



MVDr. Lucie Míková,
posuzovatelka
dědičných
očních vad

Amelanotický melanom třetího víčka u drsnosrstého standardního jezevčíka

L. MÍKOVÁ,¹ F. ČADA,² J. HUMPOVÁ²

¹Veterinární klinika Vltava

²Vedilab analytika

SOUHRN

Míková L., Čada F., Humpová J. **Amelanotický melanom třetího víčka u drsnosrstého standardního jezevčíka.** Veterinářství 2018;68(1):

Melanomy patří mezi vzácné nádory spojivky a třetího víčka s vysokou pravděpodobností metastáz do okolní tkáně, mízních uzlin a plic. Diagnózu stanovíme na základě cytologie a histopatologie. Nejeftektivnější léčbou je chirurgická excize třetího víčka. Při výskytu metastáz je prognóza nepříznivá. Jezevčík drsnosrstý standardní, stáří osm let, pohlaví samec byl vyšetřen z důvodu trvajících čtrnáctidenního otoku třetího víčka pravého oka. Po 12denní lokální aplikaci kortikoidů a antibiotik bylo přistoupeno k excizi třetího víčka a následnému histopatologickému vyšetření. Histopatologicky byl potvrzen maligní amelanotický melanom třetího víčka. Po třech měsících se objevila první recidiva do palpebrální spojivky a po dvou měsících další, proto bylo přistoupeno k enukleaci. Za devět měsíců od prvního objevení novotvaru se objevil hematom v oblasti lopatky a při kontrolním RTG byly zjištěny metastázy na plicích. Z důvodu metastáz bylo přistoupeno k eutanazii.

SUMMARY

Míková L., Čada F., Humpová J. **Amelanotic melanoma of the third eye in a Wire-haired Dachshund.** Veterinářství 2018;68(1):

Melanomas belong among rare tumors of the conjunctiva and the third eyelid with high probability of metastases into surrounding tissue, lymph nodes, and lungs. Diagnosis is established on the base of cytology and histology. Surgical excision of the third eyelid is the most effective way of treatment. When metastases occur, the prognosis is unfavorable. Eight-year-old Wire-haired Dachshund, male was examined after 14 days of swelling of the third eyelid (right eye). After 12 days of local application of corticoids and antibiotics, the excision of the third eyelid was performed. Histo-pathological examination proved malignant amelanotic melanoma of the third eyelid. The first relapse into palpebral conjunctiva appeared after three months, and two months later another one, the enucleation was performed. After nine months when the first neoplasm appeared, haematoma emerged in the shoulder blade scapula, and controlled X-rays proved other metastases in lungs. Due to these metastases, the patient was euthanised.

Úvod

V oftalmologii se setkáme s mnoha druhy tumorů. Na třetím víčku a spojivce diagnostikujeme adenomy, adenokarcinomy, karcinomy skvamózních buněk (SCC), hemangiomy, hemangiosarkomy, lymfomy (maligní lymfom), maligní melanomy, histiocytomy, nodulární granulomatózní episcleritis, konjunktivální cysty a mastocytomy.^{1,2,3,4} Melanomy třetího víčka jsou vzácné, jejich původem je velmi často spojivka třetího víčka, palpebrální a bulbární.¹ Melanom je maligní

neoplazie pocházející z melanocytů. Benigní neoplazie se označuje jako melanocytom. Melanocyty jsou dedritickými buňkami pocházejícími z neuroektodermu a neuroblastů. Nejvýznamnější vlastností melanocytových buněk je produkovat melanin. Maligní melanom může být histologicky vysoce melanotický nebo vysoce anaplastický amelanotického typu. Anaplastické melanocyty mohou být velké s bohatou cytoplazmou s jedním nebo více jádry a mají tendence vytvářet hnízda.¹¹ Melanomy mají velmi variabilní

morfologii a mnohdy se setkáváme s různými buněčnými typy i v rámci jednoho tumoru (vřetenobuněčné, epitelooidní, kulatobuněčné, aj.).⁵ Melanogenní tumory se nejčastěji vyskytují v dutině ústní, na drápkovém lůžku a očích. U okulárních melanomů je velmi důležitá lokalizace, diferenciace, mitotický index, invaze do okolní tkáně, postižení mízních uzlin a vzdálené metastázy. Tumory, které vznikly na osrstěné kůži jsou zpravidla benigní, na rozdíl od tumorů vzniklých na mukokutánních spojení (výjimka je oční víčko) a drápkových lůžkách, ty jsou ve většině případů maligní. Plemenná predispozice existuje u dobrmana, malého knírače a toy pudla.⁶ Histochemické a imunohistochemické metody se také mohou použít pro určení doby přežívání, ale histologie a mitotický index jsou přednější.

Melanomy spojivky třetího víčka patří mezi vzácné a mohou metastazovat do mízních uzlin a plic. Plemenná predispozice byla nalezena u výmarského ohaře.¹ Výskyt novotvarů je doprovázen hyperemií spojivky, edémem spojivky, mohou připomínat prolaps žlázy třetího víčka (cherry eye). Může se objevit epifora, mukopurulentní výtok. V počáteční fázi melanom vypadá jako nudulus na bulbární straně spojivky, v pokročilé fázi nebo při metastázách do okolní spojivky se jeví jako hroznovitý útvar prominující z bulbu.⁷ Pokud dochází k dráždění rohovky, setkáváme se s ulcerací a neovaskularizací. Diagnóza se stanoví na základě cytologie a histologie. Léčba spočívá v chirurgické excizi celého třetího víčka i s rizikem výskytu syndromu suchého oka. Kvalitní excize je dosažena při použití laseru.³ Kryoterapie je vhodná v případech, kdy po chirurgické excizi zasahuje melanom i do okolní tkáně. Při kryochirurgii dochází k ochlazení tkáně na teplotu nižší než -25 stupňů a postupným rozmrazováním docílíme její nekrotizace. Pokud se u pacientů s prokázaným melanomem provede okamžitá lymfadenektomie, výrazně se zvyšuje délka přežívání. Lokálně lze aplikovat kapky s mitomycinem C, 5-fluorouracilem nebo Interferonem alfa-2B. Možná je i radioterapie, tam je však riziko keratopatie, dermatitidy, uveitidy a retinopatie. Při léčbě limbálního melanomu byla úspěšně použita radioterapie Stronciem-90beta /Sr-beta/ po předchozí lamerální keratektomii. Tato metoda je vhodná pro povrchové struktury oka, proto by našla uplatnění i při terapii konjunktiválního melanomu, po následné excizi třetího víčka.⁷ V humánní medicíně se používá k léčbě kožních novotvarů 5% imichimod v podobě lokální masti, byl úspěšně použit i u zvířat. Aplikuje se 3–4x denně po dobu několika měsíců, v kombinaci s kryoterapií a lokální aplikací interferonu alfa-2B.⁸ Imunoterapie patří mezi moderní metodu léčby melanomu. Psí klinická proteinovotyrozinázová terapeutická vakcína je dostupná od roku 2007 (Merial melanom vakcína pro psy, Oncept®). Zatím se používá u léčby orální formy melanomu a zjistilo se, že není stejně účinná u všech druhů melanomu.⁴

U 55 % případů melanomu dochází k lokálním metastázám, u 17 % metastazuje melanom do mízních uzlin a plic.⁵ V případě metastáz je prognóza nepříznivá.

Popis případu

Anamnéza

Pes, jezevčík drsnosrstý standardní, samec, stáří 8 let, váha 12 kg. Před 14 dny byl na naháňce a pravděpodobně došlo k úrazu oka ve vnitřním koutku pravého oka. Pes nejeví příznaky onemocnění. Před rokem byla diagnostikována sonograficky závažná mitrální insuficience, pacient je v medikaci ACE inhibitory.

Klinické vyšetření

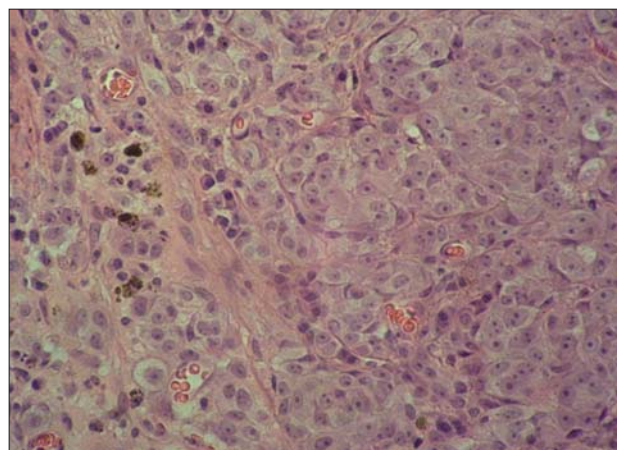
Trias v normě. Při auskultaci byl zjištěn výrazný srdeční šelest, plíce byly bez nálezu. Lymfatické uzliny bez patologie.

Oftalmologické vyšetření

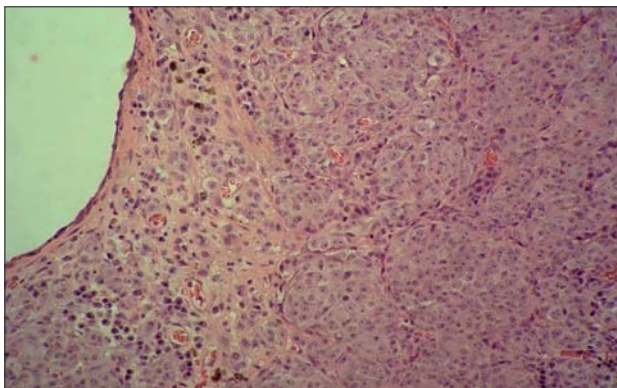
Vyšetření bylo provedeno šterbinovou lampou (Kowa SL-15), nepřímým oftalmoskopem (Heine Omega 2C) a Tonovetem.

Pupilární reflex přímý i nepřímý, bilaterálně isokorie. Pravé oko (OD) seriózní mucinózní sekrece, třetí víčko protruze, edematózní a hyperemické. Levé oko (OS) bez nálezu. STT 1 OD 21, OS 19. Nitrooční tlak OD 18 mmHg, OS 19 mmHg. Fluorescein test bilaterálně barvení rohovky negativní. Při adspekci třetího víčka nenalezeno cizí těleso. Bilaterálně přední oční segment, čočka, sítnice bez abnormalit. Palpačně orbita, měkké tkáně v okolí oka bez nálezu.

Diferenciální diagnóza – zánětlivý, imunoproliferativní nebo nádorový proces. Pes byl medikován 3x denně lokálně kapkami s kortikoidy a antibiotiky. Pes byl přivezen na kontrolu za 12 dnů. Třetí víčko bylo edematózní, velikosti višně, byl patrný enophthalmus a purulentní sekrece. Bylo přistoupeno k chirurgické excizi třetího víčka. Předoperační vyšetření biochemické i hematologické bylo bez nálezu. V inhalační anestezii byla provedena rutinní excize celého třetího víčka a bylo zasláno na histopatologické vyšetření do laboratoře Vedilab s.r.o. Plzeň. V průběhu pooperační péče byla aplikována celková antibiotika a celková NSAID. Lokálně byla aplikována mast s kortikoidy.



Obr. 1 – Epitelooidní amelanotický melanom, barvení HE x 200. Mírná anisocytóza epitelooidních buněk s prominujícím jádrem, částečně lobulárně usprádaných. V ojedinělých jsou granula melaninu (MVDr. František Čada, Vedilab analytika s. r. o.)



Obr. 2 – Epiteloidní amelanotický melanom barvení HE x 400. Detail z předchozího obrázku (MVDr. František Čada, Vedilab analytika s. r. o.)



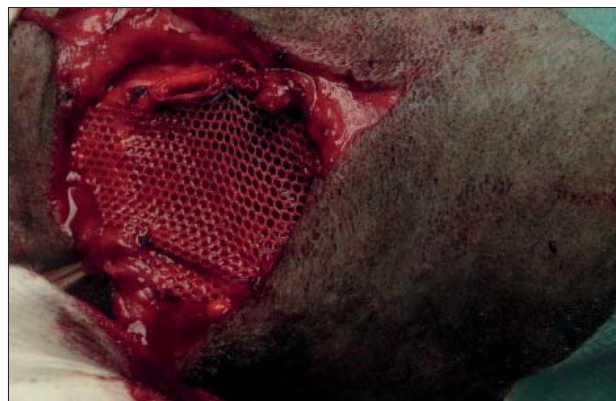
Obr. 3, 4 – První recidiva po třech měsících po excizi třetího víčka



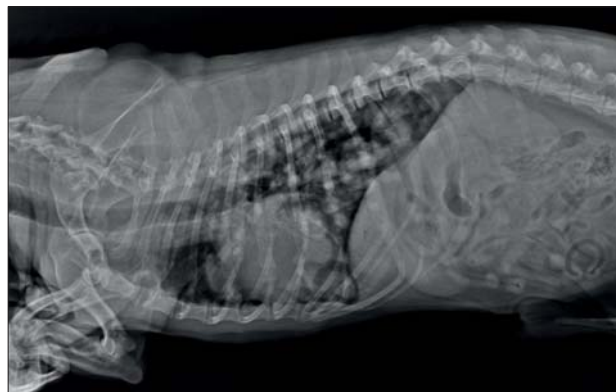
Obr. 5 – Druhá recidiva po dvou měsících po reoperaci, příprava na enukleaci



Obr. 6, 7 – Bulbus po enukleaci, melanom nezasahuje makroskopicky do bulbu, na levé straně výrazné zduření spojivky



Obr. 8 – Použití chirurgické sítěky po enukleaci



Obr. 9 – Po devíti měsících od objevení novotvaru RTG metastázy na plicích

Histologické vyšetření

Exulcerovaný epiteloidní amelanotický melanom infiltrující v řezech čepy do vazivové tkáně submukózy až k chrupavce. Jedná se o maligní tumor (obr. 1, 2).

Majitelům byla oznámena nepříznivá prognóza. Jelikož v histologických řezech zasahoval melanom do okrajů byly velmi pravděpodobné metastázy do okolní tkáně, mízních uzlin a plic. Oftalmologické kontroly, kontroly mízních uzlin a celkového zdravotního stavu byly prováděny každý měsíc. Po třech měsících se objevila další recidiva (obr. 3, 4). Chirurgickým zákrokem byl odstraněn jak recidivující novotvar, tak i velká část přilehlé palpebrální spojivky dolního víčka včetně orbitální tukové tkáně. Majitelé byli upozorněni na možnost enukleace při další recidivě. Klinicky pes nejevil příznaky onemocnění, palpačně byly mízní uzliny bez abnormalit.

Za dva měsíce se objevila opět recidiva (obr. 5) a bylo přistoupeno k enukleaci. Byla provedena v celkové inhalanční anestezii, byly odstraněny včetně bulbu veškeré měkké tkáně vyskytující se v orbitě. Makroskopicky nezasahoval melanom do bulbu, ale bylo znatelné výrazné zduření v oblasti spojivky (obr. 6, 7). Zduření bylo palpačně tužší konzistence. Orbita byla uzavřena chirurgickou sítkou (obr. 8).⁹ Pooperačně majitelé podávali celkově antibiotika a NSAID.

Za devět měsíců od prvního objevení novotvaru se objevil na pravé straně v podkoží, v oblasti lopatky, pod-

kožní otok velikosti dlaně. Pes byl opět na naháňce, majitelé nevyločili možnost poranění. Punktát byl sanquinózní. Při kontrole za týden, kdy podkožní otok byl stejné velikosti, se objevila u jezevčíka dušnost a intolerance zátěže. Na RTG snímku byl zjištěn v celém rozsahu plicního pole radiodenzní změny o velikosti 0,5–2 cm (obr. 9). Byly diagnostikovány metastázy na plicích a majitelé se rozhodli pro eutanazii.

Diskuse a závěr

Maligní melanom spojivky a třetího víčka patří mezi nejzávažnější neoplazie v oftalmologii psů. O vysokém stupni malignity svědčí metastázy do okolní tkáně, do mízních uzlin a plic. Pro diagnostiku je zásadní cytologie a histologie. Metodou volby je chirurgická excize třetího víčka, kryoterapie, radioterapie nebo lokální terapie interferonem alfa-2B, fluorouracilu nebo 5% imichimodu.⁸ Použití laseru pro excizi je velmi efektivní. Při léčbě limbálního melanomu byla úspěšně použita radioterapie Stronciem-90beta (Sr-beta) po předchozí lamerální keratektomii. Tato metoda je vhodná pro povrchové struktury oka, proto by našla uplatnění i při terapii melanomu, po následné excizi třetího víčka.¹⁰ Pokud provedeme i včasnou lymfadenektomii přilehlých mízních uzlin, prodloužíme tím přežívání pacienta. Po chirurgické excizi dochází k lokálním metastázám u 55 % případů, v 17 %

případů dochází k metastázám do plic. Nejčastěji byly tumory třetího víčka zjištěny u kříženců (20 %), labrador retrívrů (7,5 %), amerických kokršpanělů (6,8 %), jezevčíků (6,8 %), beaglů (6 %) a zlatých retrívrů (6 %).⁶ Průměr přežívání u psů s maligními tumory je 670,7 dne, u koček je přežívání pouze 381,14 dne.^{6,11}

Literatura:

1. GELATT, K. N., GILGER, B. C., KERN, T. J. *Vet Ophthalmol* 5th ed. Wiley-Blackwell Publishing 2013:2264.
2. MATHES, R. L., NOBLE, S. J., ELLIS, A. E. Leiomyoma of the third eyelid in dog. *Vet Ophthalmol* 2016;19(4):347-354.
3. WILLCOCK, B., PEIFFER, R. Jr. Adenocarcinoma of gland of the third eyelid in seven dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988;15(193)12:1549-1550.
4. NISHIYA, A. T., MASSOCO, C. O., FELIZZOLA, C. R., PERLMANN, E., BATSCHINSKI, K., TEDARDI, M. V., et al. Comparative aspects of canine melanoma. *Vet Sci* 2016;19(1):pii: E7. doi: 10.3390/vetsci3010007.
5. WITHROW, S. J., VAIL, D. M. *Small Animal Clinical Oncology*, 4th ed., Saunders Elsevier 2007:57,61,126,127,277,278,686-688.
6. DEES, D. D., SCHOBERT, Ch. S., DUBIELZIG, R. R., STEIN, T. J. Third eyelid gland neoplasm of dogs and cats: retrospective histopathologic study of 145 cases. *Vet Ophthalmol* 2016;19(2):138-143.

7. SCHÄFFER, E. H., PFLEGHAAR, S., GORDON, S., KNÖDLSIEDER, M., SCHÄFFER, E. H., PFLEGHAAR, S. et al. Malignant nictitating membrane tumors in dogs and cats. *Tierarztl Prax* 1994;22(4):382-391.
8. BRATTON, E. M., KNUTSEN-LARSON, S., DURAIRAJ, V. D., GREGORY, D. G., MELLETTE, J. R. Combination topical therapy for conjunctival primary acquired melanosis with atypia and periocular lentigo maligna. *Cornea* 2015;34(1):90-93.
9. SLATTER, D. H. *Textbook of Small Animal Surgery*. W. B. Saunders Co Ltd, 2003:2522.
10. DONALDSON, D., SANSOM, J., ADAMS, V. Canine limbal melanoma: 30 cases (1992–2004). Part 2. Treatment with lamellar resection and adjunctive strontium-90β plesiotherapy – efficacy and morbidity. *Vet Ophthalmol* 2006;9(3):179-185.
11. SCHOBERT, C. S., LABELLE, P., DUBIELZIG, R. R. Feline conjunctival melanoma: histopathological characteristic and clinic outcome. *Vet Ophthalmol* 2010;13(1):43-46.

Adresa autorky:
MVDr. Míková Lucie
Veterinární klinika Vltava
Otavská 1453
370 11 České Budějovice
Lucie20000@seznam.cz