

HEMATURIA ENZOOTICĂ A BOVINELOR – ONCOPATIE CU ETIOLOGIE MIXTĂ, TOXICĂ ȘI VIRALĂ

ENZOOTIC HEMATURIA OF BOVINES - A MIXED NEOPLASIC DISEASE, TOXIC AND VIRAL

OPEN ACCES JOURNAL

Gheorghe Solcan, Gheorghe Liviu Felix Balcoș, Sorin Aurelian PașcaUniversitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară „Ion Ionescu de la Brad” din Iași –
Facultatea de Medicină Veterinară

Received: 29 January 2017

Accepted: 31 January 2017

Corresponding author:Prof. univ. dr. Gheorghe Solcan
Facultatea de Medicină Veterinară,
Aleea M. Sadoveanu nr. 8
E-mail: gsolcan@uaiasi.ro

REZUMAT

Hematuria enzootică a bovinelor este cunoscută în toată lumea, de-a lungul timpului fiind considerată consecința intoxicației cu ferigă, asociată cu particularități fizico-chimice ale solului și apei din zonele endemice (carența în unele oligoelemente, radioactivitate etc.). Cercetările de imunohistochimie și biologie moleculară din ultimii 20 de ani au permis elucidarea implicării papilomavirusului bovin tip 2, a cărui acțiune oncogenă este potențată de ptaqulozida din ferigă. Patogeneza este similară cu cea a cancerelor vezicale induse de papilomavirus la om, vaca putând constitui model experimental pentru studiul acestora.

CUVINTE-CHEIE: hematuria enzootică, bovine, ferigă, ptaqulozida, papilomavirus

ABSTRACT

Enzootic hematuria of bovines is world wide known, during the time being considered a consequence of bracken fern poisoning, associated with some physico-chemical peculiarities of the soil and water from endemic regions (some oligoelements deficiencies, radioactivity etc.). Immunohistochemistry and molecular biology researches from last 20 years elucidated the involvement of bovine papillomavirus type 2, whose oncogenic action is potentiated by ptaquoside from bracken fern. Pathogenesis is similar with those of urinary bladder neoplasia induced by human papillomavirus, cattle being an usefull experimental model for study of those last ones.

KEYWORDS: enzootic hematuria, bovines, bracken fern, ptaquoside, papillomavirus

Cite this article:Ghe. Solcan, Ghe.
L.F. Balcoș, S.A.
Pașca. Enzootic
hematuria of
bovines - a mixed
neoplastic disease,
toxic and viral.
Rom J Vet Med
Pharm. 2016;
Vol. 12(2):80-85.

Hematuria enzootică a bovinelor (HEB), cunoscută anterior și sub denumiri ca: *hematuria esențială*, *cistita hemoragică* etc., reprezintă un sindrom, întâlnit la vacile adulte din zonele submontane, putând afecta până la 20% din efectivul de taurine dintr-o anumită „zonă hematurică” (1). Prin caracterul ei incurabil, produce pierderi economice importante în zonele unde evoluează, din cauza scăderii producției de lapte și diminuării indicilor de reproducție. Evoluția cronică determină anemierea animalelor, ducând în final la sacrificări de necesitate sau chiar moarte.

ETIOPATOGENEZA

În general, se consideră că este expresia clinică a acțiunii toxice a ferigilor, mai ales a celei imperiare (*Pteridium aquilinum*) care conține produși cancerigeni cu electivitate pentru vezica urinară (ptaquolozida fiind cea mai importantă) și care se elimină prin urină. Toxinele potențează acțiunea oncogenă a virusului papilomatozei bovine tip II (BPV-2).

Campo și col. (1992) menționează existența unei conexiuni între papilomavirusuri și unele principii mutagene și/sau carcinogene din ferigă. S-a demonstrat că extractele de papiloame cutanate injectate intravezical, induc neoplazii la vacă. În țara noastră, Balcoş și col. (2008) demonstrează pentru prima oară implicația BPV-2 în etiologia tumorilor vezicii urinare la vaci și expresia oncoproteinelor virale cauzatoare ale procesului neoplazic (4, 7). Natura tumorală a bolii a fost recunoscută în țara noastră încă din 1954 de către Ciurea și col., (11), fără a se elucida însă etiologia.

Studiile epidemiologice demonstrează o incidență crescută a cancerului esofagian și gastric la oamenii care au consumat lapte de la bovine furajate cu ferigă, probabil din cauza prezenței ptaquolozidei, carcinogenul major din ferigă, în lapte (6). Concentrația de ptaquolozidă din ferigă depinde de condițiile pedoclimatice și distribuția geografică. În Australia s-a demonstrat că ferigile din sud sunt de două ori mai concentrate în toxic decât cele din nord, sugerându-se o variabilitate genetică a plantelor (14).

Într-un studiu epidemiologic efectuat pe 2127 bovine din județele Moldovei, Bocăneți- Daraban (2014) identifică fibropapiloame (sugestive pentru infecția cu BPV-1) la 14% din animale, dar prin investigații de biologie moleculară efectuate la 24 cazuri cu leziuni sugestive demonstrează coinfectia BPV-1 și BPV-2 la 87,5% cazuri. Fenomenul are importanță epidemiologică deosebită, întrucât BPV-1 potențat de ptaquolozidă este implicat în creșterea incidenței tumorilor tractusului digestiv la bovine (14).

A mai fost incriminată aciditatea solului și a apei, care condiționează compoziția floristică, dominată de plante acidofile (papură, pipirig, rogoz, piciorul

cocoșului, dedițel); dezechilibrul mineral legat de carențe în calciu, fosfor și exces de molibden, plumb; radioactivitatea solului, a apei și a plantelor din regiunile respective.

Dintre factorii favorizanți putem aminti vârsta (mai frecventă la adulte, decât la tineret), anotimpul (mai frecventă vara-31,94% și toamna-34,14%) (13). Incidența mai crescută a hematuriei în sezonul de toamnă se datorează concentrației substanței toxice în urină, consecutiv secetei din perioada de vară. Intensitatea hematuriei este mai accentuată în sezonul de stabulație, pe de o parte, din cauza compresiunii mecanice exercitate de uterul gestant asupra vezicii urinare, iar pe de altă parte, datorită ingerării unor cantități crescute de ferigă existentă în fân. De remarcat că toxicitatea ferigii se păstrează și după uscare. Deși sindromul este cel mai bine cunoscut la bovine, se afirmă că în zonele endemice s-a constatat o creștere a incidenței cancerelor vezicale și la ovine (14).

MODIFICĂRILE MORFOPATOLOGICE

Sunt dominate de hemoragii și proliferări carcinomatoase la nivelul vezicii urinare. Balcoş (2011), într-un studiu de amploare efectuat în zona montană a județului Neamț (pe 136 bovine cu leziuni vezicale sugestive) a observat următoarele modificări macroscopice: conținut vezical cu aspect hemoragic, îngroșarea peretelui vezical, modificări ale aspectului mucoasei vezicale, reacții inflamatorii, hemoragii, hematoame, ulcere, formațiuni tumorale papilare, simple sau multilobate, sesile sau pedunculatate, de dimensiuni variabile și formațiuni tumorale invadante (Fig. 1-3). Conținutul vezical cu aspect hemoragic a apărut inconstant, la 18,3% cazuri, asociat cu leziuni hemoragice intense: hemoragii punctiforme dispuse grupat sau liniar (brăuri) sau hematoame.

Îngroșarea peretelui vezical a fost o modificare macroscopică frecvent observată, la 89,3 % cazuri, cu preponderență în vezicile urinare asociate cu leziuni tumorale. În vezicile urinare cu leziuni tumorale masive localizate sau invazive



Figura 1. Hemoragii vezicale dispuse sub formă de „brău” în HEB la vacă (3)



Figura 2. HEB. Hematoame, reacții inflamatorii în jurul hematoamelor și conținut sanguinolent (3)



Figura 3. HEB. Formațiune tumorală sesilă, hematoame asociate cu reacție inflamatorie periferică, hemoragii punctiforme și hematoame la nivelul vezicii urinare (3)

s-au constatat îngroșări ale peretelui vezical cu aspect generalizat sau pe zone delimitate în funcție de mărimea tumorii și de gradul de infiltrare în structurile peretelui vezical (Tabel 1).

Modificările de aspect ale mucoasei urinare au fost variabile: alternări ale zonelor aparent normale, cu zone de inflamație, hemoragice sau

tumorale. Au fost observate ulcere de dimensiuni variabile, însoțite de reacție inflamatorie marginală la 4,5% cazuri. Formațiunile tumorale au fost observate la majoritatea cazurilor, cu aspecte variabile: de formă papilară sesilă solitare sau confluate, multilobate, papilare pedunculate, cu suprafață neregulată; tumori generalizate, cu aspect neregulat, infiltrate, cuprinzând întreaga masă a organului.

S-a mai constatat calculoză urinară la 10,6% cazuri, calculii fiind de dimensiuni mici, respectiv 0,5-1 mm.

Leziunile macroscopice observate la nivelul vezicii urinare la taurinele cu HEB au fost diferențiate în funcție de stadiul evolutiv al bolii în 3 stadii:

a) stadiu I (incipient), caracterizat prin apariția de hemoragii punctiforme solitare, grupate sau dispuse liniar sau hemoragii difuze (peteșiale) în țesutul conjunctiv subepitelial și edem de intensitate scăzută la nivelul mucoasei;

b) stadiul II, caracterizat prin apariția de hematoame și o edemație de intensitate mai accentuată a mucoasei vezicale;

stadiul III (tardiv), caracterizat prin apariția leziunilor tumorale papilare sesile sau pedunculate și a leziunilor tumorale infiltrative, asociate cu hemoragii punctiforme solitare, grupate sau dispuse liniar, hemoragii peteșiale sau hematoame și îngroșarea peretelui vezical pe zone delimitate sau generalizat. În acest ultim stadiu la nivelul vezicii urinare pot fi observate una sau mai multe leziuni (Tabelul 1).

Campo (2002) afirmă că aspectele microscopice ale tumorilor uroteliale de la bovine prezintă numeroase similitudini morfologice cu tumorile vezicale umane, considerând că, cel puțin din punct de vedere morfologic, vaca poate fi un model animal pentru carcinogeneza vezicală umană.

Tabelul 1. Frecvența și tipul leziunilor macroscopice ale vezicii urinare la taurine cu HEB (după Balcoș, 2011)

Categorie leziune	Tip leziune	Număr de vezici	Frecvența %
Leziuni non-tumorale	Hemoragii	126	96,1
	Hematoame	102	77,8
Leziuni tumorale	Tumori papilare sesile simple	56	42,7
	Tumori papilare sesile confluate	7	5,3
	Tumori papilare sesile multilobate	4	3,0
	Tumori papilare pedunculate	12	9,1
	Tumori invadante	9	6,8

TABLŌU CLINIC

Tabloul clinic diferă **în funcție de** forma de evoluție: acută (rară) și cronică.

Forma acută corespunde intoxicației acute cu ferigă și se traduce prin: anorexie, lipsa rumegării, reducerea secreției lactate, stare hemoragipară gravă, leucopenie, trombocitopenie (sub 100.000/mm³), agranulocitoză și limfocitoză (14, 16).

La tineret, apare edem laringian, cornaj, hemoragii externe, iar la adulte, diaree hemoragică, epistaxis, hematurie, hemathidroză, parezia prestomacelor.

La masculi se poate produce obstrucția uretrei, retenție urinară, urmată de ruptura vezicii urinare și moartea prin intoxicație uremică.

În forma cronică, boala debutează cu microhematurie, iar starea generală a animalului se menține mult timp bună, apetitul rămânând normal. Progresiv, aceasta se înrăutățește, animalele slăbesc, prezintă randament productiv scăzut, apar semnele anemiei posthemoragice cronice: mucoase palide, tahicardie, puls filiform, greu perceptibil; parezia prestomacelor. Apare polakisurie, hematurie, la început terminală, apoi continuă. Perii de la comisura inferioară a vulvei și de la partea terminală a furoului sunt aglutinați și roșcați.

Urina, în raport cu intensitatea hemoragiilor vezicale, va fi colorată diferit, de la roz-pal la roșu intens. În această fază, din cauza cheagurilor de sânge se poate produce obstrucția temporară a uretrei, care poate determina chiar și la femele retenție urinară și colici. Dacă hemoliza este intensă, urina are culoare brun-roșcată sau brun-închisă. Perioadele de remisiune ale hematuriei sunt posibile numai în stadiile incipiente, iar pe măsură ce formațiunile proliferative devin tot mai numeroase și cresc în volum, hematuria se va permanentiza.

Sedimentarea urinei se face rapid, cu supernatant limpede și un depozit abundent în hematii, coaguli de sânge, celule epiteliale vezicale și săruri minerale.

Hematologic se evidențiază anemie oligocitemică și hipocromă (1-2 mil. hematii/mm³; 3-6 g/dl - hemoglobină), leucopenie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hipocloremie.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se stabilește pe baza anamnezei, a datelor epidemiologice și a semnelor urinare. În zonele hematurice, pentru diagnosticul precoce al hematuriei se recomandă depistarea microhematuriei (12, 16), iar în forma acută diagnosticul se pune cu dificultate, fiind necesară excluderea leptospirozei, a babesiozei (pe lângă hemoglobinurie apare icter, iar în frotiurile de sânge se evidențiază agentul patogen), a nefritei hemoragice (semne generale grave, evoluție rapidă, hematurie continuă). Se mai pune problema diferențierii față de

intoxicația cronică cu săruri de cupru (evoluează cu hemoglobinurie și icter, fiind mai sensibile ovinele) și de intoxicația cu raticide anticoagulante, rară la rumegătoare (sângele nu se coagulează, timpul de sângerare după traumatisme minore este prelungit).

Pentru precizarea naturii tumorale a bolii și a implicării papilomavirusului s-au efectuat studii privind expresia oncoproteinelor E5 și E7 a BPV-2, a uroplaquei II, complexului major de histocompatibilitate etc. în probe vezicale (Fig. 4-6) (3, 4, 7, 8).

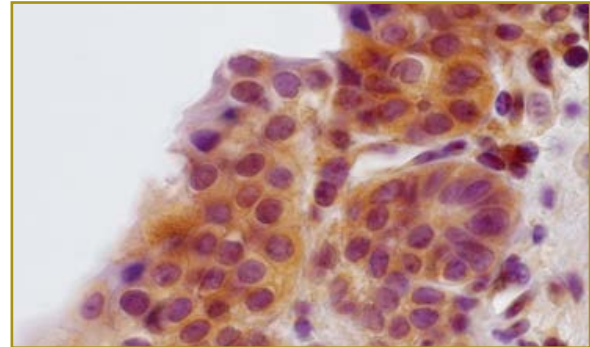


Figura 4. Expresia imunohistochimică juxtancleară, citoplasmatică a oncoproteinei E5 a BPV-2 într-un carcinom in situ la taurină cu HEB, BPV-2 pozitivă (avidin-biotin-peroxidază, contracolorare cu hematoxilina Mayer, 15X60)(3)

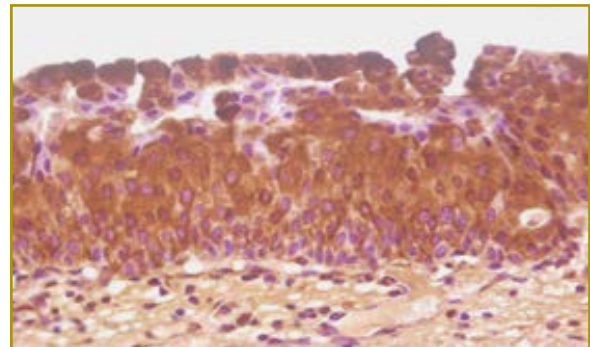


Figura 5. Expresie imunohistochimică intensă a oncoproteinei E7 a BPV-2 într-un carcinom urotelial gradul II, probă vezicală BPV-2 pozitivă, la taurină cu HEB (avidin-biotin-peroxidaza, contracolorare cu hematoxilina Mayer, 15X40) (3)

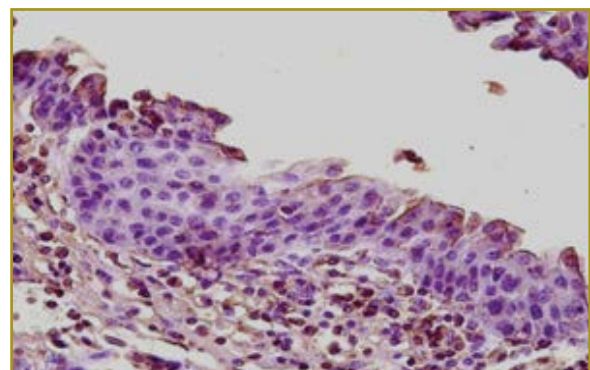


Figura 6. Expresia UPK-II în carcinom in situ, proba vezicală BPV-2 pozitivă, de la taurină cu HEB. (avidin-biotin-peroxidază, contracolorare hematoxilina Mayer, 15X60) (3)

TRATAMENT

Tratamentul profilactic vizează măsuri de stârpire a ferigii prin cosiri repetate, lucrări de ameliorare a pășunilor și fânețelor: fertilizare cu îngrășăminte fosfatice sau calcice, drenarea zonelor mlăștinoase și îmbunătățirea structurii floristice a pajiștilor sau prin erbicidare. Este recomandată administrarea suplimentelor minerale în rații (amestecuri de săruri de P, Cu, K, Co, Ni, NaCl, sare iodată). Pe plan internațional există preocupări pentru producerea de vaccinuri contra papilomavirusurilor bovine (9, 15), similare cu vaccinul contra papilomavirusului uman, agentul cancerului de col uterin la femei.

Tratamentul *curativ* este paleativ, boala fiind practic incurabilă. În forma acută, la animale de mare valoare s-ar impune transfuzia de sânge (13). În forma cronică se încearcă tratamentul simptomatic al cistitei asociate leziunilor neoplazice și combaterea suprainfecției bacteriene. Se obțin ameliorări numai în măsura în care tratamentul este aplicat înainte ca hematuria să fie

accentuată. Se pot administra antihemoragice: vitamina C (2-10 g/zi); vitamina K₃ (0,1-0,3 g) sau un premix mineral alcătuit din: 40 g NaCl, 40 g fosfat tricalcic, 0,2 g CuSO₄, 0,04 g KI, 0,02 g sulfat de cobalt, 0,08 g azotat de nichel (zilnic în rație). De asemenea, se poate administra zilnic, timp de 1 (una) săptămână un amestec de ulei din ficat de morun (80 g) și lanolină (20 g), produse bogate în acizi grași polinesaturați, cu efect favorabil în afecțiunile inflamatorii și neoplazice.

Local se pot face instalații cu soluții astringente: apă cloroformată, formol 2%, în cantitate de 200-500 ml sau cu un amestec format din 1 g iod, 2 g KI și 2-3 l apă, 10 ml adrenalină 1‰ (2, 15).

În concluzie, hematuria enzootică a bovinelor este o boală tumorală determinată de papilomavirusul bovin de tip 2, a cărei acțiune oncogenă este potențată de ptaquolozida din ferigă. Patogeneza este similară cu cea a cancerelor vezicale induse de papilomavirus la om, vaca putând constitui model experimental pentru studiul acestora.

Bibliografie

- Adameșteanu, I., Poll, E., Sasu, V., 1971, Patologie și clinică medicală veterinară. Ed. Didactică și Pedagogică, București.
- Bărză, H., May, I., Ghergariu, S., Hagiu, N. -1981- Patologie și clinică medicală veterinară, Ed. Didactică și Pedagogică, București.
- Balcoș L.G.F., -2011- Cercetări privind diagnosticul toxicozelor cu substanțe naturale din ferigi la taurine, Teză de doctorat; USAMV-FMV Iași.
- Balcoș L.G.F., G. Borzacchiello, V. Russo, O. Popescu, S. Roperto, F. Roperto, 2008, Association of bovine papillomavirus type-2 and urinary bladder tumours in cattle from Romania, Research in Veterinary Science 85, 145-148.
- Bocăneți (Daraban) Florentina, 2014, Incidența și diagnosticul infecțiilor cu papillomavirus la bovine, Teză de doctorat; USAMV Iași.
- Borzacchiello G., Ambrosio, V., Galati, P., Poggiali, F., Venuti, A., Roperto, F., 2001- The Pagetoid Variant of Urothelial Carcinoma In Situ of Urinary Bladder in a Cow, Vet. Pathol., 38, 113-116.
- Borzacchiello G., Russo V., Spoleto C., Roperto S., Balcoș L., Rizzo C., Venuti A., Roperto F., 2007, Bovine papillomavirus type-2 DNA and expression of E5 and E7 oncoproteins in vascular tumours of the urinary bladder in cattle, Cancer Letters 250 (2007) 82-91.
- Campo, M.S., Jarret, W.F.H., Barron, R., Smith, K.T., 1992, Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle, Cancer Research, 52, 6898-6904.
- Campo MS., 1997, Vaccination against papillomavirus in cattle. Clin. Dermatol. 1997; 15(2): 275-283.
- Campo M.S., 2002, Animal models of papillomavirus pathogenesis. Virus Res, 29, 29, 1475-1479.
- Ciurea, V.; Pavel M., Jivanescu R., 1954, Leziunile mucoasei vezicale în cistita hemoragică a bovinelor, Comunic. si Ref. de Med. Vet si Zoot., FMV Arad, 3, 24.
- Mot, T., Petrus Cristina, 2009, Patologie medicala veterinara, Ed. Eurobit, Timisoara.
- Muscă, M., Oros, N.A., Heres, S., 1997, Incidența hematuriei enzootice bovine în funcție de vârstă și sezon, Rev. Rom. Med. Vet., 7, 3, 241-245.
- Radostits, O. M.; Blood, D. C.; Gay, J. -2000- Veterinary Medicine, Bailliere Tindall, New York.
- Shafti-Keramat S., Schellenbacher C., Handisurya A., Christensen N., Reininger B., Brandt S., Kirnbauer R., 2009, Bovine papillomavirus type 1 (BPV1) and BPV2 are closely related serotypes, Virology, 2009, Oct. 10, 393 (1), 1-6, doi: 10.1016/j.virol.2009.07.036.
- Solcan Gh., 2011, Bolile vezicii urinare in Medicina internă a animalelor, vol. 2 (C. Falca, coord.), Ed. Eurostampa, Timișoara, 72-110.

CV



Prof. univ. dr. Gheorghe SOLCAN

FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ IAŞI ÎN PERIOADA 1981-1986;

STUDII POSTUNIVERSITARE

Doctorat în domeniul Medicină Veterinară, cu tema: "Contribuții la studiul afecțiunilor cutanate ale carnivorelor domestice" susținut în 1998. Conducător științific: Prof. Dr. H.C. PAUL Ioan

FUNCȚIA ACTUALĂ

Prodecan, Profesor univ. dr., titularul disciplinelor: Clinică medicală, Dermatologie veterinară, la Facultatea de Medicină Veterinară Iași, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară Ion Ionescu de la Brad Iași

FUNCȚII ÎNDEPLINITE ANTERIOR

1986-1988 - medic veterinar stagiar, apoi medic epizootolog la Întreprinderea Avicolă de Stat Babadag, județul Tulcea;

- noiembrie 1988 - asistent univ., la Facultatea de Medicină Veterinară Iași, 1994 șef lucrări, titular al disciplinei Toxicologie la Colegiul Universitar Agricol, specializarea Igienă și Laborator Veterinar

- martie 2001 conferențiar la disciplinele: Patologie și clinică medicală., Toxicologie și toxicoze

-din 2005 profesor univ. dr., iar din 2008 conducător de doctorat

FUNCȚII DE CONDUCERE

-2000 -2004, 2008-2012 secretar științific (cancelar) al Facultății de Medicină Veterinară Iași

2004- 2008, 2012-2016 prodecan

SPECIALIZĂRI POSTUNIVERSITARE

1995 - stagiul de specializare (3 luni) în patologia carnivorelor, la Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, Franța

1998 stagiul de documentare și specializare (3 luni) în epidemiologia bolilor netransmisibile, la Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse, Franța, finanțat prin bursă TEMPUS.

2004-2016 mobilitati Socrates-Erasmus la Facultățile de Medicină Veterinară Liege, Liverpool, Gent, Istanbul, vizita de lucru la Universitatea Purdue, SUA (2010), predare cursuri la Universitățile Elazig, Turcia (2011) și Airlanga, Indonezia (2010).

CONTRACTE DE CERCETARE- 33 (LISTĂ SELECTIVĂ)

a. Director de proiect

1.POS-DRU ID 77222 - Perfectionarea si dezvoltarea resurselor umane pentru cercetare si inovare prin scoala doctorala

2.PN2 62-085/2008, Transplant autolog de tesut neural din mucoasa olfactiva si celule stem in tratamentul leziunilor maduvei spinarii la caine, acronim BIONEURO

3.PN2 51-004/2007-2010, Program integrat de supraveghere a sănătății și creșterea calității producției în fermele de vaci pentru lapte, acronim SANVACMILK

4. CNC SIS, cod 599/ 2006-2008 Utilizarea examenului ecografic si paraclinic pentru optimizarea starii de sanatate si a productivitatii la rumegatoare

5.CNC SIS 187/2000 Studiul acțiunii agenților cancerigeni și co-cancerigeni asupra tubului digestiv la animalele de experiență și al terapiei anticancerinoase

Responsabil partener

1.PN2 52-161/2008-2011, Studii de epidemiologie moleculara in echinococoză/hidatioza la om si animale in sudul si nord vestul Romaniei;Program strategic si de management a bolii

2. CEEX Caracterizarea unor principii bioactive de origine vegetala si fungica, cu actiune citostatica, imunomodulatoare, metabolica si neurotrofa si valorificarea lor in alimentatia functionala, 2005-2008

3. CEEX , Biotech, 252/2006, Obținerea unor tulpini submerse de Claviceps purpurea cu preferentiala si inalta capacitate glucanosintetica si stabilirea domeniilor de valorificare biomedicala a unor preparate glucanice autohtone"

ASPECTE INOVATIVE ALE REZULTATELOR CERCETĂRII

- contribuții la diagnosticul ecografic al bolilor la animale

- cercetări de electrofiziologie a sistemului nervos, aparatul Electroencefalograf-electromiograf-Neuropack S1 EMG/EP

Measuring fiind unicul în medicina veterinară din România

- demonstrarea efectului antimicotic al unor antioxidanți naturali

- contribuții originale în dermatologie veterinară, endocrinologie, fizioterapie