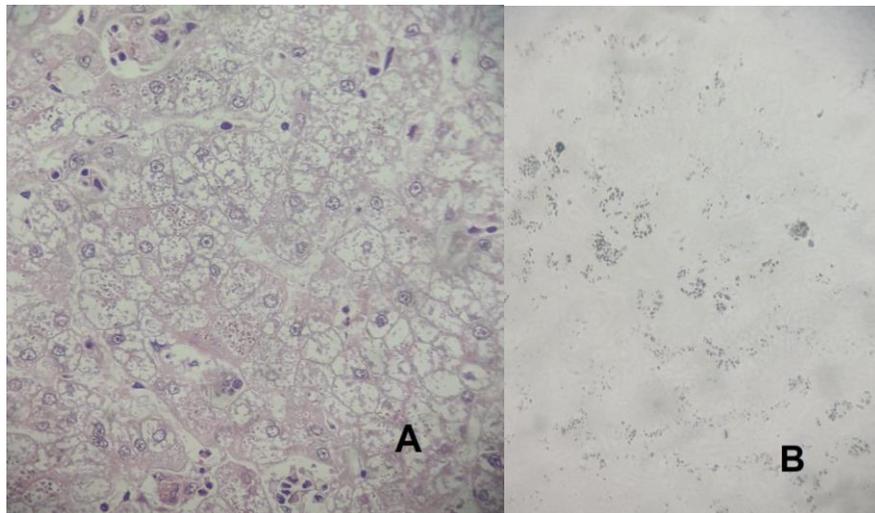


Figura 1- Vacuolização fina e difusa e presença de pigmento acastanhado no citoplasma de hepatócitos(a) pigmento característico de cobre na coloração de ácido Rubeânico (b).

O acúmulo anormal de Cu hepático nesse caso parece ter ocorrido de forma crônica levando a estresse oxidativo dos hepatócitos, resultando em degeneração e/ou necrose hepatocelular e hepatite crônica. A condição crônica é conhecida por ser a mais comum em várias espécies animais, podendo ocorrer de quatro formas distintas, forma primária pela ingestão de água ou alimentos ricos em cobre, forma fitógena por alimentação com baixos níveis de molibdênio ou grande quantidade de sulfatos, hepatógena que se caracteriza por uma lesão

hepática crônica grave ou, ainda, a forma hereditária que se dá por um defeito primário no metabolismo do Cu no fígado.(CULLEN, 2012; CULLEN, 2016; FIGHERA, 2016; MAZARO, et. al. 2019).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que a utilização da biópsia como meio diagnóstico em suspeitas de hepatopatias é de extrema importância, pois é o padrão ouro para estabelecimento do diagnóstico definitivo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEXFIELD, N.H.; ANDRES-ABDO, C.; SCASE, T.J.; CONSTANTINO-CASAS, F.; WATSON, P.J. **Chronic hepatitis in the english springer spaniel: clinical presentation, histological description and outcome.** Veterinary Record, 2011. 169: 415.
- BLAKLEY, B. R. Overview of copper poisoning. 2013. In: AIELLO, S. E.; MOSES, M. A. Ed. **The Merck Veterinary Manual.** 2012, np.
- CEDEÑO, Y.; LÓPEZ-ALONSO, M.; MIRANDA, M. **Hepatic concentrations of copper and other metals in dogs with and without chronic hepatitis.** Journal of Small Animal Practice. 2016. 57: 703-709.
- CULLEN, J.M.; BROWN, D.L. Hepatobiliary System and Exocrine pancreas. In: Zachary J.F. & Mc Gavin M.D. (Eds). **Pathologic Basis of Veterinary Disease.** 5th edn. St. Louis: Elsevier, 2012. pp.405-457
- CULLEN, J.M.; STALKER, M.J. **Liver and Biliary System.** In: Maxie M.G. (Ed). Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6th edn. St. Louis: Elsevier, 2016. pp.258-352.
- DIRKSEN, K.; SPEE, B.; PENNING, L.C.; VAN DEN INGH, T.S.G.A.M.; BURGNER, I.A.; WATSON, A.L.; KOERKAMP, M.G.; ROTHUIZEN, J.; VAN STEENBEEK, F.G.; FIETEN, H. **Gene expression patterns in the progression of canine copper-associated chronic hepatitis.** Plos One, 2017. 12: 1-19.
- FIGHERA R.A.; GRAÇA D.L. Sistema Hematopoiético. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds). **Patologia Veterinária.** 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. pp.311-406
- LEMONS, R.A.A.; RANGEL, J.M.R.; OSÓRIO, A.L.A.R.; MORAES, S.S.; NAKAZATO, L.; SALVADOR, S.C.; MARTINS, S. **Alterações clínicas, patológicas e laboratoriais na intoxicação crônica por cobre em ovinos.** Ciência Rural, 1997. 27: 457- 463
- MAZARO, R. D.; LUZ, F. S.; HERBICHI, A. P.; PAZ, M. C., FIGHERA, F. A. **Crise hemolítica em um cão com hepatite crônica associada ao cobre.** Acta Scientiae Veterinariae, 2019. 47: 472.
- McDOWELL, L.R. **Minerals in animal and human nutrition.** San Diego: Academic Press, 1992. 524p.
- MIGUEL, M. P.; SOUZA, M. A., CUNHA, P. H. J.; COSTA, G. L.; ABUD, L. J.; **Intoxicação crônica por cobre em ovinos: conduta para o diagnóstico conclusivo.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia, Belo Horizonte, 2013. v. 65, n. 2, p. 364-368.
- VIEIRA, C. R.; DRIEMEIER, D. **Intoxicação crônica por cobre em caninos.** SIC - XXVII Salão De Iniciação Científica Da UFRGS. Salão UFRGS, Porto Alegre, 2015.



WATSON, A.D.J.; MIDDLETON, D.J.; ILKIW, J.E. **Copper storage disease with in travascular haemolysis in a Bedlington terrier.** Australian Veterinary Journal, 1983. 60: 305-307.

WIJMENGA, C.; KLOMP, L.W.J. **Molecular regulation of copper excretion in the liver.** Proceedings of the Nutrition Society, 2004. 63: 31-39