UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CANINE COPPER-ASSOCIATED HEPATITIS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 17 CLINICAL CASES

ANTHONY DE SOUSA RODRIGUES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

ORIENTADORA
Dra. Maud Girod

COORIENTADOR
Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

2018

LISBOA

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CANINE COPPER-ASSOCIATED HEPATITIS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 17 CLINICAL CASES

ANTHONY DE SOUSA RODRIGUES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

ORIENTADORA
Dra. Maud Girod

COORIENTADOR
Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

2018

LISBOA

Acknowledgments

To Doctor Maud Girod, an example in terms of professionalism and dedication, allied to an admirable sense of approaching each and every clinical case with discipline and perfectionism.
To my co-mentor, Professor Doctor Rodolfo Oliveira Leal, for the close presence in spite of the distance since my arrival at Frégis. Thank you for your words of encouragement, and readiness to answer all my messages even at inadequate times.
Thank you both for promptly accepting to be my mentors, for the “herculean” task of reviewing this thesis in such tight deadline, for dedicating all this time, and contributing in such meaningful way in the elaboration of this project.
To Doctor Eymeric Gomes and remaining Imaging team of Frégis, for all the knowledge transmitted, for providing the Imaging figures present in this work, and for the availability and patience to answer all my questions.
To doctor Emmanuel Guery, for providing the LAPVSO reports, the starting point of this thesis.
Special thanks again to Dr. Rodolfo Oliveira Leal, Dr. Maud Girod, Dr. Eymeric Gomes, Dr. Emmanuel Guery, but also to Dr. Juan Hernandez, for giving me the honor to work in collaboration with such great minds in view of the ambitious project, for a student, of submitting an abstract to an international congress. Thank you for all the invaluable contribution.
To the 2017/2018 interns of Frégis, for accompanying me like big brothers through this externship, giving me precious advises and insights of the life of a newly graduated veterinarian, and for giving me the will to follow the same path. Also for all the good laughs.
To all the clinicians, veterinary care assistants, and receptionists of the veterinary hospital of Frégis for proportioning every day a remarkable working environment, and helping me grow as a person and future vet.
Agora em português, aos meus pais, por nunca terem deixado de acreditar em mim, por toda a ajuda e sacrifícios que tiveram de fazer para permitir que eu seguisse o sonho de me tornar médico veterinário.
Aos meus avós, por desde sempre, mas especialmente nestes últimos anos, terem sido como segundos pais, proporcionando um porto de abrigo no qual me pude abstrair das dificuldades e restituir mentalmente e fisicamente.
À minha irmã, restante família e aos meus amigos mais próximos, Paula, Emanuel, Levi e Pio, por terem estado presentes durante 6 anos nesta incrível montanha-russa. Também a todos os meus afilhados e amigos que se juntaram ao passeio (e que precisariam de outra página para citar na totalidade), obrigado por terem proporcionado tantos momentos inesquecíveis.
E finalmente, ao meu refúgio de paz, por estes 4 anos, por todas as aventuras, e pelo teu sorriso que nunca desaponta face às minhas tentativas falhadas de contar uma piada, obrigado Inês.

Resumo

Hepatite Associada ao Cobre em Canídeos: um estudo retrospetivo de 17 casos clínicos

A hepatite associada ao cobre é uma doença hepática crónica bem descrita no cão. Enquanto que nalgumas raças esta doença está associada a uma alteração genética que se reflete no metabolismo do cobre, noutros casos ainda é pouco claro se a acumulação se deve a uma alteração primária ou secundária a outra doença concomitante. Nos últimos tempos, os relatos de cães não reconhecidos como geneticamente predispostos estão a aumentar.

Este estudo retrospetivo tem como objetivo descrever os fatores epidemiológicos e achados da exploração clínica de cães que apresentam uma hepatite por deposição de cobre.

Foi elaborado um estudo retrospetivo que incluiu todos os canídeos submetidos a consulta no Centre Hospitalier Vétérinaire Frégis, França de maio de 2010 a março de 2017, com coloração de rodanina positiva. Estes casos foram analisados retrospetivamente tendo sido avaliados vários parâmetros, destacando-se: a idade à apresentação, sexo, raça, motivo de consulta, alterações presentes à ecografia abdominal e padrão da coloração à rodanina.

Foram incluídos 17 canídeos. De forma similar a estudos anteriores, os Terriers e os cães de raça Pastor Alemão encontraram-se sobre expressos. Raças menos comuns também foram reportadas nomeadamente Beauceron e American Staffordshire que, apesar de ser um Terrier, não fora anteriormente associado à hepatite por deposição de cobre. A descoberta fortuita de uma elevação dos parâmetros hepáticos foi frequente e enfatiza a progressão silenciosa da doença. Apesar das alterações ecográficas serem inconsistentes, o aspeto heterogéneo mosqueado do fígado foi um achado frequente. A coloração centrolobular pela rodanina observada na maioria dos casos reforça a etiologia primária da doença. Nos três casos em que a distribuição peri-portal foi observada, acredita-se que a acumulação de cobre seja secundária a uma colestase.

Do conhecimento do autor, este é o primeiro estudo a descrever a hepatite por deposição de cobre em cães de raça Beauceron e American Stafforshire terrier. Este estudo vem aumentar o número de raças descritas como afetadas por hepatite por deposição de cobre.

Palavras chave: Hepatite associada ao cobre, sinais clínicos, diagnóstico, biópsia, rodanina

Abstract

Canine Copper-associated Hepatitis: A retrospective study of 17 clinical cases

Copper-associated hepatitis is a well-recognized chronic hepatic disease in dogs. While in some animals the condition is due to a genetic defect on copper metabolism, in others it is still unclear whether its accumulation is a primary or a secondary condition. Nowadays, reports of non-genetically predisposed dogs are increasing.

This retrospective study aims to describe epidemiologic factors and clinical findings of dogs with copper-associated hepatitis.

All dogs presented to a French veterinary referral center from May 2010 to March 2017, with positive rhodanine staining on liver biopsies were included. Medical records were retrospectively analyzed for: age of presentation, gender, breed, main clinical complaints, abdominal ultrasound findings and rhodanine staining pattern.

A total of 17 dogs were included. Similarly to previous studies, German Shepherd and Terriers were overrepresented. Less common breeds were also reported namely Beauceron and American Staffordshire which, despite being a Terrier, has not been previously associated with copper-associated hepatitis. Incidental finding of increased liver-enzymes activity emphasizes the silent progression of the disease. Although ultrasound abnormalities were inconsistent, the heterogenous mottled liver was a common finding. The centrilobular pattern of rhodanine staining observed in the majority of cases strengthens the primary condition of the disease. In 3 dogs a periportal distribution was observed and copper-deposition was believed to be secondary to cholestasis.

To the author's knowledge, this is the first study describing copper-associated hepatitis in Beauceron and American Staffordshire terrier dogs. This study increases the number of reported breeds affected by copper-associated hepatitis, emphasizing a possible multifactorial etiology.

Key Words: Copper-associated hepatitis, clinical signs, diagnostic, biopsy, rhodanine

Résumé

Hépatite par surcharge en cuivre chez le chien : une étude rétrospective de 17 cas cliniques

L'hépatite par surcharge en cuivre ou hépatite cuprique, est une hépatite chronique bien caractérisée chez le chien. Alors que chez certains animaux cette condition est due à un désordre génétique du métabolisme cuprique, chez d'autres il n'est pas encore clair si l'accumulation de cuivre est d'origine primaire ou secondaire. Dernièrement, le nombre d'études rapportant l'évolution d'hépatite par surcharge de cuivre chez des chiens non génétiquement prédisposés est en hausse.

Cette étude rétrospective a pour objectif de décrire les facteurs épidémiologiques et la présentation clinique de chiens atteints d'une hépatite cuprique.

Tous les chiens présentés dans un centre hospitalier vétérinaire français entre mai 2010 et mars 2017, ayant une coloration à la rhodanine positive sur des biopsies hépatiques ont été inclus. Les données cliniques ont été rétrospectivement analysées, incluant : le sexe, la race, le motif de consultation, les modifications à l'échographie abdominale et la distribution du cuivre dans le foie.

Un total de 17 chiens a été inclus. Similairement à d'autres études, les Berger Allemands et Terriers sont surreprésentés. D'autres races moins fréquentes sont également décrites, dont le Beauceron et l'American Staffordshire qui, malgré qu'il s'agisse d'un terrier, n'a jamais été associé à l'hépatite par surcharge en cuivre. La découverte biochimique fortuite d'une augmentation de l'activité des d'enzymes hépatiques surligne l'importance de la progression silencieuse de cette maladie. Bien que les anomalies échographiques soient variables, l'aspect marbré hétérogène du foie est une observation récurrente. La distribution centrolobulaire de la rhodanine observée dans la majorité des cas renforce l'hypothèse d'une origine primaire de cette maladie. Chez 3 des chiens, une distribution périportale du cuivre est observée laissant suspecter qu'une cholestase est à l'origine de la déposition de cuivre.

À la connaissance de l'auteur, ceci est la première étude décrivant l'hépatite par surcharge cuprique chez les Beauceron et American Staffordshire terrier. Cette étude augmente le nombre de races décrites atteintes d'une hépatite par surcharge en cuivre renforçant ainsi l'hypothèse d'une étiologie multifactorielle à cette maladie.

Mots clés : Hépatite par surcharge en cuivre, signes cliniques, diagnostic, biopsie, rhodanine

Abbreviations

% – Percentage
µg – Microgram
µL – Microliter
ALP – Alkaline phosphatase
ALT – Alanine aminotransferase
APTT – Activated partial thromboplastin time
AST – Aspartate aminotransferase
ATOX1 – Antioxidant 1 copper chaperone
ATP – Adenosine triphosphate
ATP7A – ATPase, Cu^{2+} transporting, alpha polypeptide
ATP7B – ATPase, Cu^{2+} transporting, beta polypeptide
ATPase – Adenosinetriphosphatase
BID – Two times a day
CAH – Copper-associated hepatitis
CCO – Cytochrome c oxidase
CCS – Copper chaperone for superoxide dismutase
COMMD1 – Copper metabolism MURR1 domain-containing protein 1
COX17 – Cytochrome c oxidase copper chaperone
CP – Ceruloplasmin
CT – Computed Tomography
CTR1 – Copper transporter protein 1
dL – Deciliter
dwl – Dry weight liver
FDP – Fibrin degradation products
fL – Femtoliter
FNA – Fine-needle aspiration
g – Gram
GGT – Gamma-glutamyl transpeptidase
GSH – Glutathione
H&E – Hematoxylin and Eosin
HE – Hepatic encephalopathy
IU – International Units
Kg – Kilogram
L – Liter
LAPVSO – Laboratoire d'Anatomie Pathologique Vétérinaire du Sud-Ouest
mg – Milligram

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MT – Metallothionein

PAS – Periodic acid-Schiff

pg – Picogram

PO – *per os*

PTT – Prothrombin time

Pu/Pd – Polyuria/Polydipsia

q24h – Every 24 hours

QID – Four times a day

US – Ultrasonography

SAMe – S-Adenosylmethionine

SOD1 – Superoxide dismutase 1

T11 – Eleventh thoracic vertebra

TGN – Trans-Golgi network

TID – Three times a day

US – Ultrasonography

WSAVA – World Small Animal Veterinary Association

$\tilde{X}$ – Median

χ^2 test – Chi-squared test

Tables of Contents

General Contents

Figure Contents

Table Contents

Chart Contents

Index Contents