



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI
MINISTERUL MUNCII, FAMILIEI
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AMPOSDRU



Fondul Social European
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale
2007-2013



ORGANISMUL INTERMEDIAR
REGIONAL PENTRU POSDRU
REGIUNEA BUCUREȘTI ILFOV



COLEGIUL MEDICILOR
VETERINARI
DIN ROMANIA

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 -2013,
“Investește în oameni!”

Titlu Proiect: **PERFEȚIONAREA RESURSELOR UMANE DIN MEDICINA VETERINARĂ**

ID Proiect: **POSDRU/81/3.2./S/58833**

Arie tematică: **NOILE TEHNOLOGII ÎN DIAGNOSTICUL DE LABORATOR**

Curs 11.

Diagnosticul anatomopatologic în afecțiunile ficatului, pancreasului și glandelor salivare

Formator: Prof. univ. Dr. Manuella Militaru

FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ BUCUREȘTI

11.1. Macroscopia, citopatologia și histopatologia ficatului, pancreasului și glandelor salivare la speciile de interes economic



PATOLOGIA FICATULUI

- Ficatul este cel mai important organ implicat în procesele metabolice ale organismului. Uneori, perturbări minore ale funcției hepatice determină modificări macroscopice și microscopice localizate în ficat, dar care pot avea răsunet asupra întregului organism.
- Ficatul este filtru pentru toate elementele absorbite din intestin, elemente care pot genera leziuni cu manifestări clinice de diferite intensități. **Prevăzut cu o mare capacitate de regenerare și cu elemente aparținând sistemului macrofagic, ficatul reușește să-și mențină funcționarea în limite normale, chiar și la o alterare a 60-70% din parenchimul hepatic.** Momentul în care o hepatopatie se manifestă clinic coincide de fapt cu o alterare morfologică gravă, adesea ireversibilă.
- Cu toate că sunt frecvent diagnosticate, diferitele leziuni hepatice se manifestă clinic discret sau nu se manifestă, neputând fi descoperite prin examene paraclinice. Sunt numeroase situațiile când se descoperă leziuni hepatice la animale clinic sănătoase. Valoarea leziunilor în cadrul diagnosticului constă în faptul că adesea oferă indicații asupra existenței și cauzei leziunilor din alte organe sau sisteme.

Aspecte hepatice care nu au semnificație patologică – speciile abatorizate

Lipidoza de „tensiune” (frecventă la cal, mai rară la taurine) – constă în apariția de focare gălbui sau opalescente în zonele de atașare a țesutului conjunctiv de capsula hepatică (inserția ligamentelor); se extind și în profunzimea parenchimului. Se consideră a fi asociate cu mărirea în volum a ficatului sau cu alte cauze ce determină apariția unei tensiuni asupra capsulei hepatice. Consecutiv tensiunii apare o perturbare locală de troficizare soldată cu steatoza focală. La taurine o modificare asemănătoare este observabilă pe fața viscerală a ficatului și constă în apariția de focare palide de 1 – 3 cm diametru. Fiecare focar prezintă un vas sanguin propriu și se presupune că în aceste teritorii troficizarea capsulei hepatice se realizează în detrimentul parenchimului.

Fibroza capsulei hepatice la cabaline se manifestă fie sub forma unei plăci conjunctive de 20 cm localizată pe fața diafragmatică, fie sub forma unor excrescențe filiforme de țesut conjunctiv (1 – 5 mm lungime) atașate de capsula hepatică. Adesea, plăcile fibroase au corespondent pe seroasa diafragmului. Este posibil ca la același animal să coexiste ambele forme de fibroză. Se pot observa și la mânjii nou-născuți. Se bănuiește (fără a fi demonstrat) asocierea acestor leziuni cu migrațiile larvare. Se incriminează și peritonitele cronicizate (în cazul leziunilor asemănătoare de la taurine).

Ectazia vezicii biliare, fără a fi asociată cu o cauză evidentă de blocare a drenajului biliar poate să apară în inaniție. O dată cu cronicizarea stării, conținutul devine tot mai apos. Ectazia pronunțată apare la viței fără o cauză evidentă.

Accentuarea desenului lobular se înregistrează la cal, confundându-se frecvent cu aspectul de ficat muscat.

Leziuni hepatice diagnosticate în cadrul examenului anatomoopatologic de abator

Hepatitele acute sau cronice – sunt produse de bacterii, virusuri, paraziți, toxine, toxice / pesticide. Măsuri: se confiscă ficatul și se stabilește cauza.

Hepatosteatoza (trigliceridoza hepatică – volum mărit, galben lutos, friabil, desen lobular) poate fi fiziologică și patologică.

Hepatosteatoza fiziologică – la vacile recordiste în lactație timpurie, în perioada finală de gestație sau în cazul dietelor inadecvate; ficatul nu are consistența modificată. Se poate da în consum după confiscarea zonelor cu modificări evidente de culoare.

Hepatosteatoza patologică – asociată cu septicemia sau toxiemia, constă în afectarea gravă, cu modificări macroscopice evidente (friabil, unuros, eventual însoțit și de modificări circulatorii). Microscopic, hepatocitele sunt grav afectate, cu fenomene frecvente de moarte celulară. Ficatul se confiscă în totalitate și se verifică restul viscerelor și carcasa.

Leziuni hepatice diagnosticate în cadrul examenului anatomoatologic de abator

Telangiectazia, hemangiomul cavernos sau angiomul (formarea de spații cavitate pline cu sânge) se poate diagnostica la vacile bătrâne. Apare ca leziune multifocală, putând afecta toate speciile. Se constată subcapsular teritorii negricioase sau roșii-negricioase, ușor declive, de forme diferite, bine delimitate de restul parenchimului, de 1 – 3 mm diametru. Unele focare pot fi palide și ferme datorită formării trombilor. La secționare se elimină sângele și teritoriul are aspect spongios. Confluarea focarelor poate genera leziuni de până la 10 – 30 cm în diametru, sub formă de spații vasculare cavitate pline cu coaguli sanguini – poartă denumirea de „peliosis hepatis”. Nu se cunoaște cauza afecțiunii; se pare că sunt asociate cu estrogenii vegetali. În funcție de extindere se confiscă ficatul în totalitate sau doar fragmentele afectate.

Tumorile hepatice sunt de cele mai multe ori de origine metastatică. Se confiscă ficatul și se examinează cu atenție carcasa!!!! (în cazul tumorilor multiple carcasa se confiscă în totalitate).

Leziuni hepatice diagnosticate în cadrul examenului anatomoatologic de abator

Hepatita necrotică din necrobaciloză se produce prin răspândirea bacililor din rumen – apar leziuni focale, de aproximativ 15 mm diametru, uneori îmbracă caracter purulent; se impune confiscarea ficatului.

Abcesele hepatice sunt frecvente la viței și miei, având origine obmicală; abcesele pot fi regăsite și în rinichi concomitent cu echimoze și peteșii renale. Dacă sunt afectate și articulațiile (semn de piemie), carcasa se confiscă în totalitate.

Hepatita granulomatoasă din tuberculoză; în funcție de evoluție, măsurile aplicate sunt diferite. În tuberculoza cronică de organ se confiscă organul; în formele diseminate se confiscă carcasa în totalitate.

Ciroza – hepatopatie cronică ce implică distrugerea difuză a parenchimului hepatic, apariția nodulilor de regenerare și hiperplazie conjunctivă. Organul este indurat, capsula îngroșată, dimensiunile pot varia. **Ciroza cardiacă** se asociază cu insuficiența cardiacă congestivă (leziunea debutează centrolobular); **ciroza biliară** apare în afecțiuni biliare cronice (leziunea debutează periportal). Ficatul se confiscă.

Melanoză – ficatul se confiscă.

LEZIUNI HEPATICE LA CAL

Hepatitisă granulomatoasă, cu caracter focal, manifestată macroscopic prin prezența unor noduli albicioși sau gălbui, de consistență dură, uneori cu aspect pietrificat.
Etiologie – hepatitisă parazitară consecutivă migrațiilor larvare (*Strongylus edentatus* și *S. equinus*).



LEZIUNI HEPATICE LA CAL

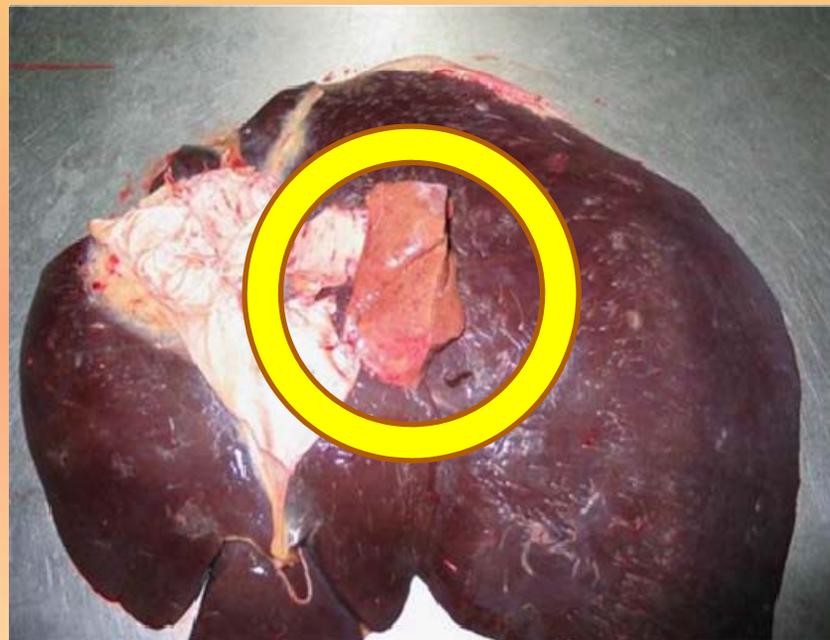
Fibroză capsulară cu un caracter focal sau difuz sub forma unor cicatrice sau bride conjunctive localizate mai ales pe fața diafragmatică a ficatului

Posibilă etiologie parazitară, leziunile sunt consecutive migrației larvelor de *S. edentatus* și *S. equinus*????



LEZIUNI HEPATICE LA CAL

1. **Atrofie hepatică, evidențierea canalelor biliare, prezența nodulilor denotă etiologia parazitară a leziunii.**
2. **Hepatosteatoză sau ficat gras, mărire de volum, culoare galben-lutoasă, friabilitate variabilă. Etiologie polifactorială (înfometare, hipoxie, intoxicații, carențe).**



HEPATITE PARAZITARE

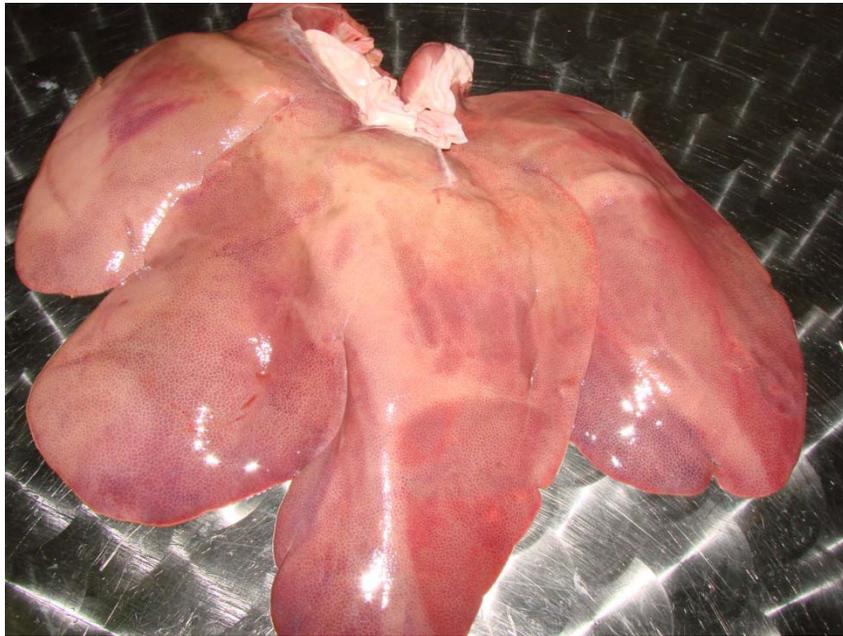
Hepatitele parazitare sunt produse de cestode, nematode sau trematode care au în ciclul lor o fază de migrare hepatică sau au tropism pentru canalele biliare.

Migrarea larvară prin parenchimul hepatic determină într-o primă etapă leziuni de tip traumatic (hemoragico-necrotice). **Hepatita traumatică hemoragico-necrotică** se exprimă macroscopic sub forma unor traiecte lineare sau sinuase, roșii-negricioase. Ulterior, **la periferia traiectelor de migrare și în spațiile porto-biliare se produce o puternică infiltrație eozinofilică**. Macroscopic leziunile capătă o tentă de galben-verziu. Prin mecanism imun, la locul de migrare poate să apară reacție de tip granulomatos, caracterizată prin apariția celulelor gigante multinucleate. Țesutul de granulație apărut de-a lungul traiectelor de migrare larvară va participa în timp la vindecarea prin cicatrizare a leziunilor inițiale.

Acest tip de succesiune a leziunilor se întâlnește în **cisticercoza hepato-peritoneală a oilor** (*Cysticercus tenuicollis*), la iepure în **cisticercoza seroaselor** (*Cysticercus pisiformis*).

- La porc, leziunile produse de **migrarea larvelor de *Ascaris suum*** sunt asemănătoare, determinând macroscopic o hepatită interstițială focală cu aspect de „pete de lapte”.

Ficat de porc – fără modificări

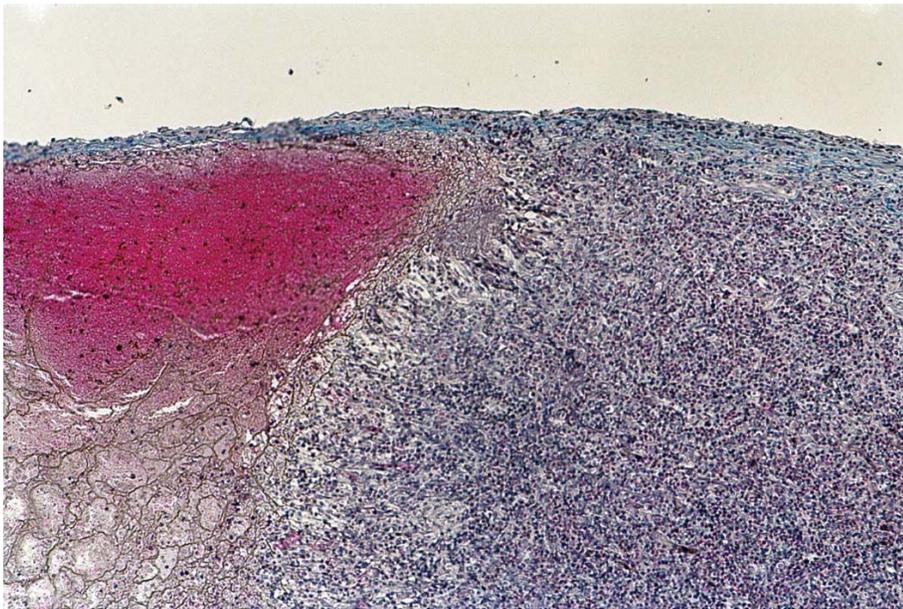


Ficat de porc - „pete de lapte”

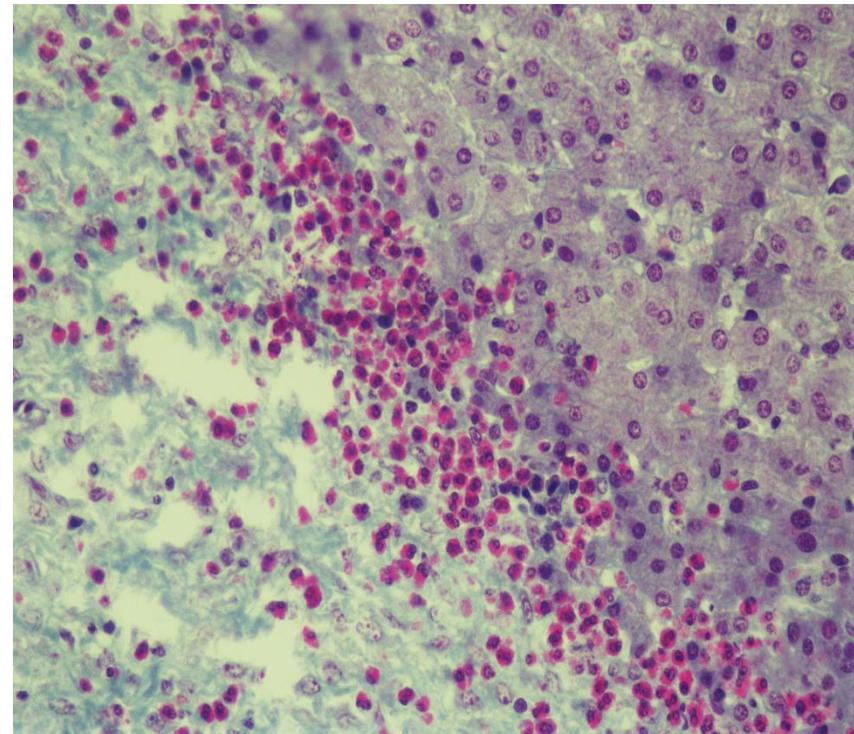


HEPATITE DE MIGRAȚIE PARAZITARĂ

Faza hemoragico-necrotică



Faza eozinofilică



HEPATITE PARAZITARE - HIDATIDOZA

La om și la speciile de interes economic, în ficat se formează frecvent chisturi hidatice (**hidatida** fiind forma larvară a cestodului *Echinococcus granulosus*). După ingerarea ouălor de *E. granulosus* de către gazdele intermediare, acestea eclozionașă și eliberează în intestin oncosferele. Ulterior unei faze de migrare, prin intermediul circulației sanguine, larvele se cantonează în diferite organe și țesuturi, cel mai adesea fiind afectat ficatul și pulmonul.

Macroscopic, chistul hidatic este formațiune sferică plină cu lichid, bine delimitată printr-o capsulă albicioasă proprie țesutului în care se formează, denumită adventice. În ficat, ca și în pulmon se pot dezvolta hidatide unice sau multiple, care deformează suprafața organului. Hidatida conține în interior lichidul hidatic, lichid limpede, transparent, ca „apa de stâncă”, care nu coagulează și eventual hidatide fiice. De pe suprafața adventice se desprinde o membrană albicioasă denumită cuticulă și care histologic prezintă pe fața internă un strat de celule – membrana proligeră sau germinativă, un adevărat plasmodiu. Cuticula, membrana proligeră și lichidul hidatic sunt structuri proprii parazitului. Adventicea reprezintă reacția tisulară de tip inflamator, care diferă structural de la specie la specie.

- La taurine, adventicea este formată dintr-o zonă internă bogată în celule gigante multinucleate de corp străin, o zonă mediană populată cu macrofage, limfocite, limfoblaste și rare eozinofile și o zonă externă formată din țesut conjunctiv fibros bogat în mastocite.
- La ovine, structura adventice este bogată în glicozaminoglicani, mediu optim pentru precipitarea sărurilor minerale. Celularitatea este mai slab reprezentată, hidatidele fiind mai mici, au formă neregulată și suferă adesea procese de involuție.
- La suine, ca și al om, în structura adventice se constată un număr considerabil de eozinofile.

Din punct de vedere evolutiv, hidatidele pot suferi însămânțări bacteriene transformându-se în veritabile abcese, se pot deshidrata și suferi procese de calcificare distrofică. La mamiferele de interes economic se impune efectuarea diagnosticului diferențial între chisturile hidatice inveterate și calcificate și granuloamele tuberculoase.

HEPATITE PARAZITARE – CHIST HIDATIC

Ficat de oaie – chisturi hidatice

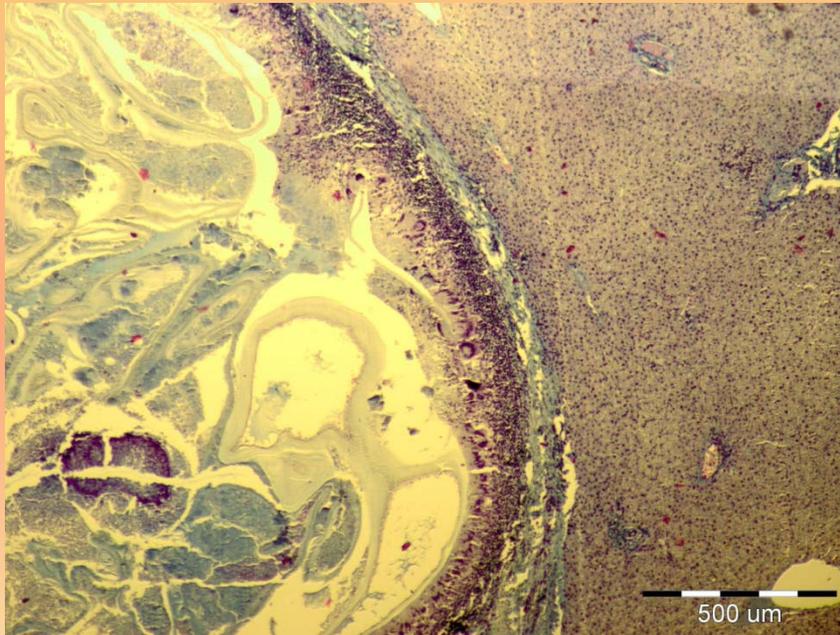


Ficat de vacă – chist hidatic
inveterat

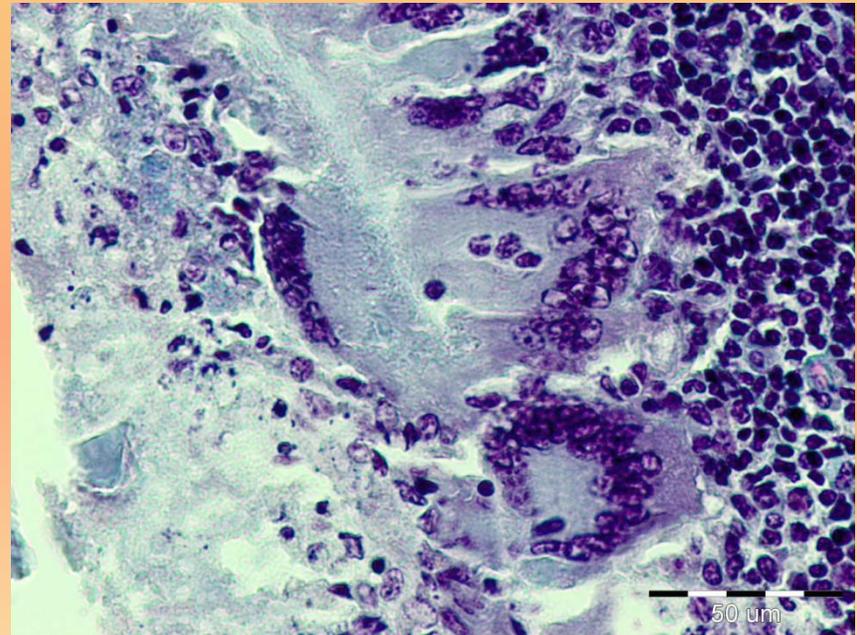


HEPATITE PARAZITARE – CHIST HIDATIC

Chist hidatic – adventicea –
imagine de ansamblu



Chist hidatic – celule gigante de
corp străin - detaliu



HEPATITE PARAZITARE - TREMATODOZE

Fasciola hepatica - parazit al căilor biliare la ovine și bovine, dar și la alte categorii de mamifere domestice, sălbatice și om. Ținând cont de ciclul biologic, leziunile nu se limitează la nivel hepatic, fiind afectate și alte teritorii în strânsă corelație cu traseul migrației larvare și cu posibilele localizări eratice ale parazitului.

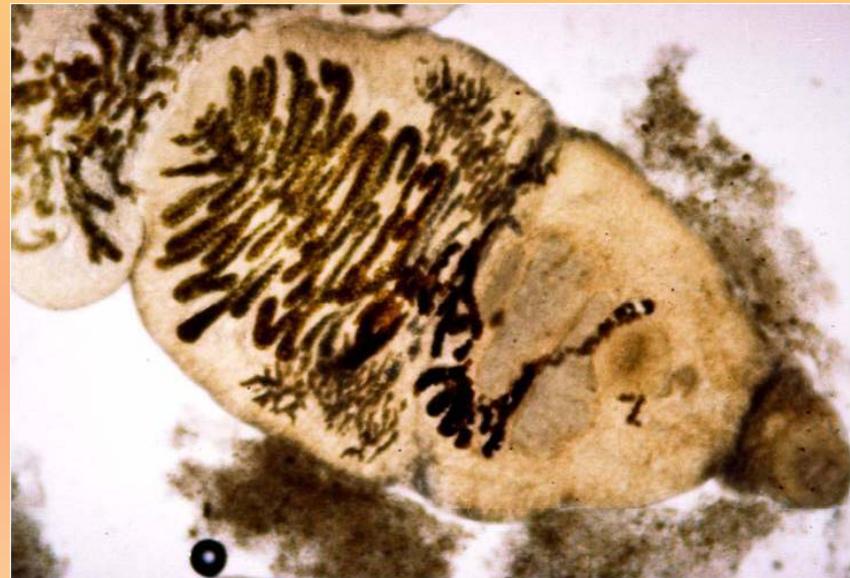
Metacercarii ingerați penetrează peretele intestinal, pasaj care nu se soldează cu leziuni macroscopice. Atașarea lor la peritoneu se poate traduce prin leziuni cu diferite grade de intensitate, corelate cu numărul paraziților și cu posibilitatea reinfestării. De cele mai multe ori se constată prezența peritonitei, cu localizare predilectă la nivelul capsulei hepatice. În funcție de vechimea leziunilor aceasta poate îmbrăca un caracter acut, exsudativ, de tip fibrino-hemoragic sau cronic, cu îngroșarea difuză a capsulei Glisson și formare de aderențe peritoneale. Leziunile parenchimului hepatic sunt de tip traumatic, rezultat al migrației paraziților tineri. Necrozele de coagulare identificate pot fi consecința eliminării produșilor de excreție parazitari. Macroscopic, parenchimul hepatic este traversat de tunele de culoare roșie negricioasă, cu aspect sinuos. Când leziunile sunt ceva mai vechi ele vor prezenta o culoare ușor gălbui, datorită puternicei infiltrații cu eozinofile sau sunt albicioase, ca urmare a fibrozei.

Histologic, hepatita traumatică de migrație se traduce prin zone delimitate de detritus și hemoragie; la scurt timp zonele distruse sunt invadate de numeroase eozinofile. Progresiv, traiectele de migrație se umplu cu un țesut de granulație ce conține macrofage, limfocite, eozinofile și celule gigante multinucleate. În final, teritoriile distruse sunt înlocuite de țesut conjunctiv, cu formare de cicatrice fibroase, care conțin un număr mare de pigmentofage (macrofage cu hemosiderină, lipofuscină și ceroizi în citoplasmă). Dacă infestația este slabă acestea dispar în timp; când numărul paraziților este mare, cicatricile produse au tendință evidentă de confluație, cu instalarea fibrozei hepatice. Trebuie precizat că nu toți paraziții în migrație ajung să se stabilească în lumenul canalelor biliare. Aceștia suferă un proces de închistare, cu formarea în jurul lor a unei capsule de țesut conjunctiv. Spațiul delimitat de capsulă este ocupat de parazit, excrețiile acestuia, detritus și sânge. Chisturile vechi suferă fibrozare sau calcificare.

Paraziții adulți se localizează în canalele biliare și produc leziuni de colangiohepatită. Leziunile pot afecta întregul parenchim hepatic, însă în mod obișnuit sunt mai evidente în lobul stâng. Canalele biliare de calibru mare devin evidente în dreptul hilului hepatic sub formă unor cordoane albicioase dure, ramificate. Această evidențiere excesivă este pusă pe seama ectaziei, dar și a îngroșării pereților. Dilatarea canalelor este produsă de prezența în lumen a unui număr mare de paraziți adulți și prin acumularea unui volum excesiv de bilă. Leziunile comune tuturor speciilor sensibile sunt de colangiohepatită subacută și cronică. Epiteliul canalelor biliare se descuamează (angiocolita catarală este cea mai frecventă leziune, indiferent de specie), acțiunea mecanică a paraziților determinând ulcere (mai frecvente la rumegătoarele mari). Îngroșarea ulterioară a pereților este rezultatul formării unui țesut de granulație abundent, care progresiv va suferi un proces de fibrozare și mineralizare. Irritația persistentă și reinfestarea gazdei va duce la o extindere a procesului inflamator în spațiile porto-biliare. Acest fenomen se traduce prin fibrozare și hiperplazia canalelor biliare. Cicatricile apărute în urma fazei de migrație fuzionează cu leziunile menționate anterior, având ca rezultat fibroza hepatică.

HEPATITE PARAZITARE - TREMATODOZE

- *Dicrocoelium lanceolatum* (*Dicrocoelium dendriticum*) parazitează un număr mare de specii domestice și sălbatice (ovine, taurine, suine, căprioară, iepure sălbatic, urs, mistreț); parazitul se localizează în canalele biliare de calibru mic. Migrația larvelor se realizează din duoden prin canalul coledoc în ficat. Colangiohepatita din dicrocelioză este mai puțin gravă, comparativ cu cea din fascioloză. Canalele biliare sunt dilatate, datorită paraziților și ouălor depuse de aceștia. Numărul canalelor biliare crește considerabil, astfel că la o infestație cu aproximativ 300 de paraziți adulți se ajunge până la 10-12 canale într-un spațiu portobiliar. Infestațiile grave sunt urmate de fibroză biliară, cu micșorare volumului hepatic și creșterea evidentă a consistenței. Leziunile histologice sunt identice cu cele descrise în fascioloză, hiperplazia glandelor mucoase din canalele biliare mari fiind mai evidentă în dicrocelioză.



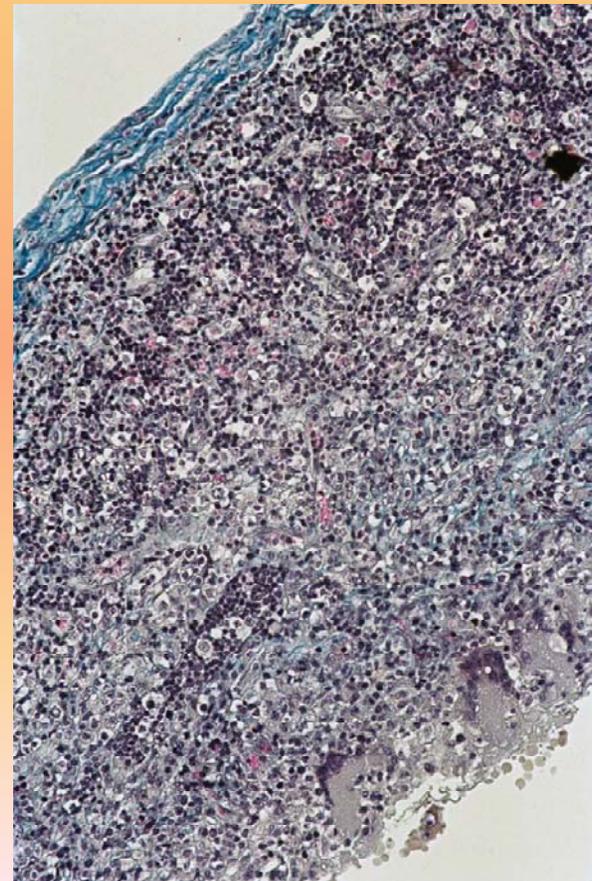
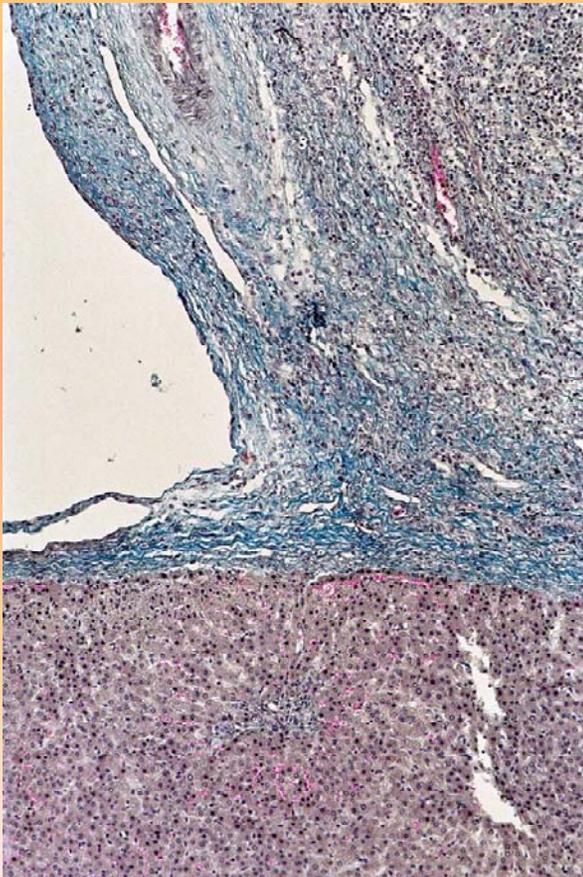
LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

Cisticercoza seroaselor (cisticercoza hepato-peritoneală) - forma larvară *Cysticercus tenuicollis* – lasă o falsă impresie de chist hidatic, chistul rămâne atașat la capsula hepatică printr-un pedicul.



LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

Cisticercoza seroaselor (cisticercoza hepato-peritoneală) -
forma larvară *Cysticercus tenuicollis* – aspect histopatologic



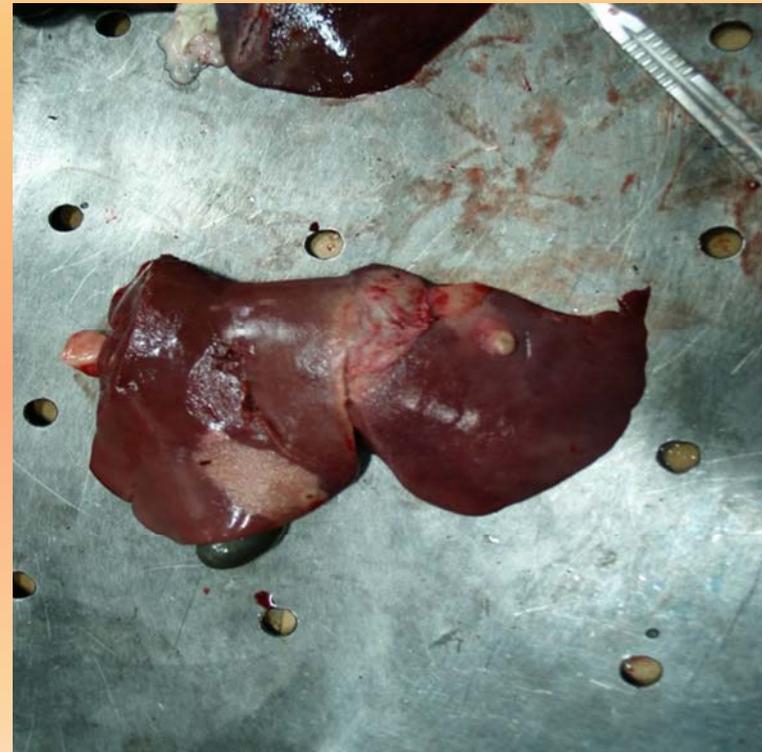
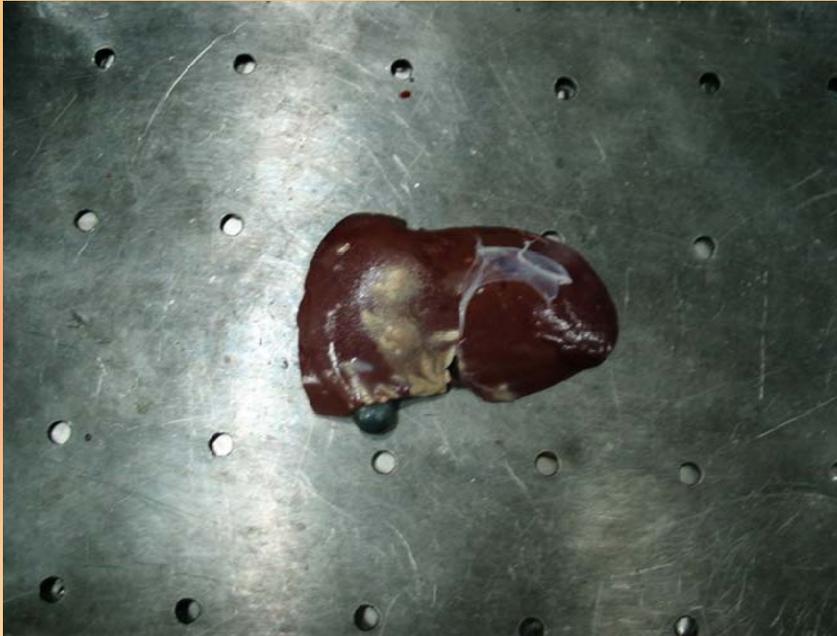
LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

Hepatită traumatică de migrație larvară (larvele de *Cysticercus tenuicollis*) – traiecte hemoragico-necrotice, cu margini decolorate sau de culoare gălbui.



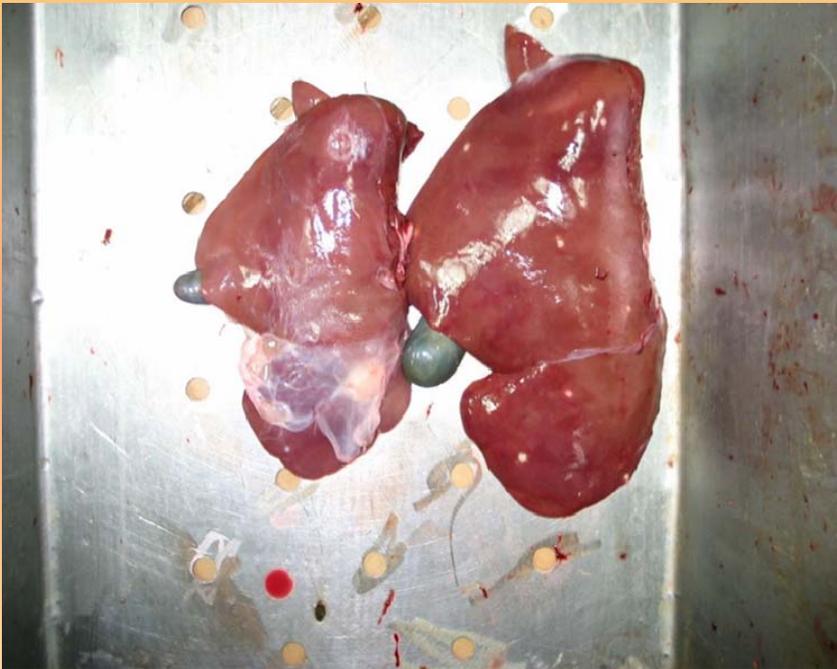
LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

Leziunile parenchimului hepatic sunt însoțite de cele ale capsulei hepatice sub forma perihepatitei fibrinoase sau fibroase. Traiectele se decolorează în timp și se transformă în cicatrice.

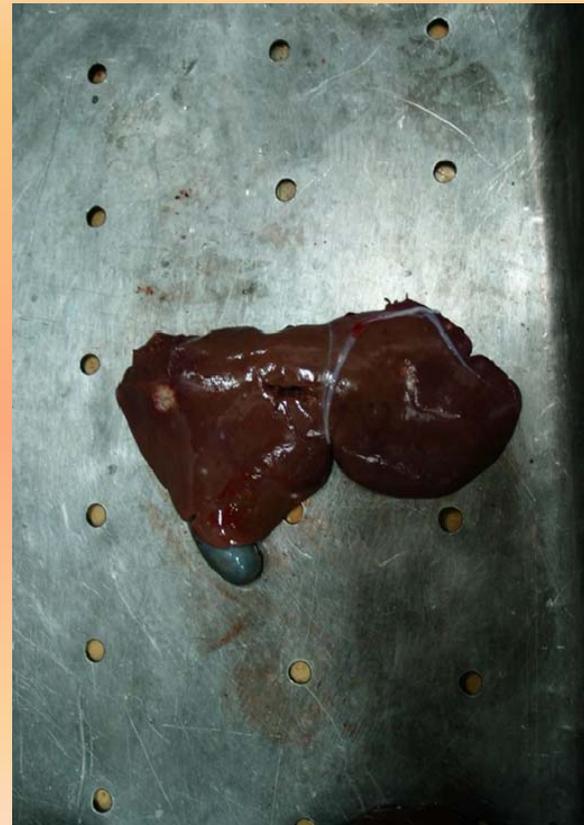


LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

Traiecte de migrație fibrozate asociate cu dezvoltarea chisturilor hepato-peritoneale.



Hepatită necrotică sau purulentă - leziuni care se asociază frecvent infestațiilor parazitare.



LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

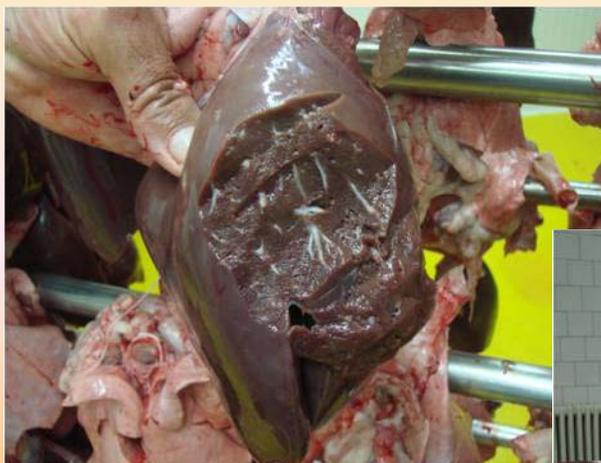
FASCILOZĂ

Colangiohepatită cronică – cordoane albe, sinuoase, intersectate, rezultat al dilatării lumenului și a îngroșării pereților. Dilatația exagerată a lumenului vezicii biliare.



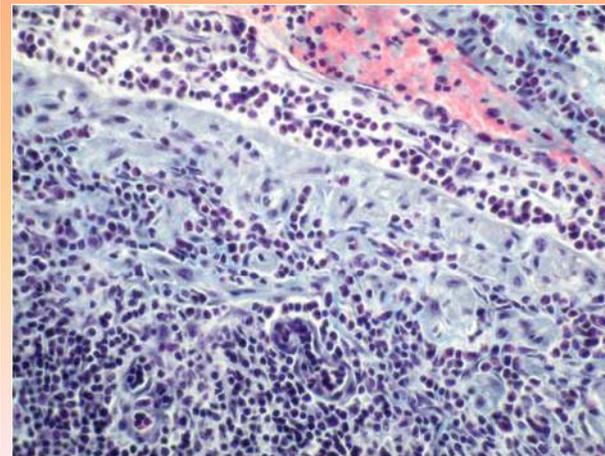
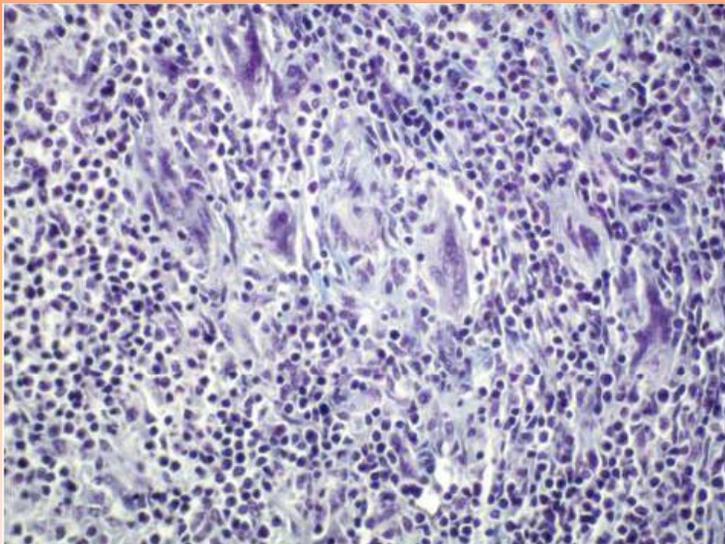
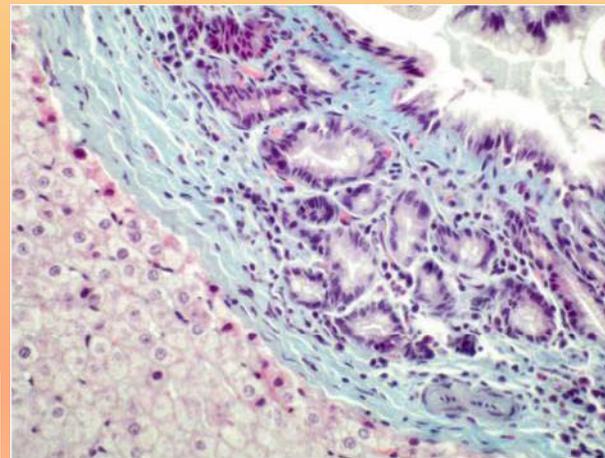
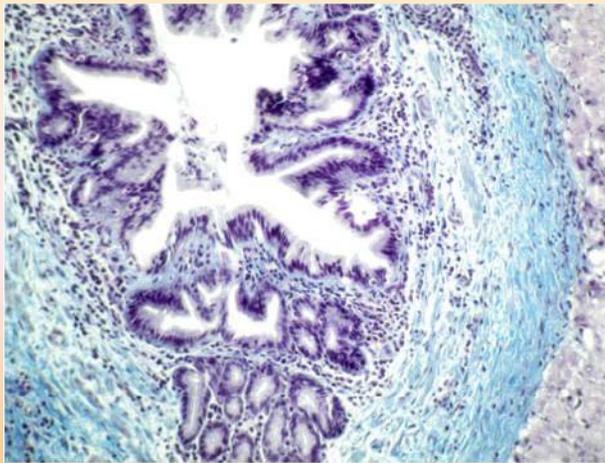
LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

- Ficat nemodificat – 32/80
- Angiocolită (*D. lanceolatum*) – 23/80
- Hepatită traumatică de migrație parazitară (cisticercoză) – 19/80
- Abces hepatic 1/80
- Hepatită miliară necrotică și hepatoză difuză, nespecifică – 5/80

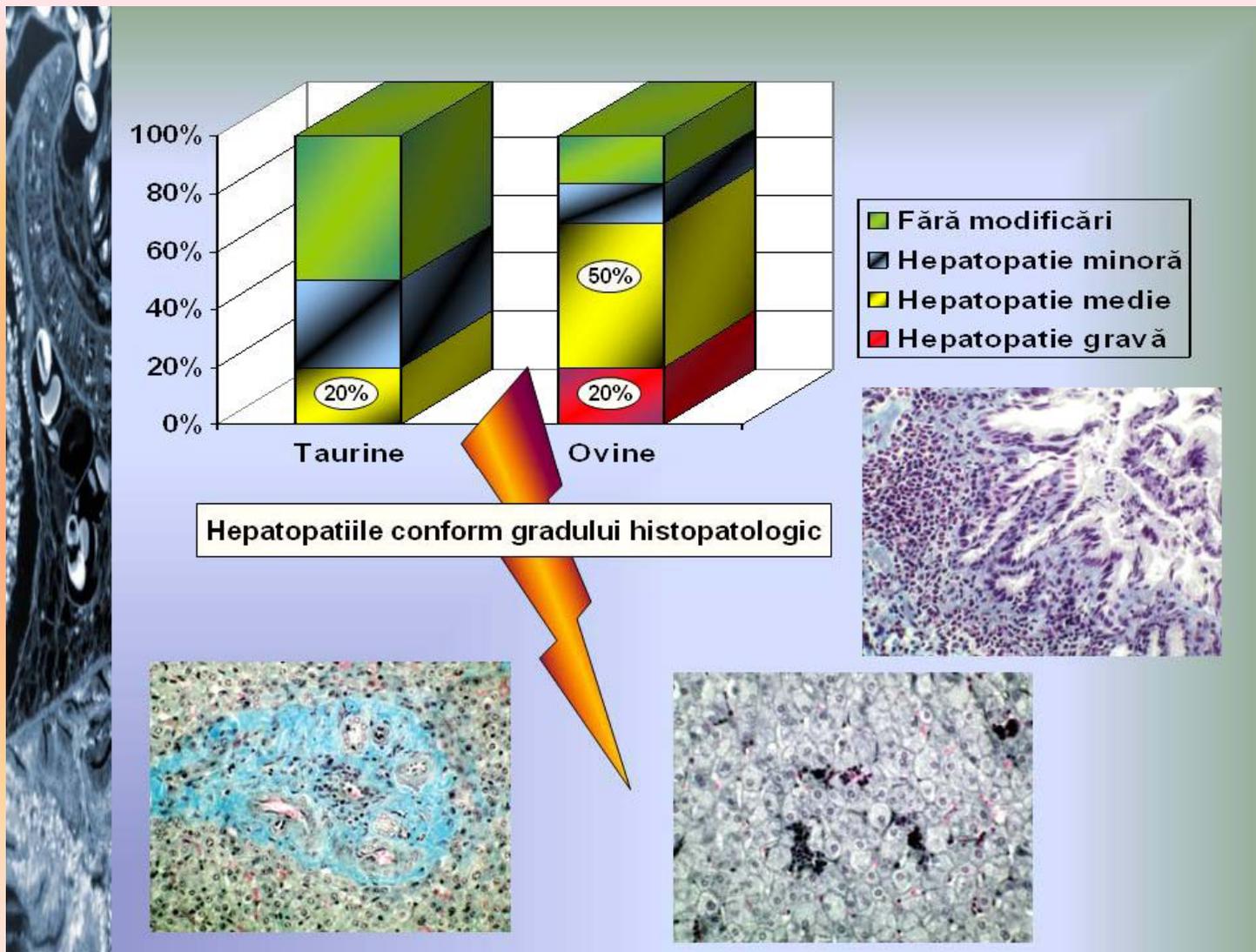


LEZIUNI HEPATICE LA OVINE

- Colangiohepatită; hiperplazia canalelor biliare
- Infiltrat eozinofilic și / sau mononuclear în spațiul portal
- Hialin – intraepitelial și plasmocitar
- Hepatita de migrație parazitară
- Reacții inflamatorii de tip granulomatos



LEZIUNI HEPATICE LA OVINE



LEZIUNI HEPATICE LA TAURINE

Colangiohepatită parazitară și hepatită cronică interstițială (dicrocelioză) – canale biliare îngroșate, albicioase, la deschiderea lor observându-se prezența în lumen a trematodelor.

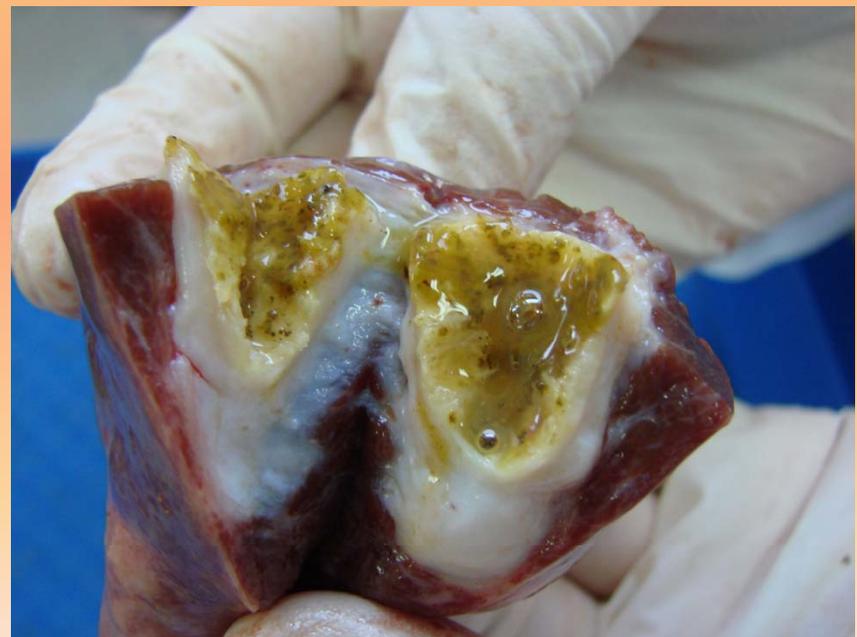
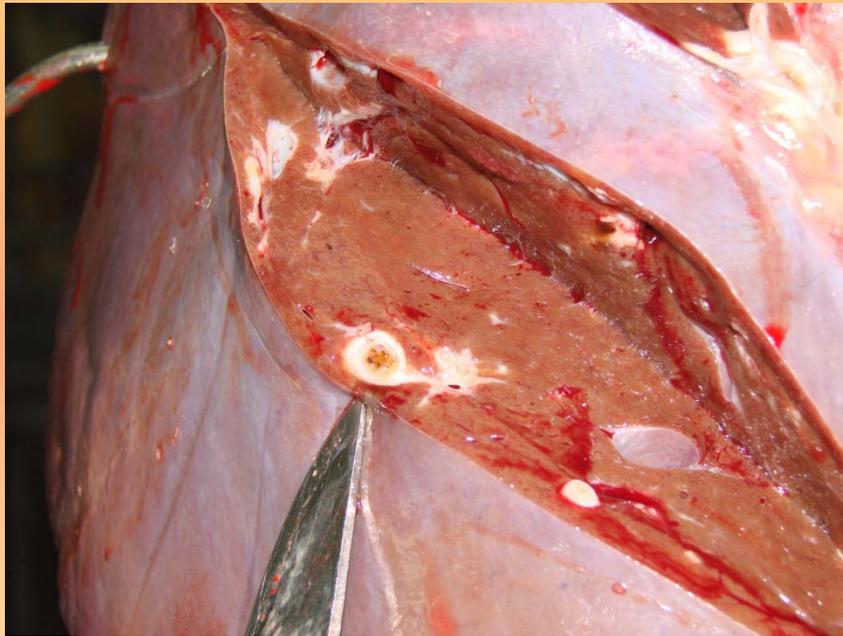
Traiectele fine albicioase evidente sub capsula hepatică sunt rezultatul migrației metacercarilor și reacției inflamatorii produse consecutiv trecerii lor prin ficat.



LEZIUNI HEPATICE LA TAURINE

Colangiohepatită

Dreapta – calcificare canal biliar



LEZIUNI HEPATICE LA TAURINE

HIDATIDOZĂ

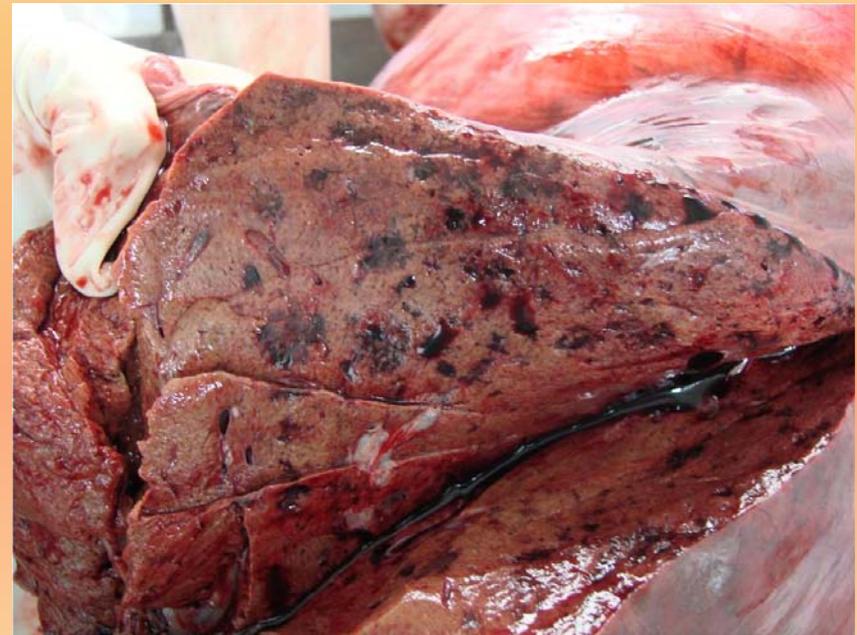
- ☀ Chisturi cu mărimi variabile, se deosebesc de cele din cisticercoza hepato-peritoneală prin implantare în parenchimul hepatic.
- ☀ În funcție de numărul și dimensiunea chisturilor hepatic parenchimul hepatic poate prezenta atrofie.



LEZIUNI HEPATICE LA TAURINE

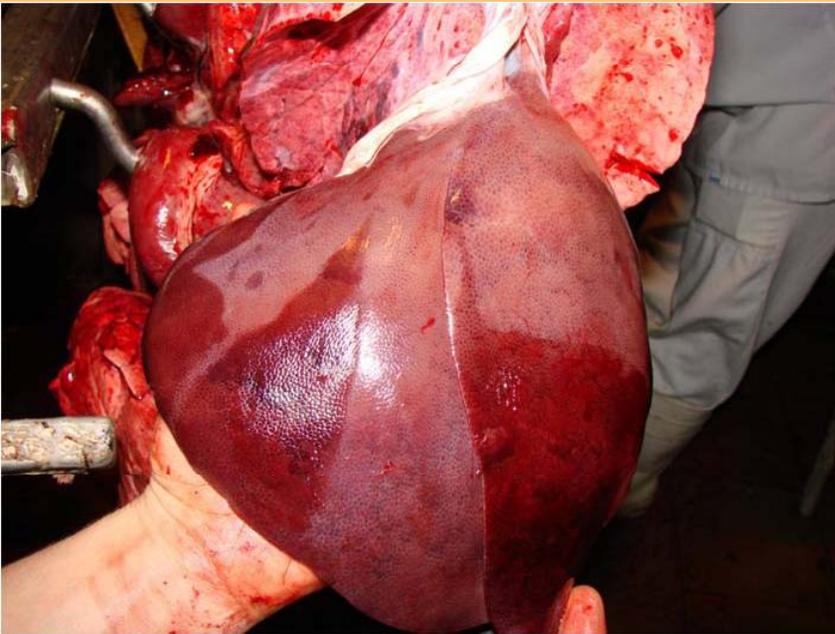
“PELIOSIS HEPATIS”

- Formă de telangiectazie, spații vasculare de 10-30cm diametru
- Se impune confiscarea ficatului

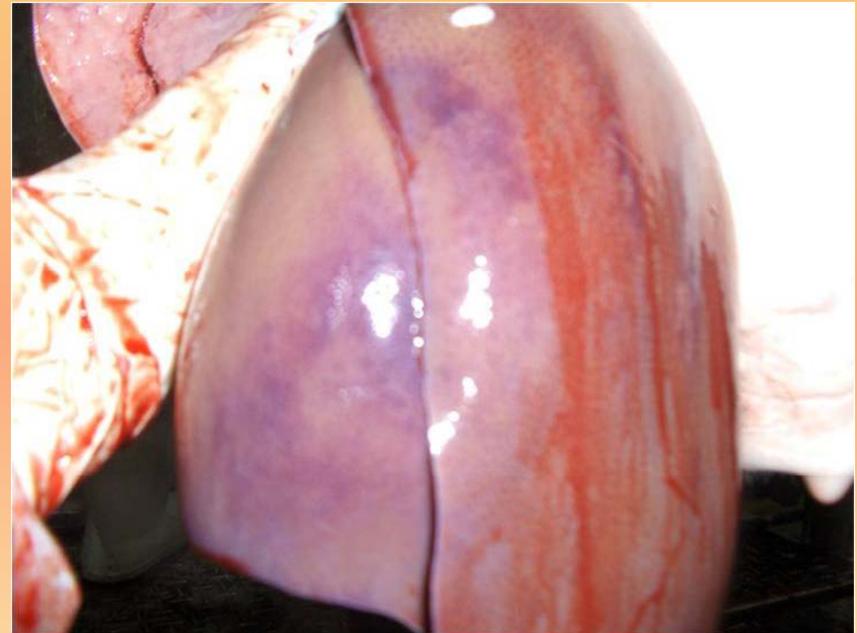


LEZIUNI HEPATICE LA SUINE

Imbibiție hidrică



**Hepatoză – aspect pătat, specific
hepatozei dietetice**

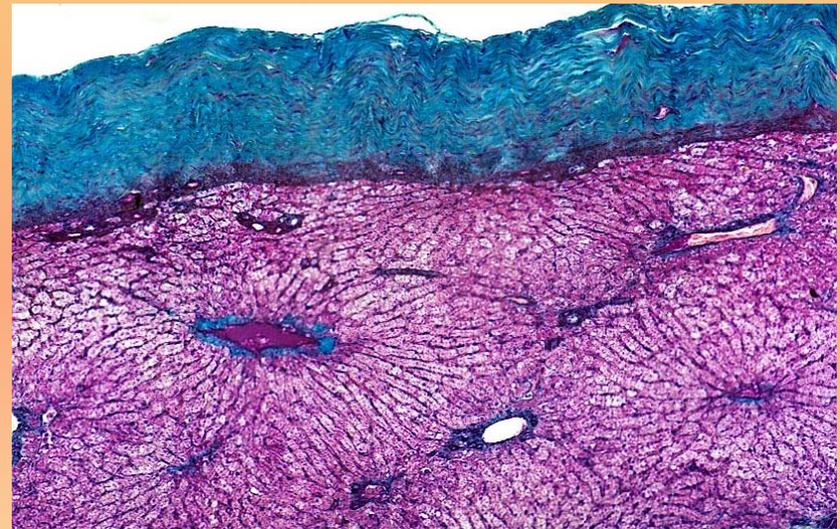


LEZIUNI HEPATICE LA SUINE

**Perihepatită fibrinoasă –
poliserozită fibrinoasă**



Perihepatită fibroasă



CIROZA HEPATICĂ

Ciroza poate fi **definită ca o boală hepatică cronică, caracterizată prin fenomene de fibroză și regenerare**, ambele determinând dezorganizarea arhitecturii hepatice. Termenul este utilizat adesea pentru descrierea leziunilor hepatice ce apar ca urmare a **colapsului postnecrotic** și mai puțin în situațiile producerii de colagen *de novo*.

Termenul de ciroză are o aplicabilitate imprecisă și se preferă uneori să se utilizeze diferiți termeni care să ateste fibrozarea la care se adaugă prezența nodulilor de regenerare.

Ciroza se caracterizează prin:

- fibroză, cu formarea de benzi sau travei (între diferite spații portale, între diferite spații centrolobulare, între spațiile portale și cele centrolobulare) sau cicatrice care înlocuiesc mai mulți lobuli alăturați;
- arhitectura parenchimului este întreruptă de țesut fibros;
- noduli de regenerare parenchimotoasă (micronoduli – sub 3 mm și macromoduli – peste 3 mm).

Trăsăturile cirozei constau în:

- leziunea parenchimotoasă și fibroza consecutivă acesteia **afectează întreg ficatul**, având o **distribuție difuză** (spre deosebire de leziunile focale cicatrizate care nu constituie ciroză);
- prezența **nodulilor** este importantă pentru diagnostic, reflectând echilibrul dintre activitatea regenerativă și retractarea cicatriceală;
- fibrozarea odată declanșată este de cele mai multe ori ireversibilă, putând însă exista și excepții;
- vascularizația este prezentă atât în zonele de ciroză cât și în cele normale, însă are loc formarea unor legături anormale între vascularizația de aport și cea de drenaj venos.

Ciroza se poate clasifica după mai multe criterii, multe dintre ele fiind nesatisfăcătoare din punct de vedere morfologic, demonstrându-se trecerea de la forma micronodulară la cea macronodulară. Criteriul cel mai elocvent este cel care ia în discuție **etiologia cirozei**.

Odată instalată, luând în considerație numai aspectele histologice, este aproape imposibil de stabilit diagnosticul etiologic al cirozei. Toate formele pot evolua clinic silențios, iar când semnele bolii sunt evidente, aceste sunt nespecifice: anorexie, slăbire, organism debil și în final, insuficiență hepatică progresivă, hipertensiune portală și **carcinom hepatocelular**.

CIROZA HEPATICĂ

Patogeneza cirozei

- Fiziologic, colagenul interstițial (tipul I și III) este concentrat în **triada portală**, ocazional în spațiul Disse și în jurul venei centrolobulare. Rețeaua de colagen și reticulină dintre hepatocite este reprezentată de fascicule foarte fine de colagen de tip IV din spațiile Disse. În ciroză colagenul de tip I și III este depozitat în toate zonele din lobul, rezultând o blocare severă a difuzării substanțelor între hepatocit și plasmă. Colagenizarea spațiilor Disse se finalizează prin dispariția fenestrărilor celulelor endoteliale, blocând în acest fel transportul proteinelor.
- Cu toate că sinteza colagenului poate fi realizată în aceeași măsură și de hepatocit, sursa majoră este furnizată de **celulele Ito**. Ele suferă un proces de activare, transformându-se în celule asemănătoare fibroblastelor. Pe lângă funcția de sinteză colagenică celulele *Ito* au capacitate contractilă, acționând ca miofibroblaste și contribuind la alterarea hemodinamicii într-un ficat cu ciroză. Nu se cunosc suficient stimulii care favorizează fibrogeneza, dar condițiile care se creează în inflamațiile cronice se asociază cu un risc mare la ciroză. Dintre acești stimuli au fost mai mult studiați unii mediatori ai inflamației (factorii de necroză tumorală α și β , interleukina 1), factorii elaborați de celulele Kupffer cu efect stimulator asupra lipocitelor (celulelor *Ito*); se presupune că în absența unui proces inflamator stimularea este realizată în mod direct asupra lipocitelor de către factorii toxici.

Ciroza post-necrotică

- Se prezintă macroscopic prin formarea de noduli neregulați separați de benzi de țesut conjunctiv. Colapsul sever poate duce la micșorarea dimensiunilor ficatului (atrofie hepatică / **ciroză atrofică**). Microscopic, arhitectura este complet distrusă, cu formare de noduli și cicatrice fibroase.
- În patologia veterinară ciroza post-necrotică poate avea **etiologie toxică** (reziduurile industriale din alimentația suinelor), micotoxică (la iepuri și viței) și virală (la iepuri). Macroscopic se manifestă ca și **ciroză hipertrofică**, ficatul fiind mărit, indurat, cu suprafața netedă sau discret denivelată. Microscopic se înregistrează fibroplazie în jurul fiecărui hepatocit sau în jurul unor grupări mici de hepatocite.

CIROZA HEPATICĂ

Ciroza biliară

- Se produce secundar obstrucției îndelungate a lumenelor canalelor biliare extrahepatice (litiază biliară, atrezie biliară, tumori, stenoze cu etiologii diverse). Inițial, se instaurează colestaza, apoi fibroza periportală și inflamația secundară prin colangite ascendente produse de microorganisme enterice. Ficatul are culoare galben-verzui, asociat cu sindromul icteric. La secționare este dur și fin granular. Histologic se constată dilatarea canalelor și ductelor biliare. Teritoriile portale se leagă între ele prin travei conjunctive inflamate sau edemațiate. La limita dintre parenchim și travei apare o zonă îngustă de țesut conjunctiv edemațiat care conține numeroase canale biliare. În cazul unei colestaze severe apar hepatocite degenerate în citoplasma cărora se acumulează pigmenți biliari. Sunt surprinși nodulii de regenerare, alături de infiltrațiile cu neutrofile, consecință a colangitelor ascendente. **Ciroza biliară primară** este o boală cronică, progresivă, caracterizată prin distrugerea canalelor biliare intrahepatice, inflamație portală și fibrozare. În final se instalează ciroză și insuficiență hepatică.

Ciroza cardiacă

- Apare ca urmare a insuficienței cardiace congestive, cu evoluție severă, prin creșterea presiunii venoase și hipoxie centrolobulară. Din acest motiv, leziunile își au punctul de plecare din zona centrolobulară. Fibrozarea este discretă și poate ușor trecută cu vederea la examenul histologic. Macroscopic, volumul ficatului este ușor redus, cu suprafață discret neregulată, margini rotunjite și consistență elastică. Microscopic, fibrozarea delicată pornește din jurul venelor centrolobulare, cu tendință de a se extinde printre hepatocite, de-a lungul spațiilor Disse.

CIROZA HEPATICĂ - CÂINE





11.2. Macroscopia, citopatologia și histopatologia ficatului pancreasului și glandelor salivare la carnivorele domestice



MODIFICĂRILE AGONICE ȘI POSTMORTEM ALE FICATULUI

Autoliza postmortem se instalează rapid, făcând dificilă diferențierea acestei modificări cadaverice de leziunile toxic-degenerative hepatice.

- Se observă tumefierea nucleilor și ruperea membranelor citoplasmice. Reacția celulară inflamatorie lipsește, iar vasele de sânge sunt pline cu bacili de putrefacție, creând adevărate „embolii”.
- Macroscopic, pe suprafața ficatului apar pete decolorate, cenușii, fără delimitare precisă, asemănătoare cu hepatoza hidroprotidică sau cu hepatosteatoza. Acestea se măresc în timp și confluează între ele. Vasele de sânge de calibru mare și parenchimul învecinat acestora suferă **imbibiție hemoglobinică**, iar teritoriile hepatice care vin în contact intim cu vezica biliară se colorează în galben-brun sau verzui (**imbibiție biliară**).

Putrefacția se manifestă sub forma **emfizemului cadaveric** (bule de gaz sub capsulă, apoi în parenchim), consistența devenind moale, cleioasă și crepitantă.

- Autoliza se instalează mai ales în jurul venelor centrolobulare și se va diferenția de necroza periacinară. Pentru a înlătura acest neajuns, se preferă ca examenul histologic al ficatului să se realizeze pe fragmente de țesut recoltate de la cadavre proaspete.

ELEMENTE DE HISTOPATOLOGIE HEPATOCITARĂ ȘI CITOLOGIE HEPATICĂ

Megalocitoza hepatocitară (citomegalia) a fost descrisă ca o modificare a citoplasmei și nucleului hepatocitelor consecutiv unei intoxicații cu alcoloizi. Aceeași modificare se instalează și în aflatoxicoză. Mărirea celulelor este un fenomen premergător mitozelor, un oarecare grad de cariomegalie instalându-se în orice situație de proliferare hepatocelulară.

Corpii acidofili (Councilman) sunt structuri sferice, eozinofile, regăsite în citoplasma hepatocitelor, care atestă o leziune subletală produsă de hipoxie, intoxicații, carențe, infecții virale.

Moartea hepatocitelor (moartea celulară) apare cu frecvență mare în ficat și constă în moartea celulelor izolate. Ea se exprimă sub forma apoptozei (moarte programată genetic) sau sub forma necrozei/necrobiozei hepatocitare.

- Apoptoza hepatocitelor se manifestă în fazele inițiale prin condensarea bruscă a citoplasmei și nucleilor, componente care își păstrează intacte funcțiile metabolice. În următoarea etapă se formează corpii apoptotici (fragmente de nucleu înconjurate de membrană și citoplasmă proprii). Aceste structuri sunt fagocitate rapid de celulele învecinate (cu formare ulterioară de corpi acidofili) sau de către macrofage.
- Necroza hepatocitelor poate afecta celule izolate sau poate fi de tip focal, zonal sau extinsă. Necroza centrolobulară este specifică ischemiei și apare ca urmare a reacției la anumite medicamente sau toxice. Localizarea zonelor de necroză în teritoriile de mijloc ale acinului hepatic sunt foarte rar întâlnite. Necroza de tip periportal apare de exemplu în intoxicația cu fosfor.

ELEMENTE DE HISTOPATOLOGIE HEPATOCITARĂ ȘI CITOLOGIE HEPATICĂ

Degenerarea hepatocitară se exprimă ca o tumefiere a hepatocitelor și hiperhidratare celulară (distrofie granulară, vacuolară, balonizantă). În fazele avansate de degenerescență, hepatocitele sunt tumefiate, cu citoplasmă clară și cu reduse zone de citoplasmă.

Inflamația se manifestă prin apariția celularității specifice inflamației acute sau cronice. Celulele inflamatorii se pot limita ca localizare la spațiul portal sau pot pătrunde și în parenchim.

Regenerarea este un proces caracteristic hepatocitelor. Se manifestă printr-o îngroșare a cordoanelor Remack și printr-o dezorganizare discretă a arhitecturii parenchimotoase.

În ultimul timp se acordă o importanță tot mai mare biopsiei hepatice (la câine, pisică) și aspirației cu ac fin pentru stabilirea diagnosticului de leziune hepatică la animalele în viață sau pentru elucidarea unor mecanisme patogenetice ce intervin în producerea leziunilor. În acest context, asemănător studiilor din patologia umană, s-au stabilit o serie de caracteristici ale citologiei hepatice la câinii sănătoși, de diferite vârste.

Astfel, în mod normal se observă hepatocite cu limite celulare clare, cu unul sau doi nuclei și cu unu până la 3 nucleoli/nucleu. Citoplasma hepatocitelor conține în mod normal rare vacuole de dimensiuni reduse (glicogen și lipide) și cantități reduse de pigmenți (ceroid, pigmenți biliari). În froțiuni se mai identifică un număr redus de celule epiteliale cubice sau înalte provenite din epiteliile canalelor biliare, limfocite, neutrofile, lipocite, mastocite, fibrocite, celule mezoteliale, eozinofile și macrofage (celule Kupffer).

HEPATOTOXICITATEA ACUTĂ

- Transformările histologice care apar în hepatotoxicitatea acută sunt destul de constante și variază de la necroza celulelor izolate până la zone întinse de necroză de coagulare și hemoragii masive cu distrugerea celulelor din structura capilarelor sinusoidale. Caracteristica de bază este necroza severă periacinară, rareori înregistrându-se necroză periportală sau a zonei medii din structura acinului. În funcție de natura dezechilibrelor metabolice care se instalează, leziunile necrotice pot coexista cu cele de distrofie grasă sau de degenerescență hidroprotidică în hepatocitele din apropierea zonelor de necroză.
- Manifestările clinice și macroscopice ale intoxicației acute mortale nu sunt tipice și depind de originea toxicului. Animalele mor după o perioadă scurtă, prezentând abatere până la prostrație, anorexie, colici și semne nervoase atribuite **sindromului hepato-encefalic**.
- La necropsie, se observă acumulare discretă de lichid clar, gălbui în cavitate peritoneală. Acest lichid conține o cantitate suficientă de fibrinogen, însă nu coagulează în contact cu aerul. Ficatul prezintă culoare roșie-purpurie și o ușoară tumefiere, edem al vezicii biliare. Când intoxicația este puternică, hemoragiile hepatice sunt mai puțin severe, ficatul este decolorat și prezintă evident desenul acinar. Asociate leziunilor hepatice se mai pot înregistra echimoze și peteșii pe seroase, mai ales pe epicard și endocard, hemoragii difuze în intestin (mai ales în duoden la rumegătoare) și hemoragii în vezica biliară. Prezența hemoragiilor se explică prin intervenția metaboliților toxici excretați prin bilă sau prin consumul excesiv de factori ai coagulării (coagulopatie de consum) datorită distrugerii sinusoidelor și a insuficienței hepatice instalate.
- Cauza cea mai importantă a hepatotoxicității acute este reprezentată de consumul unor plante toxice și de unele medicamente (Solanaceae, Compositae, Ulmaceae, tetraclorura de carbon, fosfor, fier).

HEPATOTOXICITATEA CRONICĂ

- Indiferent de cauză, hepatotoxicitatea cronică prezintă o serie de transformări comune: necrobioză extinsă, fibrozare, hiperplazia canalelor biliare, regenerarea nodulară și diferite stadii de colestază. Unele toxice induc megalocitoză hepatocitară, altele au potențial carcinogen și teratogen. Semnele clinice constau în apariția fenomenelor de fotosensibilizare, icter și manifestări nervoase.
 - În bolile hepatice cronice generate de insuficiența cardiacă se înregistrează deficit de factori de coagulare. Ca urmare, se instalează coagulare intravasculară diseminată și diateză hemoragică.

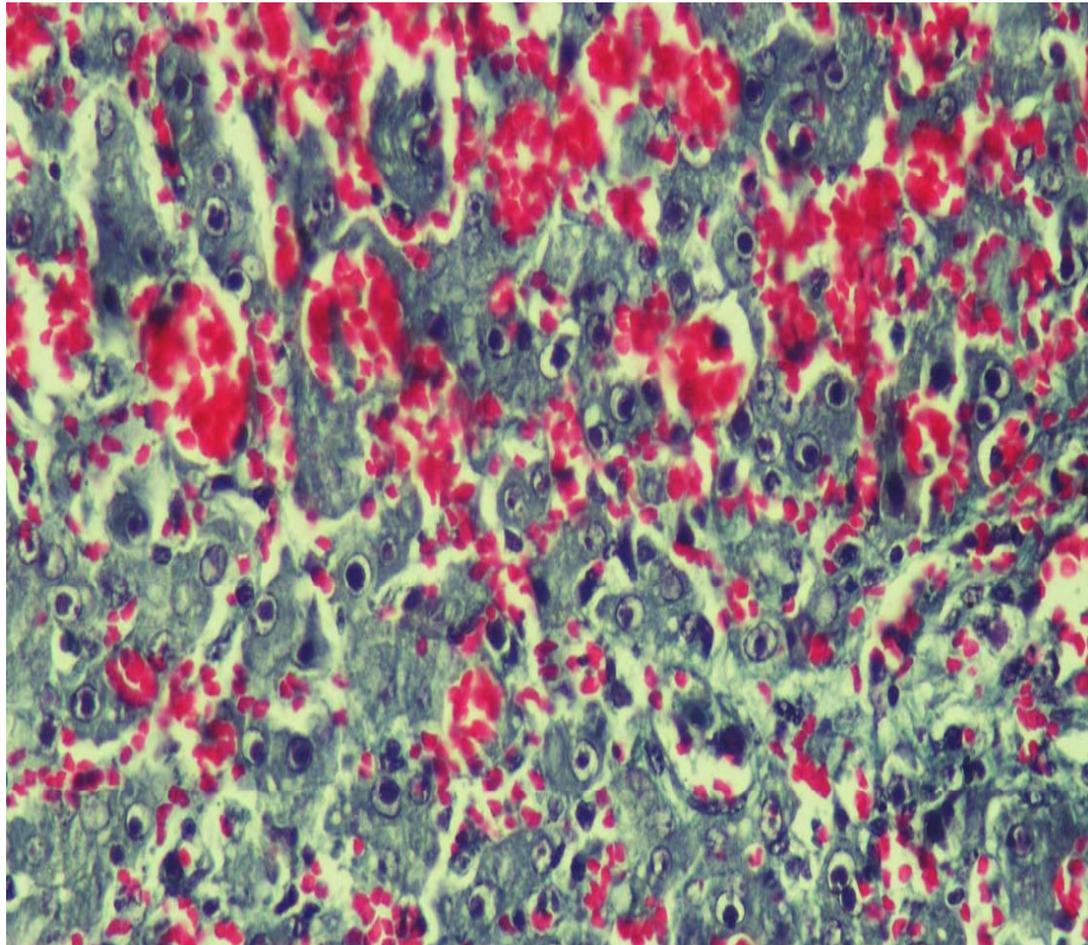
HEPATITA

Hepatita infecțioasă canină (Hepatita Rubarth)

- Este produsă de Adenovirus canin 1, ce prezintă tropism pentru endotelii, mezotelii și parenchimul hepatic. În acest mod se explică edemul, hemoragiile și necroza hepatică. Caracteristica microscopică constă în prezența incluziilor intranucleare mari în endotelii și în hepatocite.
- Ficatul este mărit în volum, poate prezenta congestie, cu un desen fin, de culoare gălbuie, consistența devenind friabilă. Capsula Glisson poate prezenta leziuni discrete de perihepatită fibrinoasă, observată mai ales între lobii hepatici sub forma unei rețele foarte fine de fibrină. La majoritatea cazurilor se constată edemul vezicii biliare.
- Microscopic, se observă semnele caracteristice **hepatotoxicității acute**, cu instalarea necrozei focale, care afectează mai ales parenchimul periacinar. Capilarele sinusoide sunt pline cu sânge, rețeaua de reticulină rămâne intactă, ceea ce va permite o regenerare completă după stingerea fenomenelor inflamatorii. Frecvent se constată degenerescență grasă hepatocitară. Reacția leucocitară este de intensitate medie și este rezultatul apariției focarelor de necroză.

Hepatita infecțioasă canină (Hepatita Rubarth)

Pentru diagnosticul de certitudine este necesară
**identificarea incluziilor intranucleare înconjurate de un
halou evident.**



Hepatopatia cronică idiopatică a câinilor (Hepatita cronică a câinilor)

- Așa cum îi spune și numele, cauza nu se cunoaște, fiind caracterizată prin regenerare nodulară, atrofie hepatică evidentă și insuficiență hepatică, fibrozare progresivă asociată cu procesul inflamator. Termenul de ciroză pentru modificările hepatice instalate în hepatita cronică a câinelui nu este unanim acceptat. Este posibil ca în etiologia bolii să intervină: adenovirusul canin – 1, *Leptospira* spp., virusul hepatitei cu celule acidofile, unele substanțe hepatotoxice (cupru, medicamente), aflatoxine și mecanisme autoimune.
- Ficatul prezintă numeroși noduli mici, până la 2 – 3 cm diametru. În cazurile grave aceștia pot avea un aspect pediculat. Capsula este îngroșată și opacă în zonele internodulare. Marginile lobilor nu prezintă noduli, sunt subțiate, ca urmare a atrofiei. La secționare ficatul opune rezistență. Nodulii pot avea culoare nemodificată și consistență asemănătoare ficatului. Alteori sunt cenușiu-gălbui și moi sau prezintă o culoare asemănătoare bilei.
- Microscopic, se observă hiperplazia nodulară regenerativă, care produce atrofia parenchimului cu degenerescență grasă. Atunci când nodulii sunt de dimensiuni microscopice se poate observa că își au punctul de formare în zona portală. În cadrul aceluiași nodul poate să apară încărcare grasă a hepatocitelor. Fibrozarea este mai accentuată în zona portală. Prin investigații imunohistochimice s-au adus argumente suplimentare care atestă existența unui mecanism imun în producerea leziunilor.
- Leziunea apare la câinii peste 2 ani. În mod cu totul întâmplător au fost surprinse faze incipiente în care distrofia grasă este neuniform repartizată, iar diferențele dintre parenchimul vechi și cel nou format sunt foarte greu de precizat.

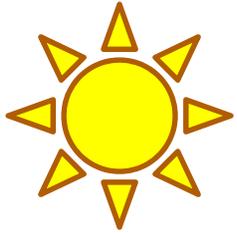
Hepatopatia cronică idiopatică a câinilor (Hepatita cronică a câinilor)



Tumorile ficatului și vezicii biliare

Tumorile ficatului și cele ale vezicii biliare au o incidență mică în cadrul speciilor de interes economic și al animalelor de companie. Etiologia neoplaziilor spontane este necunoscută.

- *Adenomul hepatocelular,*
- *Hiperplazia nodulară,*
- *Carcinomul hepatocelular,*
- *Colangiomul,*
- *Colangiocarcinomul,*
- *Hemangiosarcomul,*
- *Hiperplazia chistică a vezicii biliare,*
- *Adenomul și adenocarcinomul vezicii biliare.*



LEZIUNI FUNCȚIONALE ALE GLANDELOR SALIVARE

- **Ptialismul** constă în creșterea secreției de salivă și necesită diagnostic diferențial față de **sialoree** (scurgerea salivei datorită imposibilității deglutirii acesteia). Ptialismul se întâlnește în diferite condiții patologice: intoxicația cu metale grele, cu organofosforice, în micotxicoze, encefalite, stomatite. Sialoreea apare de exemplu în disfagii cauzate de leziuni buco-faringo-esofagiene sau în paralizii ale musculaturii masticatorii, linguale (**rabie** - forma paralytică).
- **Aptialismul** semnifică reducerea sau dispariția secreției de salivă, concomitent cu uscarea mucoasei bucale. Afecțiunea se înregistrează rar, fiind asociată cu sindromul febril, cu deshidratarea și cu leziuni ale glandelor salivare.

PATOLOGIA GLANDELOR SALIVARE

Corpii străini se localizează ocazional în canalul glandei parotide, provocând de regulă o reacție inflamatorie locală și eventual creează condițiile pentru producerea unei infecții supraadăugate. Ei pot fi reprezentați de ariste, alte particule vegetale, oase.

PROCESELE DISTROFICE ALE GLANDELOR SALIVARE

Metaplazia cornoasă a epiteliului canalelor de excreție parotidiene și a epiteliului canalelor interlobulare se produce **la taurine și suine**, etiologia afecțiunii constând în hipovitaminoza A sau unele stări toxice (clor-naftaline din gudroane). Metaplazia cornoasă se mai poate observa în teritoriile glandulare învecinate infarctului de glandă salivară.

Sialolitele (calculii salivari, litiaza salivară) sunt mai frecvente la **cai** și au ca substrat principal carbonatul de calciu. Formându-se în canalul Stenon și mai rar în lumenul canalului Wharton, ele pot genera retenție salivară, atrofie glandulară și procese inflamatorii locale.

Calcinoza circumscrisă (calcinoza tumorală) este o leziune tumoral-like a **câinilor** tineri, care constă în apariția de noduli prin depozitarea sărurilor de calciu. **De regulă, nodulii se localizează subcutanat, dar pot avea și localizări linguale, în regiunea vertebrală sau în glandele salivare.** A fost diagnosticată și la **pisică**, cu localizare linguală.

- Macroscopic, glanda salivară poate fi mărită în volum, dură, cu prezența unor noduli albicioși, duri pe secțiune, înconjurați de țesut conjunctiv. Microscopic, țesutul glandular este înlocuit de focare de calcificare delimitate de țesut fibros sau de reacție inflamatorie granulomatoasă de corp străin, caracterizată prin apariția celulelor gigante multinucleate.

MODIFICĂRI DE TIP CHISTIC ALE GLANDELOR SALIVARE

Ranula (sialocel) reprezintă o dilatare chistică a unui canal excretor al glandelor salivare (maxilare sau sublinguale) din planșeul cavității bucale. Macroscopic se constată o formațiune fluctuantă, rotundă, ovală sau de formă neregulată, de dimensiuni variabile (până la dimensiunile unui ou de găină), proeminentă în cavitatea bucală. Conținutul chistului poate fi seros sau mucos. Prin definiție, ranula este delimitată de un epiteliu mai mult sau mai puțin intact.

- Cauzele apariției unui astfel de chist sunt reprezentate de obstrucții produse prin corpi străini, calculi, procese inflamatorii sau atrezia congenitală a canalului glandular.

Mucocelul salivar constă în acumularea de secreție salivară într-o cavitate unică sau multiloculară, cu aspect chistic. Spre deosebire de ranulă, mucocelul salivar nu este căptușit de un epiteliu propriu. Chistul se formează consecutiv rupturii unui canal al glandelor salivare. La taurine, se localizează lateral față de limbă, rareori având dimensiuni mai mari de 0,5 cm în diametru. La câine, dimensiunile pot atinge valori de 10 cm în diametru, situație în care se impune intervenția chirurgicală. Localizările sunt subcutanate, putându-se forma din regiunea submandibulară până în regiunea mijlocie a gâtului.

- Peretele chistului este format din țesut conjunctiv cu o textură netedă în interior. Conținutul este mucos, vâscos, de culoare variabilă galben – maronie.
- Microscopic, peretele chistului este format dintr-un strat extern de țesut de granulație, bine vascularizat și dintr-un strat intern de fibroblaste cu dispoziție lineară. În zona centrală apare un infiltrat inflamator, în care predomină celulele mononucleare de tipul macrofagelor și plasmocitelor.

INFLAMAȚIILE GLANDELOR SALIVARE (SIALOADENITE)

- Sialoadenitele se diagnostică mai frecvent la **câine și pisică**, în ordinea frecvenței fiind al treilea tip de afecțiune după mucocel și tumorile maligne. Pot evolua acut, complicându-se cu procese supurative sau cronic. În sialoadenitele cronice, hiperplazice predomină procesul de fibrozare, rămânând insule de țesut glandular atrofiat într-o masă de țesut fibros.
- O sialoadenită necrotică, rar diagnosticată la **pisică și câine**, poate fi consecința unui infarct al glandelor salivare. Microscopic se observă aspectul clasic al inflamației necrotice, un teritoriu necrotic fiind înconjurat de un infiltrat leucocitar și de reacție vasculară.
- Sialoadenitele completează tabloul lezional al unor boli (**rabie, febra catarală malignă a taurinelor, maladia Carré, sindromul eozinofilic epiteliotrop la cabaline, hipovitaminoza A**). În rabie se constată necroza focală a celulelor acinare, infiltrat mononuclear și uneori incluzii Babeș-Negri în celulele ganglionare. În febra catarală malignă a taurinelor sunt descrise sialoadenite catarale.

TUMORILE GLANDELOR SALIVARE

Adenoamele chistice ale glandelor salivare sunt rare și necesită diagnostic diferențial față de alte chisturi (ranulă, mucocel).

Papiloamele se pot forma în canalele glandulare, determinând obstruarea acestora.

- Majoritatea tumorilor sunt maligne, fiind semnalate mai frecvent în glanda parotidă a câinilor și pisicilor în vârstă. Tumorile au o creștere rapidă, devin aderente la piele și sunt dureroase. Metastazele se produc în limfonodurile regionale și în pulmon.

Tumorile maligne care afectează epiteliul canalelor glandelor salivare pot fi de tipul **carcinoamelor scvamocelulare** sau a **carcinoamelor mucoepidermoide**.

- Tumorile cu originea în țesutul glandular frecvent sunt adenoame cu focare periferice de carcinom/adenocarcinom.

Adenocarcinoamele acinare sunt formate din celule rotunde sau poliedrice, cu dispoziție acinară. Nucleii sunt mici și ovalari, iar citoplasma este puternic bazofilă.

Carcinomul cu celule clare este întâlnit la câine în glandele salivare linguale și se caracterizează prin invazie locală, metastazele limfonodale fiind rare.

Asemănător glandei mamare, și în glandele salivare pot fi diagnosticate **tumori mixte**, care implică atât componenta glandulară cât și celulele mioepiteliale. Stroma tumorilor de acest tip poate suferi metaplazie cartilajinoasă sau osoasă.



PATOLOGIA PANCREASULUI

Patologia pancreatică se manifestă rareori clinic, prin abdomen acut (șoc dureros) în caz de necroză pancreatică acută. Bolile care nu se asociază cu durere pot evolua clinic silențios o perioadă îndelungată. De regulă, suferința pancreatică se manifestă sub forma perturbărilor metabolice, a digestiei defectuoase sau a retenției biliare. Datorită unei mari rezerve funcționale, perturbările metabolice pancreatice se manifestă doar în condițiile unor pierderi tisulare masive.

- Celulele acinare se diferențiază în organogeneza timpurie din epiteliul canalelor pancreatice.
- Celulele insulare își au originea tot în epiteliul canalelor pancreatice, diferențierea lor începând mai devreme în cursul embriogenezei decât a celulelor acinare. Este posibil ca o parte din celulele insulare să migreze din mezenchimul creștelor neurale sau din neuroectoderm, astfel încât diferitele tipuri de celule insulare pot avea origine diferită.
- Celulele insulare sunt de diferite tipuri în funcție de unele caracteristici secretorii. Ele se pot individualiza prin tehnici imunohistochimice.
- **Celulele α secretă glucagon** și sunt localizate la periferia insulelor. Reprezintă aproximativ 15% din celule și au o distribuție neuniformă, nefiind regăsite în toate insulele.
- **Celulele β secretă insulină**, sunt prezente în toate insulele și reprezintă aproximativ 70% din populația insulară. Pentru evidențierea lor sunt utilizate diferite tehnici, cum ar fi colorația cu fuxină aldehydică.
- **Celulele δ** sunt de două tipuri, unele secretând somatostatina iar altele polipeptide intestinale vasoactive. Ele sunt prezente în număr redus în toate insulele.
- **Celulele γ secretă polipeptide pancreatice.**
- **Celulele enterocromatofine** secretă serotonină și au o distribuție neregulată și inconstantă.

PATOLOGIA PANCREASULUI

Pancreasul are o structură lobulară, lobulii fiind separați prin travei fine de țesut conjunctiv. În general, fiecare lobul primește sânge printr-o singură ramificație arterială și majoritatea circulației acinare este asigurată de un sistem portal de capilare, care se termină prin sinusoidale insulare. Aranjamentul sinusoidelor insulare asigură modularea funcției celulelor insulare, iar circulația portală acinară asigură acțiunea hormonilor insulari. Insulina și polipeptidele pancreatice sunt trofice pentru țesutul acinar în timp ce somatostatina și glucagonul acționează inhibitor.

Pancreasul acinar este extrem de labil, fiind capabil de o adaptare rapidă la schimbarea dietei. Hipertrofia pancreatică are la bază hipertrofia și hiperplazia celulelor acinare, ca răspuns față de dietele bogate în proteine și în substanțe energetice. Revenirea la condiția inițială se realizează prin apoptoză și necroză celulară. Când aportul proteic și energetic este redus se instalează atrofia pancreatică.

ANOMALIILE PANCREATICE

Dintre anomalii sunt citate situații de **hipoplazie** și **aplazie congenitală** a insulelor Langerhans. Aplazia insulară determină diabetul zaharat la **câinii** de 2–3 luni.

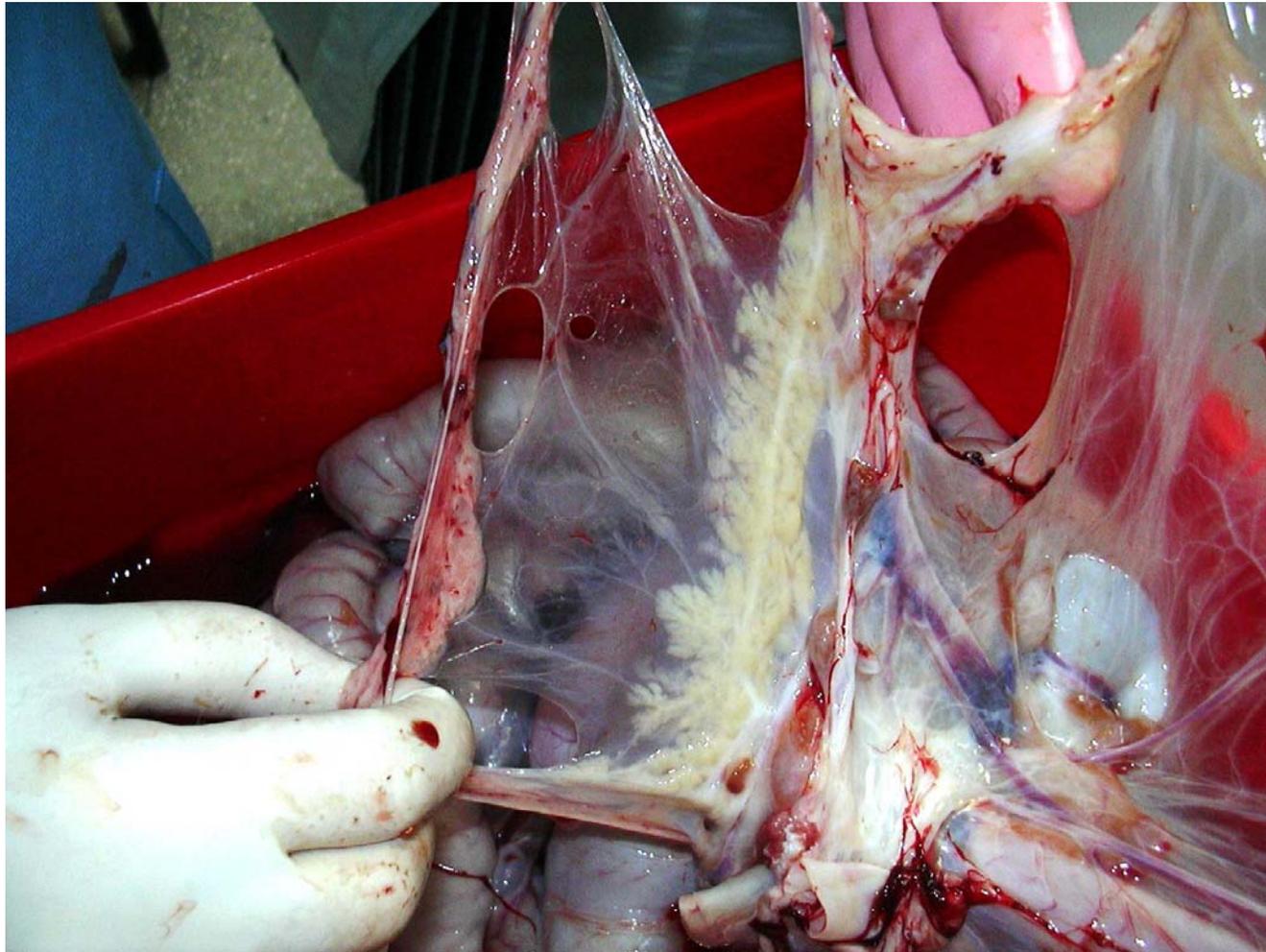
Pancreasul accesoriu sau ectopic poate fi descoperit la **câine** sub forma unor noduli mici în submucoasa sau musculoasa stomacului, intestinului, vezicii biliare, în parenchimul hepatic sau splenic, în mezenter.

O altă anomalie este citată la **pisici** - **dilatarea canalelor pancreatice** se poate dezvolta o veziculă pancreatică asemănătoare cu vezica biliară. Chistizarea canalelor pancreatice poate să apară concomitent cu rinichiul polichistic și cu chistizarea canalelor biliare. Frecvent asemenea indivizi mor prin intoxicație uremică.

Hipoplazia pancreatică este diagnosticată mai frecvent la **câini** și **viței**. Clinic se exprimă în general prin steatoree și diaree.

- La **câinii** de diferite rase nu apar manifestări clinice evidente până la vârsta de un an. După această vârstă apare steatoree, iar emacierea se instalează chiar și în condițiile unui apetit nemodificat sau crescut. La rasa **Ciobănesc german** boala are determinism genetic.
- La necropsie se constată o dilatare accentuată a intestinelor, însoțită sau nu de modificări topografice. În lumenul intestinal se identifică un conținut grasos. Cavitatea peritoneală este lipsită de țesut adipos, prin transparența mezenterului se observă foarte ușor canalele principale, ramificațiile și canalele mici pancreatice, țesutul acinar hipoplazic fiind reprezentat sub formă de pete mici roz. Alteori, pancreasul are aspect nemodificat macroscopic, dar microscopic se demonstrează limitarea pancreasului la noduli de țesut acinar într-o masă de țesut adipos.
- La **viței**, pancreasul este slab reprezentat, de dimensiuni reduse, imprecis delimitat și palid. Morfologia microscopică a insulelor Langerhans și a canalelor pancreatice nu este modificată. Pancreasul exocrin apare sub forma unor grupări de celule mici, unele cu granule de zimogen, altele întunecate, cu dispoziție glandulară în jurul unui posibil lumen.

Hipoplazia pancreatică - câine



DISTROFIILE PANCREASULUI

Lipofuscinoza conferă o tentă maronie-verzuie pancreasului la **câine**. Se asociază cu o pigmentație asemănătoare cu localizare intestinală și apare în deficiența cronică în vitamină E. Microscopic, în citoplasma bazală a celulelor acinare apar granule mici, brune de lipofuscină.

Lipomatoza se diagnostică ocazional la feline și suine și se asociază cu obezitatea. Țesutul adipos se acumulează în interstițiul pancreatic și compresează parenchimul.

Steatoza, degenerescența granulară, vacuolară și hialină

Atrofia pancreasului apare destul de frecvent, dar rareori este corect interpretată microscopic.

- Atrofia primară se manifestă difuz, fără o modificare evidentă a formei pancreasului. Etiologia: carențele în aminoacizi și minerale (zinc, seleniu, cupru), dezechilibre de tipul excesului de fier sau molibden condiționate de deficiențe în cupru, exces de calciu în caz de deficiență în zinc.
- Debutul lezional are la bază o perturbare primară sau secundară a metabolismului intracelular și constă în depleția granulelor de zimogen și bazofilia citoplasmei pancreasului exocrin. În fază terminală se șterge aranjamentul acinar și pancreasul devine o masă difuză de celule mici bazofile, întunecate, fără polaritate, dispuse sub formă de cordoane.
- Atrofia pancreatică secundară poate fi asociată cu fibroza interstițială cronică și atrofia degenerativă pancreatică. Rareori se poate corela cu obstrucția și dilatarea canalelor pancreatice. Macroscopic, pancreasul este dur, micșorat, uneori cu structură nodulară și de formă neregulată. Microscopic, în teritoriile afectate predomină un amestec de țesut fibros și adipos traversat de vase sanguine, nervi, canale și insule condensate. În zonele neafectate se conservă morfologia tipică a organului.

Litiata pancreatică se diagnostică accidental la **bovine** (animale în vârstă de 7 - 10 ani) și foarte rar la alte specii. Calculii sunt formați din carbonat și fosfat de calciu, au dimensiuni reduse, numărul lor fiind uneori foarte mare și cu aspect nisipos. Obstrucția canalelor pancreatice se asociază sau este o consecință a proceselor inflamatorii și se complică cu o displazie chistică a structurilor glandulare.

NECROZA PANCREATICĂ ACUTĂ

Boala prezintă importanță la **câine**, fiind rar raportată la **cai și suine**. Din păcate nu există o delimitare clară între necroza pancreatică, pancreatite și atrofia pancreatică. Termenul de necroză indică caracterul de bază al leziunii. Transformările morfologice majore în cazul acestei leziuni afectează mai ales interstițiul și țesutul adipos din jurul pancreasului.

La om și la câine evoluează două boli extrem de grave, care nu pot fi ușor de diferențiat în urma examenului necropsic. Ele sunt: necroza pancreatică acută și pancreatita acută hemoragică.

Necroza pancreatică acută are o localizare predilect perilobulară, extinzându-se mai mult sau mai puțin în țesuturile înconjurătoare. Canale pancreatice și țesutul centrolobular rămân neafectate.

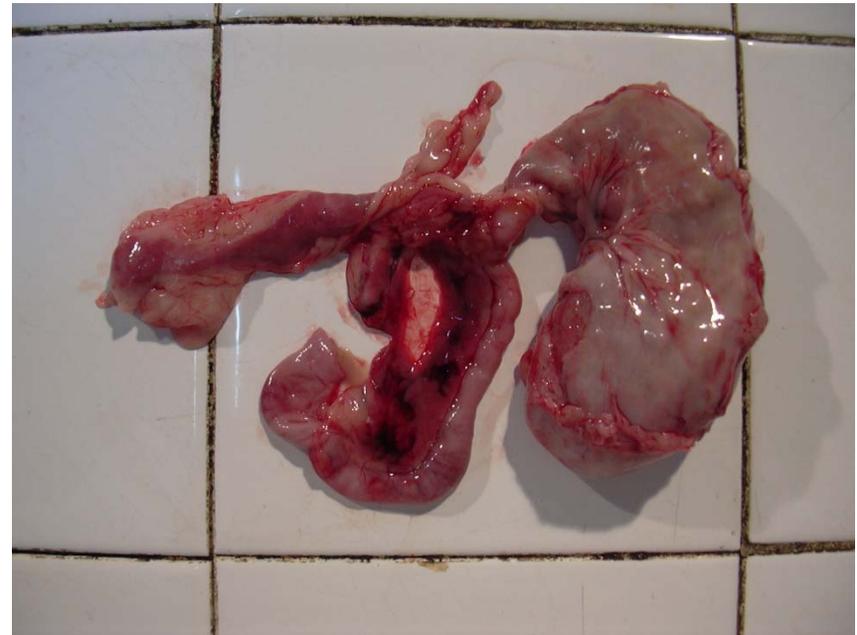
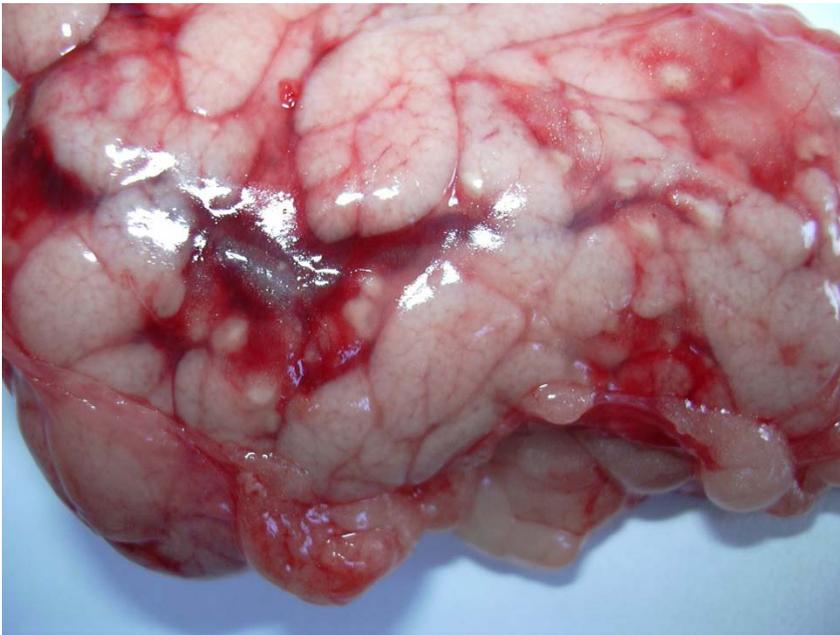
Necroza pancreatică este o cauză frecventă a diabetului zaharat la câine, reacția acută afectând în egală măsură pancreasul exocrin și cel endocrin. Patogeneza bolii este incertă, exceptând situațiile de manipulare brutală a pancreasului în timpul intervențiilor chirurgicale și a folosirii pe termen lung a corticoizilor în terapie. O altă cauză este reprezentată de dieta bogată în lipide și săracă în proteine, leziunile fiind asemănătoare cu acelea care apar în boala spontană. Se pare că localizarea leziunilor este strâns legată de modul de distribuție a rețelei vasculare (mai puțin dezvoltată la periferia lobulilor). În aceste teritorii se instalează ischemia și hipoxia tisulară, cu rol important în patogeneza bolii. Ischemia locală probabil determină necroză celulară, cu eliberarea unor enzime lipolitice și proteolitice, care acționează local.

Se presupune că leziunile macroscopice sunt produse de acțiunea proteolitică a enzimelor pancreatice. Nu se cunoaște mecanismul prin care enzimele sunt activate și eliberate din compartimentul intracelular. După un prim atac enzimatic, leziunile pancreatice sunt amplificate de radicalii liberi de oxigen, care contribuie la instalarea edemului prin afectarea membranelor celulelor endoteliale. Activarea secvențială a altor enzime pancreatice este realizată de către tripsină și de alți mediatori ai inflamației. Alte fenomene asociate cu necroza pancreatică acută sunt reprezentate de hidroliza grăsimilor, coagulare intravasculară diseminată și starea de șoc.

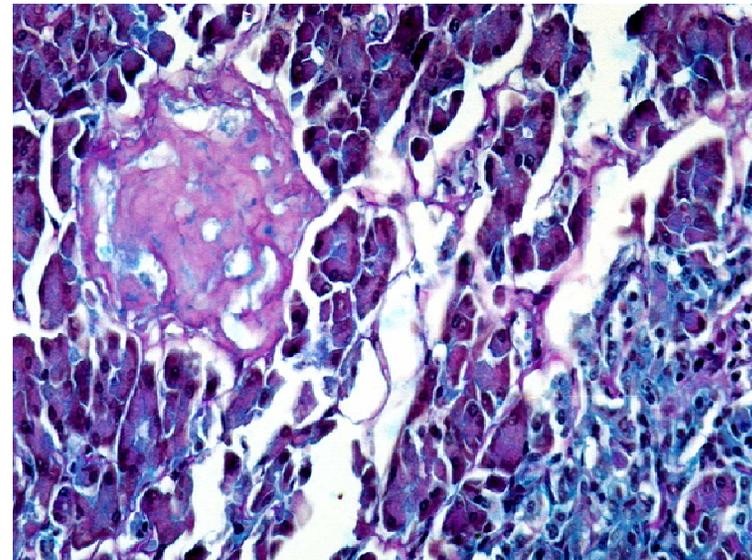
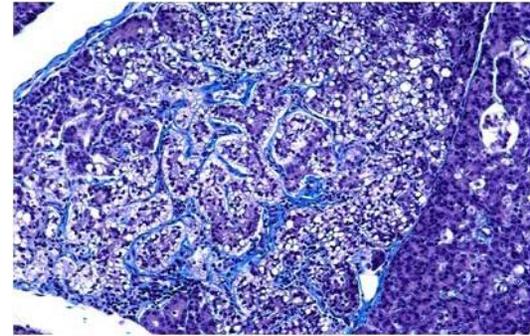
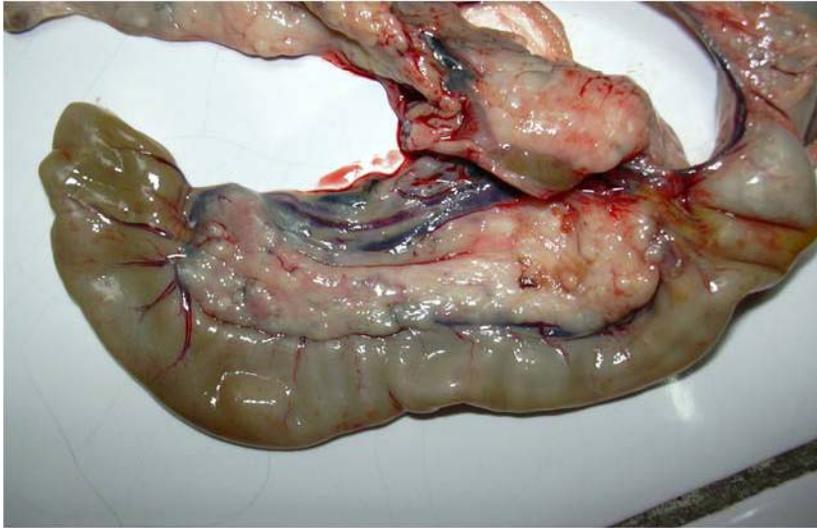
NECROZA PANCREATICĂ ACUTĂ

- La cazurile terminate prin moarte, la necropsie se constată o cantitate redusă de lichid în cavitatea peritoneală. Lichidul conține picături de grăsime și frecvent este sangvinolent. Pot fi observate hemoragii mezenterice, cele de dimensiuni mari nefiind caracteristice bolii. Pe mezenter și în jurul pancreasului sunt vizibile focare de steatonecroză, înconjurate de un teritoriu de hiperemie. Focare de steatonecroză pot fi depistate și la distanță de pancreas, unde probabil enzimele ajung pe cale limfatică.
- Pancreasul prezintă edem, tumefiere și o consistență scăzută, aceste leziuni putând evolua localizat sau difuz. Focarele necrotice se concentrează ca număr în porțiunea mijlocie a pancreasului sau la extremitățile acestuia. Între pancreas, diferitele ligamente și fața viscerală a ficatului se pot forma punți fine de exsudat fibrinos, gălbui sau hemoragic. Pe suprafața de secțiune apar focare cretacee de steatonecroză, alături de focare de necroză a parenchimului, cenușii-gălbui, moi, cu tendință de lichefiere.
- Microscopic se constată necroza țesutului adipos, necroza parenchimului, edem stromal, necroza și tromboza vaselor sanguine și infiltrat inflamator la limita dintre țesutul necrozat și cel neafectat. Țesutul glandular de la periferia lobulilor suferă un proces de contracție, devine oxifil, aceste modificări fiind corespunzătoare necrozei de coagulare. Trama conjunctivă este dilacerată, fiind infiltrată de un lichid uneori bogat în fibrină. În capilarele de la periferia focarelor necrotice se formează trombi fibrinoși. Venele trombozate, au pereții necrozați și sunt sediul proceselor inflamatorii. Arterele mici pot fi sediul unor modificări asemănătoare cu cele venoase. În fazele terminale ale bolii apar tromboze de același tip în numeroase organe.
- Uneori, „resturile” de pancreas sunt prea mici pentru a putea fi vizibile macroscopic, dar ele pot fi decelate prin palparea mezenterului. Chiar dacă leziunile sunt severe, reacția cicatricială este minimă iar aderențele sunt neglijabile sau lipsesc. Microscopic sunt decelați câțiva lobuli pancreatici mici, rotunzi, atrofiați, insulele Langerhans fiind frecvent absente. Țesutul interstițial este abundent dar se consideră a fi o condensare a stromei și mai puțin un fenomen de hiperplazie conjunctivă. Leziunile viscerale secundare sunt consecința steatoreei și a diabetului zaharat.

Pancreatită



Pancreatită cronică – noduli, diabet zaharat, amiloidoză insulară



PANCREATITELE LA MAMIFERE

- **Pancreatita acută hemoragică**, caracterizată prin necroza centrolobulară și periductală, apare ocazional la câine, fără a se cunoaște condițiile favorizante. Leziunile se extind treptat, cuprinzând pancreasul în totalitate. Secundar apar hemoragii extinse și infecție suprapusă.
- La om, în 80% din cazuri, pancreatita hemoragică acută se asociază cu litiaza biliară și cu abuzul de alcool.
- Se presupune ca fenomenul care inițiază procesul este un reflux al conținutului duodenal în canalul pancreatic principal, producând inflamație locală, eliberarea și activarea enzimelor pancreatice. Pancreasul este edemațiat și hiperemiat inițial, iar țesutul lobular devine friabil și hemoragic. Așa cum s-a amintit, hemoragia se poate extinde în tot pancreasul, mascând necrozele și focarele de steatonecroză. Uneori apar abcese prin intervenția secundară a microorganismelor intestinale.
- **Pancreatitele acute purulente**, cu formarea de abcese sunt rareori observate. De regulă sunt secundare, prin extinderea focarelor supurative din țesuturile înconjurătoare (de exemplu în peritonite sau în ulcerul gastroesofagian perforant la suine).
- Infecțiile care determină apariția inflamațiilor granulomatoase generalizate au tendința de a evita pancreasul. Leziunile de tip metastatic sunt de ordin microscopic și de importanță minoră. **Pancreatitele granulomatoase** pot fi întâlnite în sindromul eozinofilic epiteliotrop la cal, iar **pancreatitele piogranulomatoase** apar ocazional la pisică în peritonita infecțioasă felină.

PANCREATITELE LA MAMIFERE

- **Pancreatita acută interstițială** apare frecvent în toxoplasmoza sistemică la pisică. Macroscopic, pancreasul este ușor tumefiat de un edem difuz interlobular, iar în pancreas și duoden pot să apară leziuni de tip necrotic și hemoragic.
- **Pancreatitele focale** se manifestă prin necroza unor grupări mici de celule acinare, leziunile fiind depistate microscopic în unele viroze: parvoviroza canină, maladia Carré, adenoviroze, febra aftoasă

Pancreatita cronică interstițială este forma cea mai frecventă de pancreatită la mamifere. Rareori se manifestă clinic dar uneori provoacă moartea. Este semnalată frecvent la **pisici** și ocazional la **cai**. Etiologia este nespecifică, microorganismele izolate fiind cele care se regăsesc normal în lumenul intestinal. Alteori, leziunile sunt produse prin migrarea sau închistarea unor larve de paraziți. Adesea, colangitele evoluează concomitent cu inflamațiile canalelor pancreatice, fenomen favorizat de particularitățile anatomice de deschidere în duoden a celor două canale.

Procesul inflamator debutează periductal și se extinde în țesutul interstițial. Macroscopic, pancreasul poate fi mărit sau micșorat în volum.

La **cal** există tendința de mărire și de înlocuire a pancreasului printr-o masă de țesut cicatriceal, care formează aderențe cu organele vecine. La suprafața organului pot rămâne teritorii reduse de țesut pancreatic. Pe suprafața de secțiune apar vizibile canalele pancreatice dilatate și torsionate. În lumenul unor canale se evidențiază un exsudat purulent, în timp ce altele conțin o cantitate considerabilă de mucus opalescent.

La **pisică**, de regulă pancreasul este micșorat, dur, cenușiu și neregulat, transformându-se într-o masă de țesut fibros. La suprafață, dar îndeosebi după secționare, sunt vizibile chisturi de retenție. Uneori fibrozarea nu este decelată macroscopic.

Microscopic, canalele conțin diferite tipuri de catar și sunt înconjurate de țesut conjunctiv abundent. În unele teritorii se instalează stenoza, iar în altele se formează chisturi de retenție. Epiteliul canalelor poate fi hiperplazic sau suferă o metaplazie scvamoasă. Țesutul fibros periductal se extinde în stroma interlobulară și poate favoriza producerea de pseudolobuli. Atrofia afectează teritoriul acinar, insulele Langerhans fiind conservate morfologic. Stroma poate fi sediul unui infiltrat mononuclear

PATOLOGIA INSULELOR LANGERHANS

- **Aplazia** congenitală insulară este o anomalie pancreatică.
- **Hiperplazia** insulelor pancreatice probabil apare cu o frecvență mult mai mare decât se raportează, deoarece variabilitatea densității insulare datorată vârstei și a regiunilor pancreatice limitează posibilitatea de a aprecia corect răspunsul proliferativ. Ea poate fi indusă de mecanisme hormonale dar și de un mecanism compensator al insulelor care supraviețuiesc consecutiv unei distrugerii parțiale a pancreasului sau ca o consecință a antagonismului hormonal de natură iatrogenă sau natural care apare în hiperadrenocorticism.
- **Necroza insulară** apare în necroza pancreatică acută. Distrugerea lor progresivă împreună cu cea a țesutului acinar este o cauză frecventă a diabetului zaharat la câine.
- **Atrofia insulară** apare ca rezultat al fibrozării în pancreatita cronică interstițială, dar deoarece țesutul insular este mult mai rezistent la atrofie față de țesutul acinar, diabetul zaharat este rareori o complicație a pancreatitelor.
- **Insuficiența insulară** poate apare în neoplaziile pancreatice asociate cu distrugerii tisulare masive.
- **Amiloidoza insulară** produce o mărire remarcabilă a insulelor și se constată ocazional la **pisici**. Amiloidul este localizat strict insular și este posibil să nu fie regăsit în alte țesuturi. Amiloidoza insulară apare în **diabetul zaharat al pisicilor**, dar nu se cunoaște dacă amiloidoza reprezintă cauza sau efectul stării diabetice.
- La **câinii** cu diabet zaharat, care nu este o urmare a necrozei pancreatice, uneori se pot observa diferite grade de **scleroză insulară**. Procesul de sclerozare poate duce la înlocuirea în totalitate a insulelor, iar leziunea poate fi atât de densă încât să mimeze hialinul. Ca și în cazul amiloidului, scleroza poate fi cauză sau consecință a diabetului zaharat. Ocazional, scleroză cu grade reduse se observă la câinii bătrâni nediabetici.
- Unele virusuri se replică în pancreas, dar exceptând diabetul zaharat asociat formelor cronice de febră aftoasă la **taurine**, replicarea nu se cunoaște a fi semnificativă în celulele insulare.

DIABETUL ZAHARAT

- Diabetul zaharat este definit ca un grup de boli metabolice exprimate prin hiperglicemie și prin manifestări clinice și lezionale comune. Hiperglicemia se instalează ca urmare a unei deficiențe în producerea insulinei, a incapacității insulinei de a fi un hormon efector în țesuturile periferice sau ca urmare a neutralizării insulinei prin acțiunea antagonică a altor hormoni. Semnele clinice specifice diabetului constau în poliurie cu glicozurie, polidipsie și polifagie cu slăbire progresivă în tipul insulino-dependent de diabet.
- Boala a fost diagnosticată la animalele de laborator, la carnivore, cabaline, taurine, ovine și suine.
- În medicina veterinară se preia clasificarea diabetului zaharat uman, cu unele limite.
- Diabetul zaharat uman de tip I este în general echivalent cu un diabet juvenil și insulino-dependent, în care secreția de insulină este redusă sau lipsește.
- Diabetul zaharat uman de tip II este în general echivalent cu un diabet al adulților, non-insulino-dependent, în care nivelul de insulină din pancreas este aproximativ normal dar celulele țintă din țesuturile periferice au un răspuns deficitar la insulină prin afectarea receptorilor de insulină sau prin incapacitatea de utilizare intracelulară a insulinei. În aceeași categorie de diabet sunt incluse situații de sinteză aberantă sau insuficientă de insulină.
- O a treia categorie este diabetul secundar, care apare ca o consecință a altor boli.

DIABETUL ZAHARAT

- Patogeneza diabetului la animalele domestice nu este stabilită. **Se consideră că la câine, diabetul zaharat de tip I este forma principală de boală, 50% din câinii bolnavi având autoanticorpi pentru celulele insulare și ocazional se semnalează insulita (procesul inflamator cu localizare insulară).**
- Diabetul zaharat cu debut timpuriu apare la câini, animalele prezentând manifestări clinice la câteva luni de viață. Există situații de distrugere selectivă a celulelor β dar se pot constata și situații de hipoplazie insulară. În țesutul interacinar pot fi identificate celule endocrine cu aspect normal, ceea ce sugerează o diferențiere imperfectă a insulelor urmată de o degenerare regresivă accelerată. Această ipoteză se bazează pe diferențierea celulelor insulare foarte devreme în organogeneză, înaintea diferențierii celulelor acinare. Secreția insulară devine un factor trofic pentru țesutul acinar. La câinii cu pancreas lipsit de insule Langerhans, structura acinară a pancreasului arată o atrofie moderată.
- Hipoplazia insulară se regăsește mai ales la câinii de rasă pură și prin analiza pedigriului se sugerează o cauză ereditară la câinii de rasă Keeshonds și Golden Retrievers.
- Sindromul de necroză pancreatică cronică este o cauză frecventă a diabetului zaharat la câinii adulți. Datorită afectării în totalitate a pancreasului, se înregistrează și manifestări de insuficiență a pancreasului exocrin.
- La **pisică, diabetul zaharat de tip I apare rar**, nedepistându-se la animalele investigate microleziuni specifice sau autoanticorpi β celulari.

DIABETUL ZAHARAT

- La pisici (frecvent animale obeze și sterilizate), majoritatea cazurilor de diabet zaharat sunt diagnosticate după vârsta de 7 ani, cu o maximă a cazurilor între 10 și 13 ani. Masculii sunt mai frecvent afectați în comparație cu femelele. Specific, apar leziuni insulare, constant decelându-se depozite de amiloid (apare și în diabetul spontan la maimuțe). Este un amiloid asociat-endocrin, nefiind o amiloidoză sistemică sau de tip secundar. Amiloidul se depozitează între capilare și celulele insulare și provine din amilină (hormon identificat prin marcarea imunohistochimică în celulele β normale). Doar la om, câine și pisică molecula de amilină posedă o anumită secvență de aminoacizi, care permite modificarea arhitecturii moleculare și favorizează formarea de amiloid. Există o asemănare mare între unitățile peptidice care formează amiloidul insular la om și cel de la feline și din insulinoame la câine.
- În final, majoritatea insulelor sunt afectate și o suprafață mare din spațiul insular este ocupată de amiloid. Insulele afectate tardiv tind să fie împărțite în lobuli, celulele β fiind prezente în număr mic. Prezența amiloidului insular la pisicile normoglicemice poate fi un indicator al pre-diabetului.
- Polipeptidele apar în celulele β normale de la numeroase specii și pot fi co-secretate cu insulina. Există evidențe că peptidele inhibă secreția insulară declanșată în mod normal de glucoză.

DIABETUL ZAHARAT

- Diabetul zaharat secundar (de tip III) are la bază un antagonism între insulină și alți hormoni. Antagonismul se exercită în țesuturile periferice. Progesteronul endogen este diabetogen la cățele și acțiunea unui corp galben persistent din pseudogestație poate iniția un diabet post-estrus. Piometrul uneori coexistă cu diabetul clinic. Efectul progesteronului este indirect: el stimulează eliberarea hormonului de creștere, care inhibă activitatea receptorilor de insulină și a răspunsului intracelular la insulină.
- Administrarea de progesteron este diabetogenă și la pisici, progesteronul având o activitate glucocorticoid-like.
- Tumorile pituitare, ca sursă a producerii neregulate de hormon de creștere, pot provoca diabet la câini și pisici (adenoame cu celule acidofile) și la cai (tumori cu celule acidofile ale lobului anterior și adenoame ale părții intermediate).
- Alte cauze sunt reprezentate de adenocarcinomul pancreatic (la 19% din pisicile diabetice) și de pancreatite.

TUMORILE PANCREASULUI

EXOCRIN

- *adenom*
- *hiperplazia nodulară*
- *Carcinom*

Carcinomul pancreasului exocrin este o tumoră agresivă, care are capacitate mare de invazie locală și de metastazare. Invazia se produce în teritoriile pancreatice limitrofe, în vasele de sânge și în cele limfatice. Cele mai frecvente situsuri de metastazare sunt ficatul, pulmonii, suprafața peritoneală (carcinomatoză peritoneală), limfonodurile regionale și mai rar în diafragm, splină și rinichi

ENDOCRIN

Tumorile insulelor Langerhans sunt **adenoamele** și **adenocarcinoamele**; ele derivă din proliferarea celulelor β secretoare de insulină și cunoscută frecvența cea mai mare. Sunt tumori active hormonal, fapt pentru care se asociază cu o simptomatologie diversă. O altă categorie de tumori este reprezentată de cele care provin din transformarea tumorală a celulelor non- β (celule secretoare de gastrină, glucagon, secretină, somatostatina, hormoni gastrointestinali).

- *adenom (insulinom)*
- *carcinom*
- *gastrinom*
- *glucagonom*

Bibliografie selectivă

- Baba A.I. – 1996 – Diagnostic necropsic veterinar. Editura Ceres București.
- Baba Alecsandru Ioan (2002) - Oncologie comparată, Editura Academiei Române, București
- Baker Rebecca, Lumsden H. John (2000) – Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat, Editura Mosby, Canada.
- Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. (1994) – Robbins – *Pathologic basis of disease*, 5-th Edition, W.B. Saunders Company
- Coțofan Otilia, Brădățan G. – Diagnostic necropsic la păsări, 2000, Ed. Ion Ionescu de la Brad, Iași
- Cowell L.Rick, Denicola B. Denis, Meinkoth H. James, Tyler D. Ronald (2008) – Diagnostic cytology and Hematology of the Dog and Cat, Third Edition, Editura Elsevier, Canada.
- Hereda D. (1994) – Manual of meat inspection for developing countries. FAO, Rome
- Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N – 1993 – Pathology of Domestic Animals. Fourth edition. Academic Press, INC. California. (vol I, II, III).
- King J.M., Roth-Johnson L., Dood D.C., Newson M.E. – The necropsy book, 2005, C. L. Davis, D.V.M. Foundation Publisher, USA
- Manolescu N. (2000) – Compendiu de anatomie patologică clinică veterinară, Editura Fundației „România de mâine”, București
- Manolescu Nicolae, Emilia Balint (2009)- Atlas de oncocitomorfolgie la canide și feline, Editura Curtea Veche, București
- McGavin M. Donald, Zachary F. James (2007) – Pathologic basis of veterinary disease, fourth edition, Ed. Mosby, Elsevier
- Meuten J. Donald (2002)– Tumors in Domestic Animal, Fourth Edition, Editura Iowa State Press, S.U.A.
- Militaru Manuella (2004) – Anatomia patologica a aparatului digestiv la animalele domestice. Ed. All, Bucuresti
- Militaru Manuella, Georgeta Dinescu, Emilia Ciobotaru, Soare T. (2008) – Noțiuni practice de histopatologie veterinară. Ed. Elisavaros, București
- Militaru Manuella (2006) – Anatomie patologică generală veterinară, Ed. Elisavaros, București
- Moulton E. Jack (1990) – Tumors in domestic animals, Third Edition, University of California Press
- Popovici V. (1999) – Morfopatologie generală. Editura Fundației „România de mâine” – București
- Raskin E. Rose, Meyer J. Denny (2010) – Canine and Feline Cytology, A Color Atlas and Interpretation Guide, Editura Saunders Elsevier, China
- Vallant A. – Farbatlas der Schlachttierkorper – Pathologie bei Rind und Schwein, 2004, Ed. Enke Verlag
- Wilson W.G. – Wilson’s Practical Meat Inspection, 2005, seventh edition, Ed. Blackwell Publishing



Mulțumesc pentru atenție!