

Tmavé škvrny v zornom poli: očné melanocytové nádory uvey u psov a mačiek

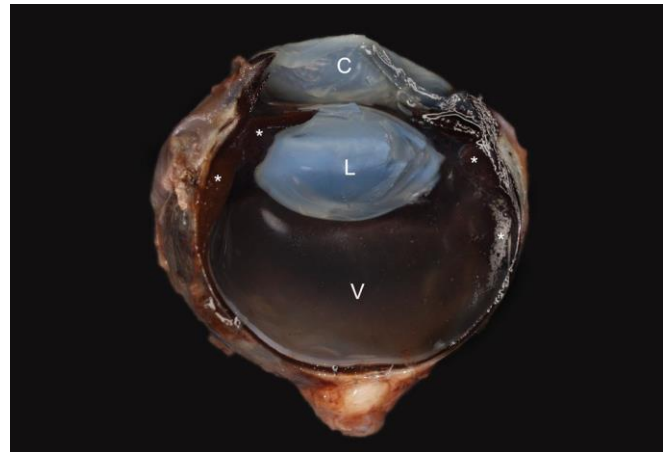
V porovnaní s nádormi v iných orgánových systémoch sú intraokulárne neoplázie u psov a mačiek relatívne zriedkavé. Primárne nádory sú častejšie ako metastatické ochorenia.

Klinická diagnostika vnútroočných nádorov je často náročná. Na rozdiel od kožných nádorov sú nádory v oku často zvonku ťažko rozpoznateľné. Vnútroočné masy môžu tiež spôsobiť rôzne klinické príznaky v závislosti od postihnutých štruktúr v oku, čo ďalej komplikuje diagnostiku. V dôsledku toho môžu mať aj veľmi malé alebo benígne nádory dramatický vplyv na funkciu očí. Strata alebo zhoršenie zraku, poškodenie tkaniva a rozvoj sekundárneho glaukómu sú typickými klinickými príznakmi, ktoré nútia majiteľov domácich zvierat vyhľadať veterinárnu pomoc. Aj keď nádory majú rôzne následky v závislosti od ich anatomického umiestnenia v oku, sú očné novotvary častým dôvodom enukleácie.

Podľa literatúry sú melanocytové nádory najčastejšími primárnymi vnútroočnými neopláziami u psov aj mačiek. Podľa klasifikácie WHO sa delia do dvoch skupín: benígne nádory sa nazývajú melanocytoémy, zatiaľ čo malígne varianty sa nazývajú melanómy.

V oku sa predná uvea považuje za najčastejšie miesto vzniku intraokulárnych melanocytočných nádorov u zvierat (obr. 1). U psov je väčšina nádorov benígnych, zatiaľ čo u mačiek sú prevažne klasifikované ako malígne. Naproti tomu melanocytové neoplázie zadnej uvey sú u psov aj mačiek zriedkavé a v tejto lokalizácii sú zvyčajne benígne.

Špeciálne charakteristiky dvoch najbežnejších entít u psov a mačiek sú podrobnejšie rozobraté nižšie.



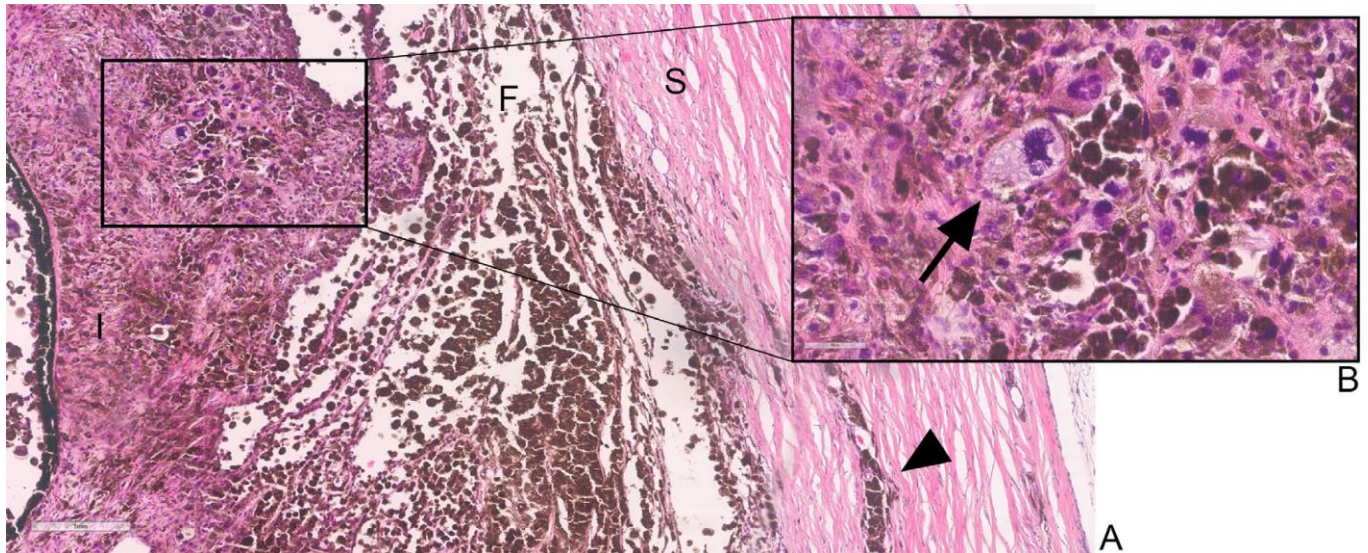
Obr.1: Makroskopický obraz melanocytómu prednej uvey u psa (*) s posunutím uvey, prierez; C = rohovka, L = šošovka, V = sklovce.

Zdroj obrázka: Laboklin

Difúzny melanóm dúhovky mačiek (FDIM)

Melanocytové nádory predstavujú 67 % všetkých primárnych očných nádorov u mačiek. Difúzny melanóm dúhovky u mačiek je zďaleka najčastejším očným melanocytárnym nádorom. Limbálne melanómy a atypické melanómy sú podstatne menej často diagnostikované varianty. FDIM sa môže vyskytnúť u mačiek v akomkoľvek veku, pričom priemerný vek je 9,4 roka. Nie je známa žiadna plemenná alebo pohlavná predispozícia. Ide o malígne ochorenie s veľmi variabilným klinickým obrazom, čo v niektorých prípadoch sťažuje diagnostiku - najmä v počiatočných štádiách ochorenia. Lézie často začínajú ako jednotlivé alebo multipné malé, pigmentované bodky na dúhovke, ktoré sa makroskopicky javia ako ploché, čierne škvrny. Tieto škvrny sa nazývajú melanóza dúhovky a považujú sa za benígne predstupne FDIM.

Priebeh ochorenia je veľmi variabilný, a preto nepredvídateľný.



Obr. 2 A: Difúzny melanóm dúhovky u mačiek, oblasť komorového uhla (F). Dúhovka (I) je rozšírená početnými slabó diferencovanými, stredne pigmentovanými melanocytovými nádorovými bunkami. Invazívny rast (hrot šípky) do skléry (S). HE farbenie, zväčšenie 8x. Mierka: 1 mm. **B:** Výrez, šípka: atypická mitotická figúra. Okolité bunky vykazujú miernu bunkovú a jadrovú atypiu. HE farbenie, zväčšenie 20x. Mierka: 80 µm

Zdroj obrázka: Laboklin

Lézie môžu zostať nezmenené celé mesiace alebo dokonca roky, zatiaľ čo v niektorých prípadoch dochádza k rýchlej progresii s lokálne invazívnym rastom a metastázami v krátkom čase. To ďalej komplikuje klinický manažment.

Klinicky nemožno rozlíšiť melanózu dúhovky a skoré štádiá FDIM. Prechod od melanózy dúhovky k malígnemu FDIM možno určiť len histologickým vyšetrením. Pri melanóze dúhovky sú melanocyty obmedzené výlučne na vonkajšie vrstvy povrchu dúhovky. Keď sa atypické melanocyty rozšíria do strómy dúhovky, lézie progredujú do FDIM. V tomto štádiu klinické príznaky zahŕňajú zhrubnutie dúhovky, zmeny tvaru zrenice (dyskória) a zníženie pohyblivosť zrenice.

Ochorenie môže postupovať pomaly alebo rýchlo. V súčasnosti neexistuje spoľahlivá metóda na predpovedanie rýchlosti progresie, pretože faktory, ktoré urýchľujú progresiu ochorenia, nie sú známe. Pri pomalej progresii medzi skoré príznaky patrí zvýšenie počtu alebo veľkosti čiernych škvŕn v dúhovke. Povrch dúhovky sa potom javí ako nepravidelný a už nie hladký. S progresiou ochorenia dochádza k lokálne invazívnemu rastu do okolitého tkaniva (obrázky 2A a B). Nádorové masy sa môžu v rôznej miere rozšíriť do dúhovky, komorového uhla a ciliárneho telesa, v niektorých prípadoch je postihnutá celá

očná guľa a okolité tkanivo. Ak v komorovom uhle dôjde k obštrukcii odtoku, drenáž komorovej vody prestane fungovať a vyvinie sa sekundárny glaukóm.

V pokročilých prípadoch sa môžu vyskytnúť metastázy. Zatiaľ čo intraokulárne metastázy pravdepodobne vznikajú exfoliáciou nádorových buniek do komorového moku, najpravdepodobnejšou cestou extraokulárných metastáz je hematogénne šírenie cez sklerálny venózný plexus – a preto je invázia nádorových buniek do plexu dôležitým prognostickým faktorom. Metastázy sa najčastejšie opisujú v brušných orgánoch, najmä v pečeni. Môžu však byť postihnuté aj slezina, lymfatické uzliny, kosti a pľúca.

Dát o metastatickom potenciáli je málo. Metastázy sú popisované v 19 až 63 %. Tieto štúdie sa však často týkajú malého počtu prípadov alebo zahŕňajú pomerne veľký počet pokročilých prípadov. Keďže výskyt metastatického ochorenia môže byť v dôsledku toho falošne nadhodnotený, takéto výsledky sa musia interpretovať opatrne. Aj keď medzi diagnostikovaním FDIM a úhynom v dôsledku metastáz môže uplynúť niekoľko rokov, prognóza ochorenia by sa mala hodnotiť ako opatrná.

Negatívne prognostické ukazovatele výskytu metastáz pri FDIM:

- Počet mitóz > 7/HPF (high power field)
- Invázia sklerálneho venózneho plexu, cievovky a okolitého spojivového tkaniva
- Intratumorálna nekróza
- Sekundárny glaukóm

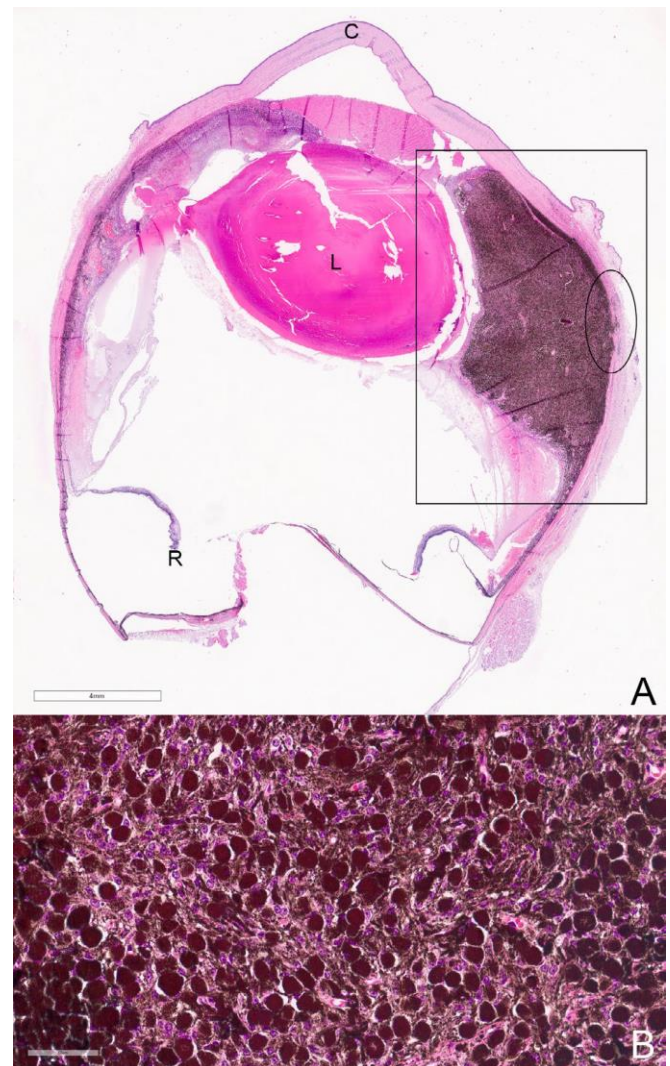
V súčasnosti je jedinou možnosťou liečby enukleácia. Adjuvantná liečba metastatického ochorenia FDIM, ktorá sa používa pri melanóme psov, nie je k dispozícii. Diagnóza melanózy dúhovky by sa mala interpretovať opatrne, pretože tieto lézie môžu pomerne rýchlo progredovať a stať sa malígnymi. Preto sa odporúčajú pravidelné a dôkladné klinické kontrolné vyšetrenia.

Melanocytové nádory prednej uvey psov

Melanocytové nádory prednej uvey sú najčastejšími primárnymi vnútroočnými nádormi u psov. Zvyčajne postihujú psy stredného a vyššieho veku, ale môžu sa vyskytnúť v akomkoľvek veku. Plemenná alebo pohlavná predispozícia nie je známa. Uveálne melanocytové novotvary u psov sa všeobecne klasifikujú ako benígne, na rozdiel od difúzneho melanómu dúhovky u mačiek. Napriek ich všeobecne benígnemu biologickému správaniu sa aj tu bežne používa termín „melanóm“. V súlade s klasifikáciou WHO by sa však benígne varianty mali správne nazývať melanocytóm a malígne melanóm.

Klinický obraz uveálnych melanocytových nádorov u psov je veľmi variabilný, často postihuje dúhovku, ciliárne teleso alebo oboje. Choroidea je postihnutá zriedkavo. Lokálne rozšírenie nádoru často vedie k vzniku glaukómu, podobne ako u mačiek. Benígny melanocytóm prednej uvey u psov vykazuje relatívne jednotný obraz bez ohľadu na presnú vnútroočnú lokalizáciu vzniku nádoru. Tieto nádory sú zvyčajne vysoko pigmentované a pozostávajú z vretenovitých až polygonálnych buniek s minimálnymi bunkovými a jadrovými atypiami (obr. 3B). Mitotické figúry sú zriedkavé alebo sa nevyskytujú. Mnohé uveálne melanocytómy u

psov sa šíria pozdĺž korneosklerálnej trámčiny a rastú do strómy rohovky. Okrem toho tieto nádory často napádajú aj skléru a extrasklerálne tkanivo (obr. 3A).



Obr. 3 A: Oko, prehľad. Melanocytóm prednej uvey u psa s posunutím normálnej štruktúry dúhovky (štvorec) a mierne invazívnym rastom do susednej skléry (elipsa). L = šošovka, C = rohovka, R = sietnica. HE farbenie, 0,6x zväčšenie. Mierka: 4 mm. **B:** Detailný rez nádorovou hmotou. Dobre diferencované neoplastické melanocyty, vysoko pigmentované, polygonálneho tvaru. 40x zväčšenie, HE farbenie. Mierka: 60 µm.

Zdroj obrázka: Laboklin

Napríklad uveálne melanocytómy prednej uvey u psov, hoci sú klasifikované ako benígne, pravidelne vykazujú lokálne invazívny rast. Ten sa často u iných nádorov považuje za znak malignity. Hlásenia o metastázach melanocyto- vých nádorov prednej uvey u psov sa však vyskytujú len v malom percente prípadov, takže lokálne invazívny rast nie je spoľahlivým kritériom

pre malignitu a pre rozlíšenie medzi benígnym a malígnym správaním.

Naopak, počet mitóz je dôležitejším faktorom pri určovaní dignity, pretože metastázy sa vyskytujú najmä v prípadoch s vysokým počtom mitóz ($> 4/10$ HPF, high power fields). Okrem počtu mitóz však v súčasnosti nie sú známe žiadne iné histologické kritériá, ktoré by mohli predpovedať malígne biologické správanie. Vo všeobecnosti sú bunkové a jadrové atypie výrazné pri zriedkavých malígnych variantoch (melanómoch) a nádory sú často len veľmi jemne pigmentované alebo sú úplne nepigmentované, čo následne komplikuje diagnostiku. V takýchto prípadoch môže byť imunohistologické vyšetrenie užitočné na potvrdenie melanocytového pôvodu nádorových buniek.

Záver

Pri uveálnych melanocytových nádoroch psov aj mačiek je rozlíšenie benígnych foriem/predstupňov od malígnych uveálnych nádorov výlučne na základe klinických znakov ťažké (tabuľka 1). Mačky s hyperpigmentáciou dúhovky by mali podstúpiť kompletné všeobecné klinické a špecifické oftalmologické vyšetrenie. Na rozlíšenie medzi melanózou dúhovky a skorými štádiami difúzneho melanómu dúhovky u mačiek je potrebné histologické vyšetrenie. Na posúdenie rozsahu invazívnosti a prítomnosti metastáz sa odporúčajú ďalšie zobrazovacie vyšetrenia, ako je ultrazvuk, CT alebo MRI, najmä preto, že riziko metastáz je vyššie pri difúznom melanóme dúhovky u mačiek ako pri melanocytoze prednej uvey psov. Psy s melanocytovými nádormi prednej uvey majú priaznivú prognózu z hľadiska dĺžky života v benígnych prípadoch (melanocytomy), hoci sa často odporúča enukleácia.

V zriedkavých prípadoch nádory vykazujú počet mitóz $> 4/10$ HPF, čo vedie ku klasifikácii ako melanóm. Melanómy majú opatrnú prognózu, pretože je pravdepodobnejšie malígne správanie v podobe rýchlejšej progresie a metastázovania.

Je potrebný ďalší výskum na lepšie pochopenie faktorov a mechanizmov, ktoré ovplyvňujú progresiu difúzneho melanómu dúhovky u mačiek, a na presné predpovedanie rizika metastázovania melanocytových nádorov prednej uvey u psov.

Tab. 1: Prehľad klinických charakteristík difúzneho melanómu dúhovky mačiek a melanocytómu prednej uvey psov

	Difúzny melanóm dúhovky mačiek	Melanocytóm prednej uvey psov
Dignita	malígný	benígný (väčšinou)
Lokálne invazívny rast	áno, znak malignity	áno, ale nie je spoľahlivým kritériom malignity
Potenciál pre metastázovanie	áno	nie
Progresia ochorenia	veľmi variabilná	pomalá
Prognóza	opatrná	po enukleácii dobrá

Naše vyšetrenia neoplázií

- Histopatológia
- Histopatológia rozšírená
- Cytológia
- Imunohistológia
- A mnohé ďalšie

Cynthia de Vries, DVM, Dipl. ECVP & Dr. Christina Stadler, Fachtierärztin für Pathologie

Ďalšia literatúra

Dubielzig RR, Ketring KL, McLellan GJ, Albert DM. The uvea. In: Veterinary ocular pathology: a comparative review. St. Louis: SaundersElsevier; 2010. p. 245–322.

Kayes D, Blacklock B. Feline Uveal Melanoma Review: Our Current Understanding and Recent Research Advances. Vet Sci. 2022 Jan 26;9(2):46. doi: 10.3390/vetsci9020046. PMID: 35202299; PMCID: PMC8877522.

Labelle AL, Labelle P. Canine ocular neoplasia: a review. Vet Ophthalmol. 2013 Jul;16 Suppl 1:3-14. doi: 10.1111/vop.12062. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23751133.

Moreira MVL, Langohr IM, Campos MRA, Ferreira E, Carvalho B, Blume GR, Montiani-Ferreira F, Ecco R. Canine and feline uveal melanocytic tumours: Histologic and immunohistochemical characteristics of 32 cases. Vet Med Sci. 2022 May;8(3):1036-1048. doi: 10.1002/vms3.752. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122675; PMCID: PMC9122463.

Wang AL, Kern T. Melanocytic Ophthalmic Neoplasms of the Domestic Veterinary Species: A Review. Top Companion Anim Med. 2015 Dec;30(4):148-57. doi: 10.1053/j.tcam.2015.06.001. Epub 2015 Jun 6. PMID: 27154598.