

## Cirrose hepática associada à ingestão de *Cycas revoluta* em canino

Hepatic Cirrhosis Associated with Ingestion of *Cycas revoluta* in Canine

Vanessa de Campos Pereira<sup>1</sup>, Mônica Slaviero<sup>2</sup>, Renata de Oliveira Saccaro<sup>3</sup>, Bruna Grazziotin<sup>3</sup>,  
David Driemeier<sup>2</sup> & Eduardo Conceição de Oliveira<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** *Cycas revoluta* (“sago palm”) is a toxic ornamental plant which, when ingested, can cause hepatotoxic effects, gastrointestinal signs, and neurological alterations. Albeit rarely, *C. revoluta* ingestion can culminate with chronic severe hepatitis associated with hepatic fibrosis. The objective of this work is to report a case of hepatic cirrhosis consequent to ingestion of *C. revoluta* in a dog and describe the clinical and pathological aspects that accompany the development of chronic hepatopathy, as a way to provide information that may help diagnosis of this condition.

**Case:** A 9-month-old male mongrel dog was presented for examination with a history of increased abdominal volume and anorexia 20 days after ingesting the seeds of *Cycas revoluta*. Laboratory exams revealed hypochromic microcytic anemia, neutrophilic leukocytosis, monocytosis, thrombocytopenia, decreased albumin, and elevation of the enzymes alanine aminotransferase and alkaline phosphatase. Ultrasound scanning showed presence of hepatomegaly, a heterogeneous hepatic parenchyma, and free fluid in the peritoneum. The animal was treated and was discharged from the hospital. Twenty days later, the patient returned to the hospital exhibiting prostration, vomiting, ascites, and pale mucous membranes. The alterations observed in the previous laboratory exams persisted except for thrombocytopenia, which was absent. A new treatment was administered, and the animal was discharged three days later. However, the patient returned once again exhibiting hyporexia, hemorrhagic diarrhea, and slight prostration that progressed to severe prostration, lateral decubitus and death approximately two months after ingesting the plant. Necropsy revealed a markedly poor body condition, slight icterus, limb edema, ascites and hydrothorax, and an atrophied liver with a yellowish color and an irregular, but firm, capsule surface. Additional alterations included portosystemic shunts in mesenteric blood vessels, a dark red content in the lumen of the intestine along with reddened mesenteric lymph nodes, and edema and emphysema in the lungs. Histologically, there was proliferation of fibrous connective tissue in the hepatic parenchyma with the formation of fibrous bridges, regenerative nodules, slight biliary duct proliferation, and moderate, diffuse intracytoplasmic vacuolization in hepatocytes.

**Discussion:** The diagnosis of poisoning by ingestion of *Cycas revoluta* was based on the observation of the ingestion of the plant in addition to the clinical signs, complementary exams, and pathological findings. The clinical signs were characteristic of involvement of the digestive tract and acute hepatic lesion caused by *C. revoluta*. The biochemical alterations and the clinicopathological findings observed indicated occurrence of hepatic failure after ingestion of the plant. Anemia, neutrophilia, thrombocytopenia, elevation of hepatic enzymes and hypoalbuminemia as seen in this case are commonly described in cases of poisoning by *C. revoluta*. Edema, icterus and hemorrhage are consequent to hepatic failure caused by necrosis of hepatocytes and their replacement by proliferation of fibrous connective tissue, which characterizes a chronic histologic pattern. The observation of cirrhosis at the pathological examination indicated occurrence of a chronic hepatopathy that resulted from loss of hepatocytes consequent to acute lesion caused by ingestion of the plant.

**Keywords:** dog, hepatopathy, poisoning, sago palm, fibrosis.

**Descritores:** cão, hepatopatia, intoxicação, palmeira-sagu, fibrose.

DOI: 10.22456/1679-9216.103332

Received: 27 May 2020

Accepted: 31 October 2020

Published: 20 November 2020

<sup>1</sup>Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brazil. <sup>2</sup>Setor de Patologia Veterinária (SPV), Faculdade de Veterinária (FaVet), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. <sup>3</sup>Hospital Veterinário Dra. Renata Saccaro, Caxias do Sul. CORRESPONDENCE: E.C. Oliveira [eduvetr@sul.ufrgs.br]. Rua Francisco Getúlio Vargas n.1130. CEP 95070-560 Caxias do Sul, RS, Brazil.

## INTRODUÇÃO

*Cycas revoluta* ou “palmeira-sagu” é uma planta ornamental de clima tropical e subtropical que ocasionalmente está envolvida em casos de intoxicações em pequenos animais. Acredita-se que três toxinas são responsáveis pela toxicose: azoxiglicosídeos como cicasina,  $\beta$ -metilamino-L-alanina e um composto de alto peso molecular ainda não identificado [12]. Embora a planta como um todo seja tóxica para animais, suas sementes apresentam maior concentração de toxinas, principalmente a cicasina [2,10]. Em cães de porte médio, a ingestão de poucas sementes já é suficiente para causar danos severos e letais [9].

Geralmente causa lesão hepática aguda, transtornos gastrointestinais e alterações neurológicas. Observam-se sinais como vômito, diarreia, dor abdominal, anorexia, apatia, ascite, icterícia, hemorragias e sinais neurológicos, que variam de acordo com a dose ingerida e o prognóstico é reservado. As complicações que podem surgir decorrente do quadro inicial incluem hepatite crônica severa e fibrose hepática [9,10].

De forma geral, em cães os principais agentes tóxicos que induzem hepatopatia crônica e cirrose hepática são os anticonvulsivantes e as micotoxinas [1,15], e, portanto, devem ser incluídos no diagnóstico diferencial de intoxicação por *C. revoluta* em cães. Apesar de ter sido descrita em todas as espécies domésticas, ainda são escassos os relatos da intoxicação por *C. revoluta* no Brasil [9]. Em 2018, no Rio Grande do Sul, 7 dos 50 casos de exposição de cães a plantas tóxicas reportados ao Centro de Informação Toxicológica corresponderam à *C. revoluta* [3].

Este relato visa apresentar um caso de cirrose hepática decorrente da ingestão de *Cycas revoluta* em um cão, a fim de contribuir com informações para o diagnóstico a partir da apresentação de aspectos clínicos e patológicos quando no desenvolvimento de hepatopatia crônica.

## CASO

Um cão, macho, sem raça definida, de 9 meses de idade, foi atendido no Hospital Veterinário Dra. Renata Saccaro apresentando aumento de volume abdominal e anorexia. Segundo o tutor, o cão havia ingerido a semente da planta *Cycas revoluta* há 20 dias e estava em tratamento com doxiciclina e silimarina. Realizou-se hemograma completo, o qual apontou anemia microcítica hipocrômica (eritrócitos 1,41 M/

$\mu\text{L}$ ; hemoglobina 2,1 g/dL; hematócrito 6,1% volume corpuscular médio 43,3 fL; concentração da hemoglobina corpuscular média 34,4 g/dL). Além disso identificou-se leucocitose por neutrofilia (24,10 K/ $\mu\text{L}$ ), monocitose (3,69 K/ $\mu\text{L}$ ) e trombocitopenia (107 K/ $\mu\text{L}$ ). Lesão hepática foi identificada pela observação da elevação das enzimas alanina aminotransferase (ALT 302 U/L) e fosfatase alcalina (FA 319 U/L). Demonstrou-se também a diminuição da albumina (1,5 g/dL), com a creatinina e ureia sem alterações significativas. Ao exame ultrassonográfico da região abdominal foi constatado hepatomegalia, parênquima hepático heterogêneo e líquido livre peritoneal. O paciente foi submetido à drenagem do líquido cavitário e ao tratamento com fluidoterapia, protetor hepático (Ornintil<sup>®</sup>)<sup>1</sup> e furosemida<sup>2</sup>.

Após 20 dias, retornou ao hospital sob a queixa de prostração e vômito, apresentando-se ao exame clínico, ascite e mucosas pálidas. Um novo hemograma revelou as mesmas alterações observadas no primeiro, exceto pela ausência de trombocitopenia. Realizou-se novamente a drenagem do conteúdo e administrou-se fluidoterapia, protetor hepático (Ornintil<sup>®</sup>)<sup>1</sup>, n-acetil-cisteína<sup>3</sup>, vitamina k<sup>4</sup>, tramadol<sup>5</sup>, escopolamina<sup>6</sup>, cefalexina<sup>7</sup>, ondansetrona<sup>4</sup> e omeprazol<sup>4</sup>. Adicionalmente, realizou-se transfusão sanguínea. Em 3 dias o animal voltou a se alimentar, recebendo posterior alta com a seguinte terapia: dieta hepática, s-adenosil-metionina<sup>8</sup>, silimarina<sup>9</sup>, n-acetil-cisteína<sup>3</sup>, suplemento alimentar (Metacell Pet<sup>®</sup>)<sup>10</sup>, vitamina K<sup>4</sup> e amoxicilina com clavulanato<sup>11</sup>. Retornou após 3 dias, apresentando hiporexia, fezes com sangue e prostração. O paciente apresentou piora do quadro, ocorrendo óbito aproximadamente 2 meses após a ingestão da planta.

O animal foi encaminhado para o Curso de Medicina Veterinária na Universidade de Caxias do Sul (UCS) para realização de exame de necropsia e posterior análise histopatológica pelo Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Múltiplos fragmentos teciduais foram coletados, fixados em formalina a 10%, processadas rotineiramente para histologia e coradas com hematoxilina e eosina (HE). Macroscopicamente observou-se acentuada redução da condição corporal, icterícia discreta, edema de membros, ascite (Figura 1) e hidrotórax. O fígado se apresentava atrofiado, com coloração amarelada, superfície capsular irregular e com consistência firme (Figura 2). Desvios portos-

sistêmicos foram observados em vasos mesentéricos (Figura 3). Conteúdo vermelho-escuro no lúmen intestinal associado a linfonodos mesentéricos avermelhados foram observados, caracterizando hemorragia digestória. Além disso, nos pulmões identificou-se edema e enfisema nos bordos. Na análise histopatológica constatou-se acentuada proliferação de tecido conjuntivo fibroso em meio ao parênquima hepático, frequentemente com a formação de pontes, o qual pode ser evidenciado pela coloração histoquímica de Tricrômico de Masson (Figura 4). Notou-se ainda múltiplos nódulos de regeneração e discreta proliferação de ductos biliares, além de vacuolização intracitoplasmática difusa e moderada de hepatócitos.

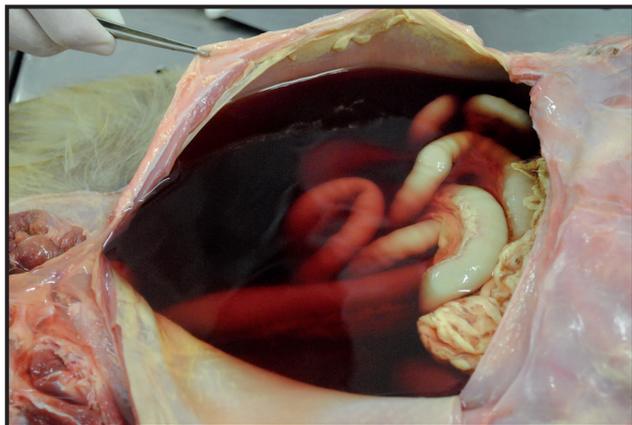
### DISCUSSÃO

O diagnóstico de hepatopatia crônica por ingestão de *Cycas revoluta* foi baseado nas informações do consumo da planta, sinais clínicos e exames laboratoriais associados aos achados patológicos característicos de cirrose. A idade média de cães diagnosticados com intoxicação por *C. revoluta* relatada é de 1,5 anos,

atingindo animais de 3 meses a 10 anos [8]. A ingestão de plantas pelos caninos ocorre por hábito da espécie e devido ao comportamento exploratório, característico em filhotes e jovens, que leva à ingestão de materiais não alimentícios [13].

Diferentes sinais clínicos são observados na intoxicação por *C. revoluta* em cães, os quais usualmente envolvem sinais digestórios, sinais relacionados à insuficiência hepática (hemorragia, edemas e icterícia) e, menos frequentemente, sinais neurológicos. Semelhante ao observado no presente relato, comumente identifica-se em cães vômito (63 a 92% dos casos), diarreia (50%), sangramento gastrointestinal (14%), anorexia (38 a 42%), prostração (29%) e ascite (14%) [4,8].

Nos casos de toxicose por *Cycas* sp., o fígado é o principal órgão acometido em cães [16]. Lesões crônicas podem se desenvolver após 53 dias da ingestão da planta, se o animal sobreviver à fase aguda da doença [4,7]. Essas lesões tendem a ser difusas e extensas [7], e o óbito pode ocorrer de 8 a 12 semanas após a exposição [10]. Em um estudo com 14 cães, 2 apresentaram cronicamente sequelas da ingestão de *C.*



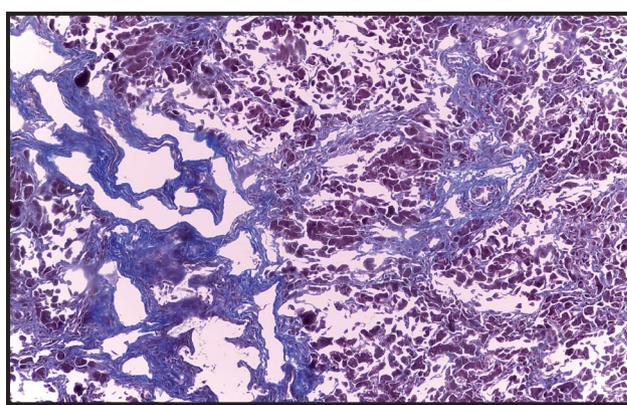
**Figura 1.** Acentuada ascite de coloração vermelha em canino com cirrose por *Cycas revoluta*.



**Figura 2.** Fígado amarelado e com superfície irregular devido a cirrose pela ingestão de *Cycas revoluta*.



**Figura 3.** Canino intoxicado por *Cycas revoluta* com cirrose e desvios portossistêmicos adquiridos em vasos mesentéricos.



**Figura 4.** Corte histológico de fígado com deposição moderada de tecido conjuntivo fibroso (azul) em canino com cirrose por *Cycas revoluta*. [Tricrômico de Masson; obj.40].

*revoluta*, sendo que em 1 deles o óbito ocorreu anos após o quadro de hepatopatia aguda pela ingestão da planta devido a colangio-hepatite crônica [4].

Na cirrose, a anemia pode se desenvolver a partir de 3 fatores: pelo processo crônico da doença, pela deficiência na síntese de eritropoetina no fígado e/ou pela hemorragia gastrointestinal crônica [11]. Em um estudo retrospectivo, a anemia esteve presente em 84,6% dos casos de cirrose avaliados em cães [14]. Leucocitose por neutrofilia também pode ser observada na cirrose devido à resposta inflamatória decorrente da hepatite crônica [6].

A identificação da elevação sérica de enzimas indicativas de lesão hepática, a hipoalbuminemia e a trombocitopenia são fundamentais para a avaliação do paciente e comumente são observadas. Em um estudo clínico que avaliou 14 cães intoxicados por *Cycas* sp., identificou-se que todos apresentaram trombocitopenia, porém cães que vieram à óbito mais rapidamente tenderam a apresentar uma trombocitopenia mais acentuada em relação aos que sobreviveram por mais tempo, como resultado do consumo e desenvolvimento de CID [4]. A hipoalbuminemia ocorre pela insuficiência hepática, como resultado da perda de hepatócitos, levando à redução da produção de proteína e consequente formação de edema. Além disso, a perda de sangue gastrointestinal e elevação da pressão hidrostática devido ao desenvolvimento da cirrose intensificaram a formação de edema. Também a visualização de hemorragia e icterícia são indicativos de insuficiência hepática.

O tratamento nos casos de intoxicação por *C. revoluta* deve ser de suporte e sintomático, uma vez que não há antídoto disponível. Assim, indicam-se principalmente o uso de fluidoterapia, antieméticos e protetores gástricos. Vitamina K também pode ser administrada quando há coagulopatia decorrente de colestase. Ainda, quando a ingestão é recente, recomenda-se a descontaminação através da indução da êmese, administração de adsorventes, lavagem gástrica ou enema [8]. O monitoramento da função hepática também é fundamental, bem como o tratamento direcionado para os sinais clínicos causados pela insuficiência hepática [12].

As lesões histológicas hepáticas descritas em casos de *C. revoluta* caracterizam-se como aguda,

subaguda ou crônica. A aguda é caracterizada pela necrose de coagulação centrolobular, hemorragia, congestão e infiltrado inflamatório neutrofílico. Na subaguda, que se apresenta em torno de 20 dias do consumo, visualiza-se necrose de coagulação centrolobular, degeneração e regeneração hepatocelulares. Já na forma crônica as lesões parecem ser mais extensas e difusas, com ocorrência de fibrose, proliferação de ductos biliares e severa perda de hepatócitos. semelhante ao caso descrito. Ainda, nesse estágio o cão pode apresentar desvio portossistêmico adquirido [8].

Apesar da idade do animal, é provável que a presença de desvio portossistêmico esteja relacionada com a hipertensão portal persistente decorrente da cirrose hepática, verificado pela morfologia da vasculatura mesentérica. Desvios portossistêmicos congênitos diferem daqueles de origem adquirida pela formação de apenas um ou dois canais vasculares anormais [1], além disso, o fígado encontra-se hipoplásico, de superfície lisa, com cor e textura normais [5]. Histologicamente, observam-se hepatócitos pequenos, espaçamento irregular das tríades portais, veias portais colapsadas ou inaparentes, arteríolas hepáticas proeminentes, múltiplas e tortuosas [5].

A obtenção da informação quanto à presença e ingestão da planta no ambiente de criação do animal foram fundamentais para o diagnóstico. A utilização de exames bioquímicos, associada aos achados clínicos-patológicos auxiliaram na definição de uma insuficiência hepática por cirrose após o consumo agudo de *Cycas revoluta*.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários. Louveira, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Hypofarma Instituto de Hypodermia e Farmácia. Ribeirão das Neves, MG, Brazil.

<sup>3</sup>União Química Farmacêutica Nacional. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos. Itapira, SP, Brazil.

<sup>5</sup>Laboratório Teuto Brasileiro. Anápolis, GO, Brazil.

<sup>6</sup>Hipolabor Farmacêutica. Sabará, MG, Brazil.

<sup>7</sup>Virbac do Brasil Indústria e Comércio. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>8</sup>Iberoquímica Magistral. Jundiaí, SP, Brazil.

<sup>9</sup>Eurofarma Laboratórios. Itapevi, SP, Brazil.

<sup>10</sup>Ourofino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

<sup>11</sup>Agener União Química. São Paulo, SP, Brazil.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Barros C.S.L. 2016.** Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. In: Santos R.L. & Alessi A.C. (Eds). *Patologia Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.181-265.
- 2 **Botha C.J. & Penrith M.L. 2009.** Potential plant poisonings in dogs and cats in southern Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*. 80(2): 63-74.
- 3 **Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. 2018.** Relatório Anual 2018: Dados de Atendimento. Porto Alegre. 69p. [Fonte: <<https://drive.google.com/file/d/1fpBaEP-fR9MPzRrfnTvZNVbjijFcUeOk/view>>].
- 4 **Clarke C. & Burney D. 2017.** Cycad palm toxicosis in 14 dogs from Texas. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 53(3): 159-166.
- 5 **Cullen J.M. & Stalker M.J. 2016.** Liver and Biliary Sistem. In: Jubb K.V.F., Kennedy P. C. & Palmer N.C. (Eds). *Pathology of Domestic Animals*. 6th edn. St. Louis: Elsevier, pp.258-352.
- 6 **Elhiblu M.A., Dua K., Mohindroo S.K., Mahajan S.K., Sood N.K. & Dhaliwal P.S. 2015.** Clinico-hemato-biochemical profile of dogs with liver cirrhosis. *Veterinary World*. 8(4): 487-491.
- 7 **Fatourechi L., DelGiudice L.A. & Sookhoo N. 2013.** Sago palm toxicosis in dogs. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*. April. [Fonte: <[https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/7ae32c80a05c11e28da9005056ad4736/file/PV0413\\_Fatourechi\\_CE.pdf](https://s3.amazonaws.com/assets.prod.vetlearn.com/7ae32c80a05c11e28da9005056ad4736/file/PV0413_Fatourechi_CE.pdf)>].
- 8 **Ferguson D., Crowe M., McLughlin L. & Gaschen F. 2011.** Survival and prognostic indicators for cycad intoxication in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25(4): 831-837.
- 9 **Gaspari R. 2013.** Intoxicação por *Cycas revoluta* como causa de hepatopatia crônica em cães. 30f. Santa Maria, RS. Monografia de Especialização (Especialista em Clínica de Pequenos Animais) - Programa de Residência Profissional em área da Saúde - Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria.
- 10 **Hovda L.R., Brutlag A.G., Poppenga R.H. & Peterson K.L. 2016.** Sago palm (cycads). In: *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Toxicology*. 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., pp.804-881.
- 11 **Leveille-Webster C.R. 2004.** Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.1348-1364.
- 12 **Milewski L.M. & Khan S.A. 2006.** An overview of potentially life-threatening poisonous plants in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 16(1): 25-33.
- 13 **Peruca J. 2012.** Comportamento compulsivo em cães. 37f. Porto Alegre, RS. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 14 **Silva M.C., Figuera R.A., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2007.** Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 27(11): 471-480.
- 15 **Watson P.J. 2015.** Doenças hepatobiliares no cão. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.559-587.
- 16 **Yoo J.H., Kim H.T., Park C., Kang B.T., Jung D.I., Woo E.J. & Park H.M. 2007.** Cycad *revoluta* toxicosis in a dog. *Korean Journal of Veterinary Research*. 47(2): 209-212.