

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária
Colegiado do curso de Pós-Graduação

**COLELITÍASE: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE DOIS CASOS
EM EQUINOS**

Vitor César Martins da Silva

BELO HORIZONTE
ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG
2014

Vitor César Martins da Silva

**COLELITÍASE: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE DOIS CASOS
EM EQUINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Minas Gerais como requisito parcial do
Programa de Residência Integrada em
Medicina Veterinária da Escola de
Veterinária

Área de concentração: Patologia Animal
Orientador: Roberto Maurício Carvalho
Guedes

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG
2014

Monografia defendida e aprovada em 19 de Março de 2014, pela comissão
examinadora constituída por:

Prof. Roberto Maurício Carvalho Guedes
Presidente

Profa. Roselene Ecco

Prof. Rafael Resende Faleiros

SUMÁRIO

ABSTRACT	V
RESUMO	VI
INTRODUÇÃO	7
REVISÃO DE LITERATURA	7
RELATO DOS CASOS	9
DISCUSSÃO	10
REFERÊNCIAS	12

ABSTRACT

Despite of being a relatively rare disease in horses, cholelithiasis is the most common cause of biliary obstruction in this species. Simutaneous intrahepatic and extrahepatic gallstones are the most frequent presentation. Usually, there are no clinical signs associated to this condition, although billiary obstruction could occur as a consequence. Two cases of cholelithiasis in horses, including gross and histopathological findings are described. In one of the cholelithiasis cases there was no association with clinical signs or cause of death, but in the other one, chronic loss of weight may have been caused by cholelithiasis.

Keywords: horse; biliary ducts; choleliths; gallstones.

RESUMO

As colelitíases, apesar de relativamente raras em equinos, são a causa mais comum de obstrução biliar nessa espécie. Sua manifestação mais comum é na forma de cálculos intra-hepáticos e extra-hepáticos, simultaneamente. Comumente a patologia não está associada à presença de sinais clínicos, embora os mesmos possam ocorrer quando há consequente obstrução biliar. Neste trabalho são relatados dois casos de colelitíase em equinos, com descrição macroscópica em ambos e histológica em um deles. Um dos casos não houve associação entre a colelitíase e a morte do animal, mas no outro, a perda de peso crônica pode ter sido causada pela colelitíase.

Palavras chave: equino; ductos biliares; colelitos.

INTRODUÇÃO

O sistema hepato-biliar dos equídeos, diferente das demais espécies domésticas, não apresenta vesícula biliar. Portanto, a excreção da bile nessa espécie ocorre diretamente através do ducto hepático comum, formado pela união dos ductos hepáticos direito e esquerdo (9). Essas particularidades anatômicas acarretam consequências funcionais. Por não haver armazenamento, a secreção da bile para o intestino é contínua, ao contrário de ruminantes e carnívoros domésticos (1).

Dentre as patologias observadas no trato biliar, pode-se citar a colelitíase. Esta alteração, embora comum em seres humanos (11,12), é relativamente rara em equinos (13), com prevalência estimada em 0,08% (8), apesar de ser a principal causa de obstrução biliar nessa espécie (3). O objetivo do presente relato é a descrição de dois casos de coletíase em equinos, detectados somente durante a avaliação necroscópica.

REVISÃO DE LITERATURA

O fígado, segundo maior órgão do corpo e maior glândula, é um órgão marrom-avermelhado, com superfície lisa, friável, e recoberta por capsula de tecido conjuntivo (também denominada cápsula de Glisson) (2,4). Este órgão possui uma face convexa, voltada para o diafragma, e uma face côncava, em contato com as vísceras abdominais. Além disso, é dividido em lóbulos por fissuras, que no caso dos equinos são pouco profundas (2).

A circulação hepática aferente ocorre através da veia porta e da artéria hepática. A veia porta é responsável por aproximadamente 70 a 80% do sangue que chega ao fígado, vindo do estômago, intestinos, baço e pâncreas, e é rico em nutrientes (exceto os quilomícrons), substâncias tóxicas, microrganismos e antígenos absorvidos no intestino. A artéria hepática, originária do tronco celíaco da aorta abdominal, contribui com aproximadamente 20 a 30% do sangue, proveniente dos demais órgãos. A circulação eferente ocorre através da veia

hepática, que conduz o sangue proveniente do fígado à veia cava caudal (2, 4).

Nos equinos, a excreção da bile é realizada a partir do ducto hepático comum, formado pela união do ducto hepático direito e do ducto hepático esquerdo. O ducto hepático comum tem aproximadamente 5 cm de comprimento e 1 a 1,5 cm de largura, e sua inserção no duodeno aproximadamente a 12 a 15 cm após o piloro (2).

Microscopicamente existem dois tipos de divisão aplicadas ao fígado: O lóbulo e o ácino hepático. Os lóbulos são delimitados por projeções de tecido conjuntivo em estruturas hexagonais de aproximadamente 1,5mm de largura. No centro dessa estrutura há uma veia centrolobular (também denominada vênula hepática terminal), e nos ângulos do lóbulo se encontram as tríades portais, compostas por ramos da veia porta, ramos da artéria hepática, e ductos biliares revestidos por epitélio cúbico ou colunar simples. Ocasionalmente observa-se também nervos e vasos linfáticos em tríades portais (2).

O fluxo sanguíneo ocorre no sentido tríade portal – veia centrolobular através de capilares sinusóides, onde o sangue venoso e arterial se misturam, enquanto o fluxo biliar ocorre em sentido contrário através de um sistema ductal próprio. Como consequência deste sentido de circulação sanguínea, todas as substâncias tóxicas e não tóxicas alcançam primeiro as células periféricas e posteriormente as células centrais do lóbulo (2, 4).

O ácino hepático é uma divisão funcional aplicada ao fígado como glândula exócrina e tem como centro a tríade portal. Ele se divide em zona 1 (centroacinar ou periportal), zona 2 (zona média ou mediozonal) e zona 3 (centrolobular e periacinar) (2).

A superfície dos hepatócitos voltadas para o lúmen dos sinusóides contém inúmeras microvilosidades, o que potencializa a função de absorção e secreção dessas células. Entre dois hepatócitos adjacentes há os canalículos biliares, delimitados pelas membranas plasmáticas, geralmente unidas firmemente

por junções de oclusão nas porções próximas, que formam um lúmen para secreção da bile. Os hepatócitos, que podem ser polipoides, são ricos em mitocôndrias e em retículo endoplasmático liso e rugoso, sendo a composição de organelas variável de acordo com a posição da célula no lóbulo hepático (2, 4).

Os hepatócitos são o componente estrutural básico do fígado, e estão dispostos em placas separadas radiais pelos sinusóides, que diferem dos capilares sanguíneos por serem revestidos por endotélio descontínuo (fenestrado) e por não possuírem membrana basal típica. Entre os hepatócitos e os sinusóides há o espaço de Disse, onde os constituintes do plasma entram em contato com a superfície dos hepatócitos, o que é vital para a função hepática (2, 4).

No espaço de Disse são encontradas células hepáticas estrelares (também denominadas células de Ito), que se projetam entre hepatócitos e têm citoplasma rico em inclusões lipídicas ricas em de vitamina A. No fígado saudável estas células desempenham várias funções, como captação, armazenamento e liberação de retinóides, síntese e secreção de várias proteínas de matriz extracelular e proteoglicanos, secreção de fatores de crescimento e citocinas e regulação do lúmen sinusoidal em resposta a diferentes fatores reguladores. Em caso de lesão hepática essas células proliferam, adquirindo características de miofibroblastos, sintetizam colágeno e têm participação importante na fibrose hepática (2, 4).

No interior dos sinusóides há macrófagos denominados células de Kupffer, que são membros do sistema mononuclear fagocitário, participando da resposta imune do fígado, e atuam realizando a fagocitose de microrganismos, células senescentes, material particulado, endotoxinas e outras substâncias presentes no sangue dos sinusóides. As células de

Kupffer são móveis e podem assim migrar através dos sinusóides para as áreas de lesão hepática ou para linfonodos regionais (2).

A bile é secretada nos canalículos biliares, cujas paredes são formadas pelas membranas celulares dos hepatócitos adjacentes. Os canalículos drenam para colangiólolos (canais de Hering), revestidos por epitélio cúbico, que por sua vez convergem para os ductos biliares, revestidos por epitélio cuboide ou colunar, localizados nas tríades portais. Daí a bile flui para os ductos hepáticos direito e esquerdo, que se unem para formar o ducto hepático comum (2).

O fígado apresenta diversas funções, sendo que nessa revisão nos ocuparemos das seguintes: metabolismo da bilirrubina, metabolismo dos ácidos biliares, metabolismo das gorduras, metabolismo dos carboidratos, neutralização de substâncias tóxicas, metabolismo das proteínas e função imune.

A bilirrubina é um dos principais componentes da bile. Durante a hemocaterese, a hemoglobina tem seus grupos heme separados dos grupos globina. O ferro do heme é transferido por proteínas ligadoras e reciclado, e o restante do heme é oxidado pela heme oxidase em biliverdina, que é então convertida em bilirrubina pela biliverdina redutase. A bilirrubina é ligada a albumina e liberada para circulação no plasma. Esta forma é conhecida como bilirrubina não conjugada. Ao alcançar a membrana do hepatócito, essa bilirrubina não conjugada é separada da albumina e captada pelo hepatócito através de uma molécula transportadora denominada ligandina. No retículo endoplasmático, a bilirrubina é conjugada a uma ou duas moléculas de ácido glicurônico pela UDP-glicoruniltransferase, formando a bilirrubina conjugada, que é menos tóxica e hidrossolúvel. Essa bilirrubina conjugada é secretada na bile e em contato com a microbiota intestinal, parte dela é conjugada

em urobilinogênio. Parte do urobilinogênio é absorvida pela mucosa intestinal e transportada de volta ao fígado, onde é secretada novamente, formando a circulação entero-hepática. Uma pequena parcela do urobilinogênio passa pela circulação para a urina. O urobilinogênio não absorvido no intestino é reduzido em estercobilina, que da a coloração característica às fezes (2).

Os ácidos biliares são produzidos no fígado pela oxidação do colesterol conjugado à aminoácidos, a sulfatos, ou a um glicuronídeo. Os principais ácidos biliares são o ácido cólico, ácido quenodeoxicólico, ácido glicocólico e ácido taurocólico. Eles atuam como detergentes, facilitando a excreção de colesterol e fosfolípídeos e facilitando a absorção de lipídeos e substâncias lipossolúveis (2).

As demais funções hepáticas são: o metabolismo dos ácidos graxos, provenientes tanto da dieta quanto dos depósitos adiposos, sendo a principal atividade dessa função a esterificação dos ácidos graxos em triglicerídeos para exportá-los a outros tecidos. O metabolismo dos carboidratos, pois o fígado é responsável pela síntese, armazenamento e liberação da glicose, sendo os monossacarídeos absorvidos transformados em glicose-6-fosfato, que é convertida em glicogênio e armazenada. A neutralização de substâncias tóxicas através de sua biotransformação em substância na maioria das vezes menos tóxicas. O metabolismo das proteínas, sendo importante mencionar a síntese de 90% das proteínas plasmáticas, incluindo a albumina, o fibrinogênio e outros fatores de coagulação. A função imune através do sistema mononuclear fagocitário, representado pelas células de Kupffer (2, 4).

Em exames laboratoriais, existem diversos padrões que podem ser utilizados para avaliar a função hepática. Entretanto, estes padrões não devem ser avaliados isoladamente, sendo seu valor diagnóstico

confiável apenas quando avaliados como um todo. Dentre os parâmetros que podem ser observados em caso de lesão hepática podemos citar: hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, hipoproteinemia, aumento de ALT, AST, ALP e GGT, anemia, bilirubinúria, dentre outros (9).

RELATOS DOS CASOS

Caso 1

Um equino, fêmea, sem raça definida de 2,5 anos de idade foi recebido para avaliação post mortem com histórico de morte súbita na baía. Durante avaliação pós-mortal detectou-se no estômago uma laceração de 25,0 cm de extensão na serosa da curvatura maior, e uma perfuração completa da parede gástrica com cerca de 5,0 cm de extensão na porção central da área de serosa lacerada. Além disso, no fígado, os ductos biliares estavam com o lúmen intensamente distendido e parede moderadamente espessada, contendo intensa quantidade de bile grumosa e múltiplos colelitos amarelo-alaranjados, moderadamente secos e friáveis, variando de 0,1 a 2,0 cm de diâmetro. O diagnóstico morfológico do fígado foi de ectasia e colelitíase intensa de ductos biliares intra-hepáticos. Não foi coletado material para exame histopatológico devido ao avançado estado de autólise em que se encontrava o cadáver.

Caso 2

Um equino, macho, campolina, de 5 anos de idade, foi internado no hospital veterinário para tratamento de laminite crônica nos quatro membros. O animal permaneceu internado por aproximadamente três meses, nos quais respondeu bem ao tratamento específico para laminite, mas apresentou

emagrecimento progressivo. Não havia alterações no hemograma, mas, na bioquímica sérica, detectou-se proteínas totais aumentadas (9,1 g/dl), hipoalbuminemia (1,9 g/dl) e hiperglobulinemia (7,2 g/dl). O animal morreu e, durante a necropsia, encontrou-se dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos com presença de múltiplos cálculos e, no ducto hepático comum, observou-se um cálculo maior que os demais. Os cálculos eram marrom-esverdeados, lisos e friáveis. Foram coletados fragmentos dos rins, pulmões, baço, fígado, encéfalo e testículos para exame histopatológico. Nos rins observou-se mineralização tubular multifocal, nos pulmões intensa hiperplasia de músculo liso e fibrose peribronquiolar, e no baço e encéfalo não havia alterações dignas de nota. No fígado havia intensa fibrose portal e periportal, formando pontes de tecido conjuntivo, associada a moderada hiperplasia de ductos biliares, além de infiltrado linfocitário discreto ao redor dos ductos biliares portais e congestão moderada. Ductos biliares isolados apresentaram-se dilatados e com restos celulares no lúmen. O diagnóstico morfológico para o fígado foi de fibrose portal intensa formando pontes com moderada hiperplasia de ductos biliares.

DISCUSSÃO

As colelitíases podem ser classificadas em hepatólitos, quando os cálculos ocorrem em ductos intra-hepáticos, colelitos, quando ocorrem nos ductos biliares extra-hepáticos, e coledocolitos, se ocorrem no ducto hepático comum (8). A forma mais comum de colelitíase em equinos é a formação de cálculos intra-hepáticos e de coledocolitos, simultaneamente (5). No primeiro caso aqui descrito foram detectados apenas cálculos em ductos biliares intra-hepáticos, enquanto no segundo, detectou-se a presença dos cálculos em ductos intra e extra-hepáticos.

A colelitíase geralmente afeta animais com mais de 9 anos de idade, embora existam relatos em indivíduos mais jovens (7). Fatores predisponentes como sexo, obesidade ou gestação não são observados em equinos, apesar de ocorrerem em seres humanos (8,11). Os animais do presente relato tinham 2,5 e 5 anos de idade, se encontrando em faixa etária diversa daquela em que a patologia se manifesta mais comumente (6,2).

O mecanismo de formação da litíase biliar é desconhecido (3), mas acredita-se que é semelhante formação de cálculos urinários, em que partículas sólidas de células mortas ou de material espessado funcionam como ponto de partida para o processo de cristalização (2). Ascaridíases, estase biliar, infecções bacterianas ascendentes (7), corpos estranhos (3) e alterações na composição da bile estão entre os possíveis fatores predisponentes (3, 7). Infecções por *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Aeromonas spp.*, *Citrobacter spp.*, e *Streptococcus spp.* grupo D já foram relatadas em equinos com colelitíase (3).

Por vezes, a colelitíase pode estar associada à dor abdominal recorrente, responsiva à medicamentos (3, 6, 13), pirexia e icterícia (3, 6). Alterações laboratoriais como leucocitose, aumento da bilirrubina total sérica, bilirrubina direta, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, gama-glutamyl-transferase, creatina fosfoquinase, desidrogenase lática e fibrinogênio são indicativas de obstrução de ductos biliares, sendo assim observadas em alguns casos de colelitíases (7). Nos caso1, não foram observados quaisquer sinais clínicos indicativos de colelitíase, como dor abdominal, icterícia ou pirexia, nem qualquer relação com a causa da morte, sendo então a colelitíase um simples achado de necropsia (3, 6, 12, 13). No caso 2, o animal apresentou perda de peso progressiva, o que pode ser consequência da colelitíase e da fibrose hepática.

Geralmente a colelitíase em equídeos não está associada à manifestação de sinais clínicos. Acredita-se que o principal motivo para este fato seja a manifestação mais comum, de inúmeros cálculos nas vias biliares intra-hepáticas, que geralmente não causam obstrução completa ao fluxo de bile (12).

Nos dois casos observou-se dilatação de ductos biliares intra-hepáticos, o que é citado em outros trabalhos (3, 5, 7, 8 e 13). No exame histopatológico do segundo caso observou-se fibrose portal intensa, indicando ser um processo crônico, porém sem atrofia de lobos hepáticos, como no caso relatado por Santos et. al (8). Não foi possível realizar a análise química dos cálculos em ambos os casos, mas normalmente a composição química de colelitos em equinos é constituída por bilirrubina, ésteres de colesterol, pigmentos biliares, ésteres de ácido cólico e carboxílico, fosfato de cálcio e taurodeoxicolato de sódio (3).

Os achados de hiperproteinemia e hiperglobulinemia observados no segundo caso são diferentes do esperado para animais com colelitíase, de acordo com a literatura (7). Tal fato pode ser explicado pela laminite crônica, que explicaria a hiperproteinemia e hiperglobulinemia (10), e pode indicar uma obstrução incompleta dos ductos biliares devido à ausência de outras alterações na bioquímica sérica (7). Dentre as consequências observáveis para essa alteração, pode-se

citar a obstrução de ductos biliares, que leva a fibrose biliar e a cirrose hepática, sendo a última somente em casos extremos (13). Além disso, embora pouco comuns, pode-se observar hepatites, encefalopatia hepática (12, 6), coagulopatias, bacteremia (3), perda de peso crônica (6), fotossensibilização (6) e síndrome hepatorenal (2).

O diagnóstico geralmente ocorre durante a necropsia (13) ou laparotomia exploratória (8). O exame ultrassonográfico (6) associado ao histórico e achados clínicos e materiais de obstrução biliar podem possibilitar o diagnóstico em alguns casos (8, 12).

Para avaliar a composição e possível origem dos cálculos nos casos relatados seria necessário realizar mais exames complementares, além de um exame detalhado do histórico dos animais, referente a um período mais prolongado. A ausência de sinais clínicos e alterações laboratoriais específica no caso 2 reforçam o fato de ser uma doença de diagnóstico desafiador para o clínico, podendo ser considerado principalmente em casos de cólicas recorrentes. O caso 1 reforça o fato de que as colelitíases, por não estarem muitas vezes associadas à sinais clínicos evidentes, podem passar despercebidas pelo clínico, sendo apenas detectadas como achado de necropsia. Entretanto, no caso 2, devido à perda de peso progressiva, pode-se indicar que a colelitíase tenha sido parcialmente responsável pela morte do animal.

REFERÊNCIAS

- 1-ARGENZIO RA. Secreções do Estômago e das Glândulas Acessórias. In: REECE WO., *Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos*, 12. ed. c. 25. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006: pp. 383
- 2- BARROS CSL. Fígado, Vias Biliares e Pâncreas exócrino. In: SANTOS RL., ALESSI AC. *Patologia Veterinária*, c. 4. São Paulo: Roca, 2010
- 3- GERROS TC., MCGUIRK SM., BILLER DS., STONE WS., RYAN J. Choledocholithiasis attributable to a foreign body in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1993, v. 202, p. 301-303
- 4-JUNQUEIRA LC., CARNEIRO J. *Histologia Básica*, 11.ed. c.16. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 317-338.
- 5-PEEK SF., DIVERS TJ. Medical treatment of cholangiohepatitis and cholelithiasis in mature horses: 9 cases (1991-1998). *Equine Veterinary Journal*, 2000, v. 32, p. 301-306
- 6- REEF VB., JOHNSTON JK., DIVERS TJ., ACLAND H. Ultrasonographic findings in horses with cholelithiasis: eight cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, v. 196, p. 1836-1840
- 7- RYU S., BAK U., LEE C., LEE YL. Cholelithiasis Associated with Recurrent Cholic in a Thoroughbred Mare. *Journal of Veterinary Science*, 2004, v. 5, p. 79-82
- 8-SANTOS RL., OLIVEIRA TFB., OLIVEIRA TF., GALVAO JFB., PAIXAO TA., GOLOUBEFF B. Cholelithiasis with atrophy of the right lateral hepatic lobe in a horse. *Ciência Rural*, 2007, v. 37, p. 586-589
- 9-SISSON S. Sistema Digestivo do Equino. in: SISSON S., GROSSMAN JD. *Anatomia dos Animais Domésticos*, 5. ed. v.1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986: pp. 463
- 10-STOCKHAM SL., SCOTT MA. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*, 2.ed. c. 7. Ames: Blackwell Publishing, 2008: 380, pp. 391
- 11- STRASBERG SM. Cholelithiasis and acute cholecystitis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 1997, v. 11, p. 643-661
- 12-TRAUB JLT., RANTANEN N., REED S., SCHECTER L. Cholelithiasis in four horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1982, v. 181, p. 59-62

13-VAN DER LUER RJT., KRONEMAN J. Three Cases of Cholelithiasis and Biliary Fibrosis in the Horse. *Equine Veterinary Journal*, 1982, v. 14, n. 3, p. 251-253