

FALLRAPPORT

Okulär melanos och dess konsekvenser hos en cairnterrier

Okulär melanos (OM) är en mycket långsam progressiv diffus okulär proliferation och infiltration av framför allt melanocytliknande celler, som företrädesvis drabbar hundrasen cairnterrier. Uveit och glaukom blir oftast följden av sjukdomstillståndet. Variation i ålder och sjukdomsprogress är stor. I denna fallrapport presenteras en cairnterrier med en grad 3 OM och utvecklad melanocytisk neoplasi i vänster öga (OS) och en grad 1 OM i höger öga (OD) (14), med uppföljning över en period på 20 månader.

Författare: Marie Jury, aspirant ögonl्यsarutbildningen, leg. vet., BVMS MRCVS E-post: marie@vasbyvet.se

Handledare: Kristina Narfström, leg. vet., PhD, DipECVO oftalmologi och professor emerita i vet. med. oftalmologi, Univ. of Missouri-Columbia, USA. E-post: NarfstromK@missouri.edu

En nio år gammal cairnterrier-tik remitterades till Väsby Djursjukhus med kraftig uveit i OS, samt en misstänkt svullnad och irregularitet av iris på samma öga. På grund av generell korneaödem och grumlig vätska i den främre delen av ögat hade den remitterande veterinären svårt att klart visualisera den främre ögonkammaren. Hunden remitterades till Väsby Djursjukhus med misstanken främre uveit.

Vid undersökning av hunden, utförd av ögonspecialist Kristina Narfström, noterades i vänster öga ett generellt utbrett, lindrigt korneaödem, vilket dock medgav inspektion av den främre ögonkammaren. Vid palpation runt vänster ögonbulb noterades måttlig smärta. Hunden kunde hålla ögat öppet. Måttlig djup ciliär kärlinjektion påvisades. Korneaendotelet från ventrala limbus täcktes till cirka 40 % av pigmenterad vävnad. Iris var ojämn, vulstig och frambuktande, vilket resulterade i en onormal pupill som var excentriskt placerad. Kraftig mios förelåg. Partiell bakre synechi kunde dessutom påvisas, framför allt temporalt om pupillen.



Figur 1 A: Höger öga. Normal pupillöppning och normal fundusreflex.

Främre kammaren var ytterst grund och det intraokulära trycket (IOP mätt med TonoVet) låg på 7 mm Hg.

Höger öga gav ett normalt intryck, förutom en viss ökad tjocklek av den nasala delen av iris, vilket också visade på en något ökad pigmentering (Fig. 1. A, B). Ingen ljusväg eller tecken på uveit kunde detekteras. IOP var 13 mm Hg. Normala reflexer och responser

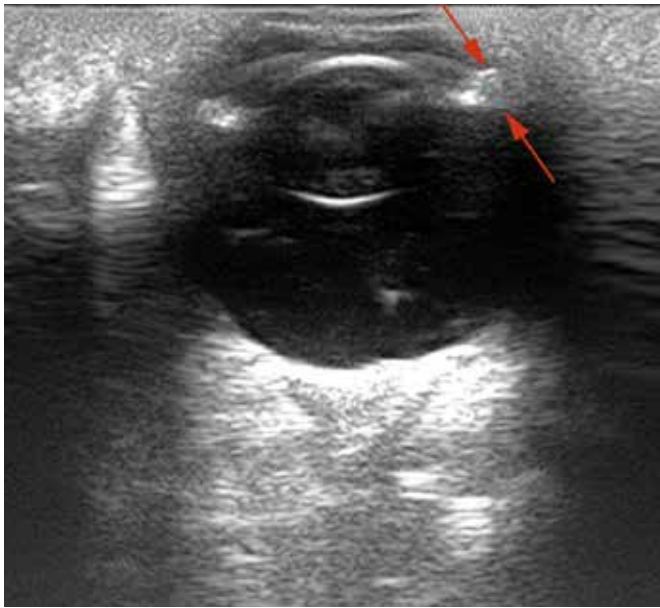


Figur 1 B: Vänster öga. Miotisk och onormalt placerad pupill och ingen påvisbar fundusreflex.

påvisades, förutom direkta och indirekta pupillarreflexer (PLRs), vilka båda var nedsatta.

Mydriatika (Tropikamid, Mydriacyl, Alcon Nordic A S, Köpenhamn, Danmark) gavs i båda ögonen (OU). Fundus och lins i OD såg normala ut. I vitreous förelåg asteroid hyalosis.

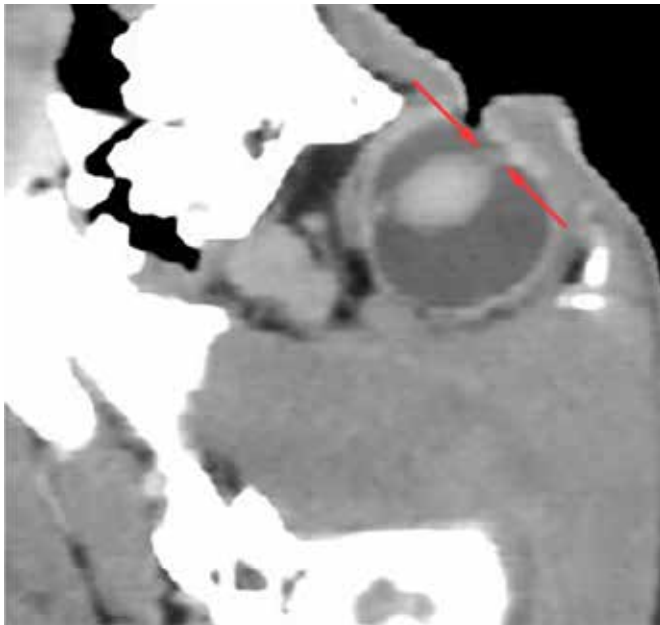
Hunden, som var något dämpad, kunde navigera runt i undersökningsrummet



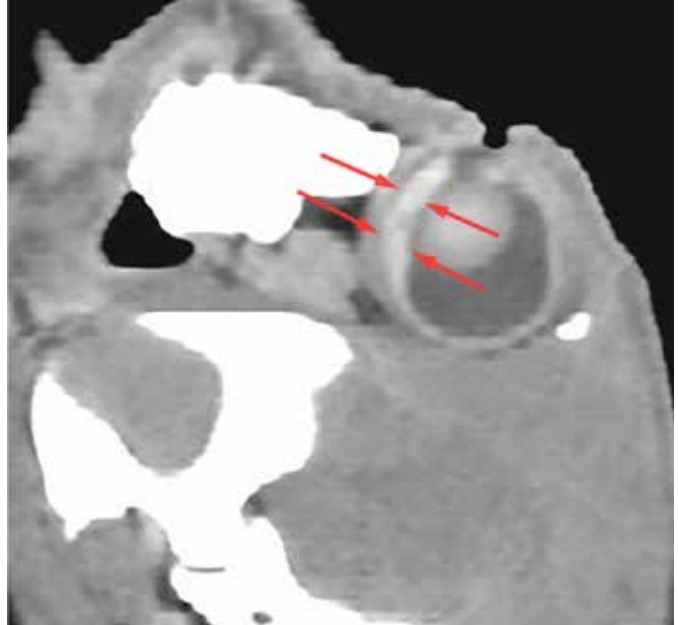
Figur 2A: Höger öga. Röda pilar visar den något förtjockade perifer delen av iris.



Figur 2B: Vänster öga. Röda pilar visar den kraftigt förtjockade perifer delen av iris samt tumörvävnad som täcker stora delar av den främre ögonkammaren.



Figur 3 A: Höger öga, sagittalt plan efter kontrastgiva. Röda pilar visar en viss förtjockning av perifer delen av iris.



Figur 3 B: Vänster öga, sagittalt plan efter kontrastgiva. Röda pilar visar ett måttligt kontrastupptag i den kraftigt förtjockade irisvävnaden och även tumörvävnad som täcker stora delar av den främre ögonkammaren.

utan problem. Bomullstusstest användes för att kontrollera synförmågan, (2) vilken syntes vara normal på OD men saknades på OS.

Lymfkörtlar var palpatoriskt normala och hade normal storlek. Auskultation av hjärta och lungor var utan anmärkning. Inget onormalt kunde hittas vid svalginspektion. En fullständig blodprofil togs inklusive tyroidea-profil. Samtliga resultat var inom normalgränserna. Inga sjukliga tecken kunde påvisas hos hunden i övrigt.

Ultraljud av ögonen genomfördes, vilket visade på en förtjockning av den perifer delen av iris (Fig. 2. A, B),

mycket kraftig i OS, vilket även kunnat påvisas vid den kliniska undersökningen. Ingen extraokulär spridning kunde observeras. Datortomografi-undersökning med och utan kontrast utfördes med patienten i bröstläge för att vidare utesluta extraokulär spridning av tumörvävnad eller andra förändringar runt ögonbulben.

I OS kunde ett medelupptag av kontrast ses i förtjockad vävnad i ögonbulbens rostroventrala del, med tvärt avslut omedelbart rostralt om linsen i nivå med limbus. Det fanns liknande men mindre uttalade förändringar i höger ögonbulb, med lindrig

förtjockning av iris (Fig. 3. A, B). Inga andra strukturella förändringar kunde påvisas i övriga delar av ögonen eller i omgivande vävnad.

Det vänstra ögat extirperades på grund av blindhet och smärta och skickades för patologianatomisk undersökning.

Hunden medicinerades postoperativt med NSAID (Meloxicam, oral suspension, 1,5mg/ml, Metacam för hund, Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S, Köpenhamn, Danmark), som gavs en gång dagligen i sex dagar. Höger öga lokalbehandlades med Diklofenak (Voltaren Ophtha, laboratoires

Théa, Clermont-Ferrand, Frankrike) ögondroppar (1 mg/ml, 5 ml), 1 droppe x 1 dagligen). (5), (17)

Vid återbesök fem månader senare visade yttre inspektion av OD att iris var något mera mörkmelerad än vid tidigare ögonundersökning. Pupillen var ej helt rund utan lindrigt oval och oregelbunden. Normalt IOP förelåg (14 mm Hg).

Gonioskopi utfördes på OD efter lokalanestesi med Oxibuprokain (Oxibuprokain Bausch & Lomb ögondroppar, Bausch & Lomb Nordic AB, Stockholm, Sverige). En normal iridokornealvinkel kunde påvisas. Inga pigmentaggregat kunde ses i vinkeln, vilken bedömdes som öppen.

Oftalmoskopi utfördes efter given Tropicamid (Mydriacyl Alcon Nordic AS, Köpenhamn, Danmark). Inga onormala fynd kunde påvisas, ej heller pigmentering av fundus utöver det vanliga för rasen.

Återbesök efter ytterligare fem månader och tio månader visade att OD var oförändrad förutom en viss ökad oregelbundenhet i irispigmenteringen nasalt. Fundus uppvisade fortsatt normala färger och en normalbild för rasen i övrigt. (Fig. 4. A, B)

Patologisvaret konfirmerade ett okulärt melanocytom och OM på det extirperade vänstra ögat.

Främre ögonkammaren var fylld av ett konglomerat av kraftigt pigmenterade celler (Fig. 5. A, B), delvis adherent till korneaendotelet. Cellproliferationen, med sannolikt ursprung från iris och ciliar-kroppen, innehöll ett stort antal celler, vilket resulterat i en förtjockning av området. Det förelåg en total ocklusion av filtrationsvinkeln liksom en irreguljär infiltration av samma typ av pigmenterade celler till intilliggande sklera. Undersökning av dessa pigmenterade celler visade att cellerna var epitheloida i grunden, med mycket låg till ingen nukleär pleomorfism. Många celler innehöll ett stort antal melaningranulat i cytoplasman. En stor mängd proteinliknande material liksom ett varierande antal pigmenterade celler, som beskrivits ovan, sågs runt linsen och med spridning till vitreous. Den inre delen av choroidea innehöll också varierande grad av ökat antal pigmenterade celler. Det förelåg även näthinneavlossning och fläckvis atrofi av neuroretina.

Diskussion

Cairnterrier-rasen är benägen att utveckla diffust okulär melanos, (18) vilket flera författare menar kan leda till utveckling av melanocytisk neoplasi i ögat. (6), (14)

Sjukdomen är oftast dubbelsidig och således är regelbundna kontroller av det kontralaterala ögat viktigt att genomföra om ett av ögonen drabbats. I det nu beskrivna fallet extirperades det vänstra kraftigt förändrade ögat; som affekterats med uveit och misstanke på begynnande sekundärt glaukom, vilket dessutom resulterat i smärta och blindhet. Redan vid det första undersökningstillfället hos ögonspecialist noterades tecken på progression av sjukliga pigmentförändringar samt irisförtjockning även i det högra kvarvarande ögat.

Betecknande för sjukdomen är stora pigmenterade celler i sklera och uvea. Dessa celler är primärt melanocyter med mycket högre nivåer av pigmentering initialt i jämförelse med normala uveala melanocyter. (3), (10), (15) Ett stort antal av dessa proliferativa melanocytliknande celler kan observeras vid basen av iris på OM-drabbade hundar, vilket orsakar en patologisk förtjockning av iris och gradvis infiltration av omkringliggande vävnader och total obliterering av iridokornealvinkeln. Förhöjda episklerala plaque formas antingen via lokal proliferation av dessa pigmenterade celler eller sekundärt till dränering av pigmenterade celler genom det uveosklerala venkomplexet.

Cellerna kan även invadera korneas periferi, choroidea, retina, papillen, synnerven och främre meningerna. (3)

De följer ett diffust mönster, men kan även få ett nodulärt mönster, speciellt om de övergår till okulär neoplasi. (15)

En 4-skalgig gradering av sjukdomen har beskrivits i litteraturen, där grad 1 representeras av lidriga sjukdomstecken och där hunden är besvärsfri och grad 4 av kraftiga sjukdomstecken med uveit och sekundärt glaukom. (14) Graderingen var till stor hjälp i uppföljningen av detta fall, med en säkrare prognos som resultat och bättre möjlighet till precis utvärdering vid uppföljande besök. I det nu beskrivna fallet hade sjukdomen i OS övergått till okulär neoplasi, medan det i OD fortfarande

kunde betecknas som okulär melanos. Risken för fortsatt utveckling av sjukdomskomplexet (uveit, glaukom och neoplasi) i höger öga får dock ses som överhängande. (18) Dessa stora runda celler som är fyllda med melanosomer är mikroskopiskt mycket lika de celler som ses vid melanocytom hos hund. Vidare forskning gällande cellernas identitet kan dock ge mer precis information kring cellernas bakgrund. (4), (13), (19)

Det finns stor variation i både ålder för sjukdomsdebut och progression av OM. (14) Sjukdomen har diagnosticerats från ett års ålder upp till 16 års ålder. Man har dock inte kunnat visa på ett samband mellan progressionshastighet och debutålder.

Liknade sjukdomstillstånd har upptäckts hos både boxer- och labrador retriever-raserna, men består då till största delen av en infiltration av melanofager. (19) Man har tidigare haft hypotesen att OM på cairnterrier möjligen skulle kunna vara en användbar modell för pigment dispersal syndrome (PDS) hos människa, men hundsjukdomen har ej de klassiska symptomen på PDS. Krugenberg's spindel, en central pigmentering av cornealt endothel, som ofta ses vid PDS, och som är orsakad av melaninutsöndring från den bakre ytan av iris, förekommer inte på cairnterrier. Vidare ses fria melaningranulat vid PDS, men vid OM finns alltid pigmentpartiklarna inuti stora epitheloida melanocytliknande celler. (9), (16), (19)

Genetiska studier har visat att det föreligger en sannolik autosomal dominant arvsång för OM hos cairnterrier. Molekylärgenetiska studier på denna sjukdom fortgår, men man har hittills inte kunnat hitta defektgenen för OM hos rasen. (4), (12), (13), (14), (20)

I tidiga stadier av sjukdom ses mörkpigmenterade partier i iris och sklera, invid limbus, samt uveit. I senare stadier resulterar sjukdomen oundvikligen i ett kroniskt smärtsamt öga med kronisk uveit och sekundärt glaukom med påföljande blindhet. Mer ovanligt kan även tumöromvandling till melanocytom ske, som i fallet beskrivet här. I en studie visade det sig hos tre av 114 OM-hundar. (14)

Kirurgiska och medicinska behandlingar för att förebygga glaukom (1), (7), (11) genom att till exempel kirurgiskt



Figur 4 A: Höger öga. Vid återbesök efter 20 månader ses en något oval pupill, samt för-tjockning och pigmentökning i nasala delen av iris.



Figur 4 B: Fundusbild av höger öga vid återbesök efter 20 månader. Ett normalt utseende för rasen och ingen ökad pigmentering av fundus kan påvisas.

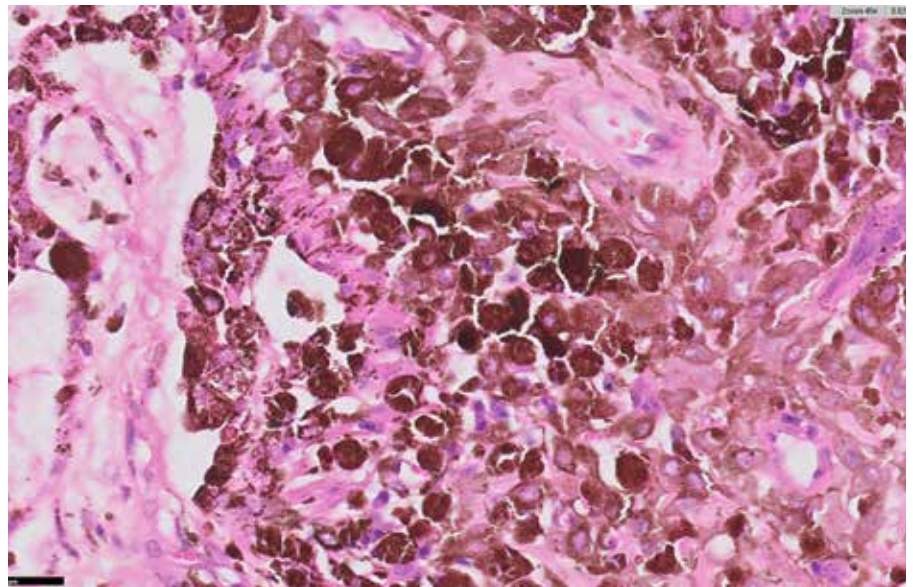
öppna upp dräneringsvinkeln brukar ej korrigera problemet. Fortsatt spridning av melanocyter täpper slutligen till öppningen, vilken "by-pass" av den främre ögonkammaren som än etablerats. (8)

Ofta upptäcks inte sjukdomen förrän den har gått långt och kroniskt glaukom redan föreligger. Då är vanligen bulbextirpation den bästa behandlingen med tanke på att förhindra obehag och smärta. Vanligen utvecklas inte glaukom samtidigt i båda ögon. Även om sjukdomen oftast är bilateral så går det i de flesta fall att hålla ett öga under kontroll under lång tid, ibland flera år med anti-inflammatorisk lokalbehandling. (5), (17)

Rekommenderat är naturligtvis också regelbundna kliniska ögonundersökningar för att följa den extraokulära och intraokulära pigmenteringen samt att kontrollera mängden pigmentspridning i ögat, som också kan ske till det bakre



Figur 5 A: Sagittalt snitt av vänster öga. Neoplastiska celler fyller den främre ögonkammaren (röd pil). En totalt tilltäppt filtrationsvinkel (blå pil) ses p.g.a infiltration av neoplastiska celler (0,5X).



Figur 5 B: Kraftigt pigmenterade celler ses i främre ögonkammaren. Ingen nucleär pleomorfism eller mitotisk aktivitet föreligger (40X).

segmentet. Viktigt är också att regelbundet kontrollera IOP i samband med de regelbundna återbesöken.

English summary

Ocular melanosis (OM) is a slowly progressive disease, characterized by diffuse ocular infiltration of melanocyte-like cells predominantly within the anterior uvea and anterior sclera. The condition occurs almost exclusively in Carin Terriers and often results in severe uveitis and secondary glaucoma. The age of onset and progression of the disease varies greatly among affected individuals. This is a case report of a 9-year-old Cairn Terrier that presented with severe OM and development of

melanocytic neoplasia in the left eye and, simultaneously in the right eye, an early stage OM, with a follow up period of 20 months.

Acknowledgements/ Tack till:

DT analys: Michael Roy, DVM, MS, DACVR, Idexx telemedicine consultants. Patologibilder: Dr Joyce Bass BVSc MMedVet (Path) MRCVS, Histopathologist, Rest Associates

För denna artikel med referenser, se en version på www.svenskveterinartidning.se

Fallrapport: Okulär melanos och dess konsekvenser hos en cairnterrier

- 1 Bentley E. et al. Combined cycloablation and gonioimplantation for treatment of glaucoma in dogs: 18 cases (1992-1998). J Am Vet Med Assoc, 1999; 223: 1617.
- 2 Bjerkås E, Ekesten B, Narfström K, Grahn B. Visual Impairment. I: Peiffer Jr RL, Petersen-Jones SM, (red) Small Animal Ophthalmology A Problem-Oriented Approach, 4th ed, Saunders Elsevier St.Louis, Missouri, 2009, 116-123.
- 3 Dawson-Baglien EM, Noland EL, Sledge DG, Kiupel M, Petersen-Jones SM. Physiological characterization of ocular melanosis-affected canine melanocytes. Vet Ophthalmol 2019; 22, 2, 132-146.
- 4 Dawson-Baglien EM, Winkler PA, Bruewer AR, Petersen-Jones SM, Bartoe JT. Isolation and cultivation of canine uveal melanocytes. Vet Ophthalmol. 2015; 18: 285-290.
- 5 Dees DD, MacLaren NE, Teixeira L, Dubielzig RR. An unusual case of ocular melanosis and limbal melanocytoma with benign intraorbital extension in a dog, Vet Ophthalmol ,2013, 16, 1 ,117-122.
- 6 Dubielzig RR, Ketrting KL, McLellan GJ, Albert DM. The Uvea, I: Dubielzig RR, Ketrting KL, McLellan GJ, Albert DM. (red), Veterinary Ocular Pathology (a comparative review),1 st ed. Saunders (W.B) Co Ltd, St.Louis, Missouri ,2010, 280-282.
- 7 Gelatt KN, Macay EO. Effects of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in glaucomatous beagles. Vet Ophthalmol, 2001; 4:283.
- 8 Hanselman BA. Melanocytic glaucoma in a Cairn Terrier. Can Vet J, 2002;43:296-298.
- 9 Kanadani FN, Dorairaj S, Langlieb AM et al. Ultra-sound biomicroscopy in asymmetric pigment dispersion syndrome & pigmentary glaucoma. Arch Ophthalmol 2006; 124:1573-1576.
- 10 Mentzer AE, Kiupel M, Steficek BA, Render JA, Petersen-Jones SM. Clinical and Pathological manifestations of Ocular Melanosis in the Cairn Terrier Dog. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005;46:3705.
- 11 Miller PE et al. The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucoma in dogs: a multicenter clinical trial. J Am Anim Hosp, 2000; 36:431.
- 12 Petersen-Jones SM. Abnormal ocular pigment deposition associated with glaucoma in the Cairn Terrier. J Small Anim Pract, 1991;32: 19-22.
- 13 Petersen-Jones SM. Cairn Terrier ocular melanosis, ECVO Conference 2019 Antwerp, 33.
- 14 Petersen-Jones SM, Forcier J, Mentzer AL. Ocular melanosis in the Cairn Terrier clinical description and investigation of mode of inheritance. Vet Ophthalmol 2007;10: 1, 63-69.
- 15 Petersen-Jones SM, Mentzer AL, Dubielzig RR, Render JA, Steficek BA, Kiupel M. Ocular melanosis in the Cairn Terrier: histopathological description of the condition, and immunohistological and ultrastructural characterization of the characteristic pigment-laden cells. Vet Ophthalmol. 2008;11,4,260-268.
- 16 Petersen-Jones SM, Mould RB. Ocular pigment deposition resulting in secondary glaucoma in Cairn Terriers. Invest Ophthalmol Vis sci 1992;34:2354.
- 17 Pires I, Garcia A, Prada J et.al. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumors. J Comp Pathol 2010; 143:142-149.
- 18 Strom AR, Hässig M, Iburg TM, Spiess BM. Epidemiology of canine glaucoma presented to University of Zurich from 1995 to 2009. Part 2: secondary glaucoma (217 cases). Vet Ophthalmol. 2011,14,2, 127-132.
- 19 Van de Sandt RR, Boevé MH, Stades FC, Kik MJ. Abnormal ocular pigment deposition and glaucoma in the dog. Vet Ophthalmol 2003;6:273-278.
- 20 Winkler PA, Bartoe JT, Quinones CR, Venta PJ, Petersen-Jones SM. Exclusion of eleven candidates for ocular melanosis in Cairn Terriers. J Negat Results Biomed. 2013;12:6.