

Stručný přehled onkologie plazů

Jan Hnízdo

Úvod

Ve starších publikacích se setkáváme častěji s názorem, že nádorová onemocnění u plazů jsou neobyčejně vzácná. Tento trend se ovšem v posledních letech mění. Je sice pravdou, že se setkáváme s onkologickými problémy u plazů výrazně vzácněji než domácích savců, nicméně se každým rokem rozrůstá seznam kasuistik popisujících novotvary v herpetomedicině (Ippen et al. 1985, Done 1996, Frey 1991). Podrobné práce, shrnující prevalenci a incidenci jednotlivých neoplazií u plazů ovšem dodnes neexistují.

Vzestupný počet nálezů nádorových onemocnění u plazů má několik důvodů. Podobně jako u psa a kočky, kde je v posledních desetiletích pozorována vyšší incidence novotvarů (Kessler 1999), lze vycházet z toho, že se nádorová onemocnění hromadí proporcionálně s vyšším věkem zvířat chovaných v optimálních podmínkách v zajetí (to platí zřejmě přinejmenším pro hady a ještěry).

Všeobecná etiologie a patofyziologie

V seznamech případů dosud diagnostikovaných novotvarů jasně dominují hadi (cca 70% všech popsáných nádorů u plazů). Nejméně nádorových onemocnění je popsáno u želv (Done 1996, Frye 1991, Frye 1994). Jistě nelze tyto rozdíly svádět na nižší počet jednotlivců chovaných v zajetí, vždyť jsou želvy dominantními terarijními zvířaty. Přesto se u nich nádory objevují zřejmě jen zcela výjimečně. Proč tomu tak je, nevíme.

Stejně jako u savců hovoříme u plazů o novotvarech, v tom smyslu, že dochází k neorganizované novotvorbě tkáně. "Tumorem" (slovo původně znamená "zduření") je často označován abnormální solidní, uzlovitý útvar. Samozřejmě existují nádory difúzně infiltrující celý orgán (nebo orgánový systém), aniž by bylo možné přesně ohraničit konkrétní změny, opačně existují nodulární změny zcela jiné etiologie - nejčastěji zánětlivého původu. S těmito "pseudoneoplazmiemi" se u plazů setkáváme velmi často. Bez histologické diagnózy nelze prakticky nikdy tyto změny odlišit od nádorů.

Zjednodušeně řečeno, nádorová buňka vzniká změnou její genetické informace, což jí umožní autonomní, množení a pronikání do okolí (invazi, benigní tumory nebo maligní nádory s expanzivním růstem). Následkem této změny genomu není její růst omezován přirozenými kontrolními mechanismy tkáně. Jak dochází ke změnám genomu nádorových buněk není u plazů zatím blíže dokumentováno. U savců je prokázána celá řada mechanismů. Jedním z nich je mutace takzvaných "proto-onkogenů" kteří přirozeně regulují růst a diferenciaci tkáně a jsou součástí každého genomu. Mutací vzniká "onkogen", jehož vlivem se tvoří látky (např. TGF, Tumor Growth Factor) umožňující neomezený růst tkáně. Samotná mutace jednoho onkogenu ovšem většinou nevede k transformaci buňky. Většinou probíhají zároveň další změny v metabolismu buňky. Takovými mechanismy mohou být poruchy v regulační funkci takzvaných "tumorsuppressor- genů", nebo vliv růstových faktorů a porucha reparačních mechanismů buněčné DNA. Tyto alterace mohou být vyvolány různými exogenními (chemické/fyzikální kancerogeny, virová infekce) a endogenními (genetická dispozice, spontánní mutace, různé prekancerózy) faktory. Dá se do určité míry vycházet z toho, že tyto mechanismy předpokládané u savců platí i pro plazy. Vznikají tak dle dané mutace/alterace buňky, benigní nebo zhoubné novotvary, či formy intermediální.

Podle jejich tkáňového původu lze novotvary histologicky klasifikovat jako tumory epiteliální, mesenchymální, neuroektodermální, smíšené tkáně a zárodečných buněk.

Nádory nacházíme u plazů - stejně jako u savců - ve všech možných orgánech. S ohledem na neustále narůstající seznam nádorů popsáných u plazů, lze předpokládat, že zde mohou vzniknout víceméně stejné typy novotvarů jako u savců. Postižený jedinec onemocní následkem dysfunkce nebo

selhání afektovaného orgánu, diseminace metastáz do jiných orgánových systémů, či metabolických změn způsobených rakovinou druhotně (takzvané paraneoplastické syndromy). Průběh onemocnění závisí na lokalizaci a dignitě (=chování) tumoru stejně jako imunitním stavu, celkové kondici jedince a mnoha jiných exogenních a endogenních faktorů. Právě exogenní faktory, t.j. podmínky v chovu, hrají pro imunitní systém plazů důležitou roli.

Diferenciální diagnostika

Při klinickém vyšetření pacienta je ovšem nejdříve nezbytné, odlišit pravé tumory od útvarů jiné etiologie. Toto rozlišení je často obtížné, bez histologického vyšetření někdy nemožné. Nejčastějším útvarem, na první pohled připomínajícím nádor, je u plazů bezpochyby absces. Tento hnisavý proces vzniká následkem infikovaného poranění, případně penetrací cizího tělesa nebo hematogenním rozsevem při celkové infekci. Abscesy plazů jsou velmi specifické svou extrémně tvrdou konzistencí a výrazným opouzdřením okolní tkáně. Stejně jako nádory, nacházíme abscesy kdekoliv v těle pacienta, nejčastěji ovšem v kůži či tělní stěně. To samé platí pro reaktivní granulomy či mycetomy. Granulom často nelze makroskopicky odlišit od pravé neoplazie. Tyto útvary mohou dosáhnout obrovské velikosti a mechanicky masivně ovlivňovat okolní tkáně a orgány.

Tumory zjišťujeme často již adspekci na povrchu těla zvířete. Pokud afektují vnitřní orgány lze je (při odpovídající velikosti) prokázat palpací dutiny tělní. Kožní novotvary je také nutno odlišit od cystozních či granulomatózních útvarů tvořených podkožními parazity (např. vrtejší, jazyčnatky, plerocercoidy tasemnic atd.). Méně pravděpodobné je zaměnění intraabdominální neoplazie s fyziologickými stavy jako je gravidita a náplň gastrointestinálního traktu, či patologické stavy jako je retence snášky, obstipace a hypertrofie orgánů v následku zánětu či infekce (např. dnová nefritida, hypertrofie žaludeční stěny při kryptosporydióze).

Klinická diagnóza

Ne vždy jsou nádorová onemocnění nápadná na první pohled. Často je nutné podrobné klinické vyšetření, včetně speciálních diagnostických metod. Většinou je nezbytné rentgenologické vyšetření inkriminované oblasti. Umožňuje nám posoudit rozsah novotvaru a infiltraci okolní tkáně, případně získáme informace o chování tumoru. Při podezření na gastrointestinální nádory způsobující uzavření střevního lumen, lze pro zobrazení obstrukce aplikovat kontrastní látky. Rentgenologické vyšetření ovšem neumožňuje rozlišit novotvary od pseudotumorů. Je ovšem nezbytné pro plánování dalšího (hlavně chirurgického) postupu. Pro přímé posouzení morfologie vnitřních orgánů lze výborně aplikovat sonografii. Odlišujeme její pomocí solidní a cystické útvary. Je také možné pod sonografickou kontrolou odebrat neinvazivně biotáty přímo z podezřelé tkáně v dutině tělní (například z jater), což často umožňuje definitivní diagnózu a odlišení od ostatních procesů bez nutnosti narkózy. Moderní zobrazovací metody, jakými je počítačová či magnetická rezonanční tomografie (CT/ MRT), jsou sice velmi přínosné, pro běžné vyšetření ve veterinární medicíně dnes ovšem téměř nedostupné.

V rámci rutinního vyšetření provádíme hematologický rozbor krve, případně stanovíme některé biochemické parametry, které mohou být při afekci určitých orgánových systémů alterované. Hematologicky lze ovšem prokázat i přímo některá rakovinná onemocnění hematopoetického systému, jakým je například leukemie.

Neobyčejně důležitým rutinním vyšetřením je dnes i v herpetomedicíně cytologické vyšetření, získané buď přímým otiskem nádorové masy, či aspirací malého množství tkáně obyčejnou jehlou a injekční stříkačkou, takzvaná tenkojehelná aspirační biopsie. Vzorky se získávají velmi jednoduše, rychle a bezbolestně, většinou proto není nutná sedace pacienta. Důkladné vyhodnocení zkušeným cytologem umožňuje rozlišení nádorových a například granulomatózních procesů, v některých případech lze dokonce určit typ nádoru a jeho chování. Buňky plazů - zvláště buňky imunitního systému - se morfologicky často výrazně liší od buněk savců. Je proto nezbytné, aby cytolog znal cytologická kritéria pro posouzení buněk získaných od plazů, přesněji řečeno jednotlivých skupin plazů (mezi kterými rovněž nacházíme výrazné rozdíly v buněčné morfologii). Definitivní diagnóza a klasifikace útvaru je ovšem možná pouze na základě histologického vyšetření.

Biopsie pro histologické vyšetření lze odebrat buď přímo excizí tkáně, například z novotvarů kůže, nebo pomocí neinvazivních zobrazovacích metod, jako je již zmíněná sonografie, ale i endoskopický odběr biotátů například přímo s gastrointestinálního traktu, či minimálně invazivních metod jež je

odběr biopsie pomocí takzvané coeloskopie. Coeloskopii lze u plazů provést poměrně jednoduše pomocí sterilního běžného veterinárního otoskopu. Samozřejmě takový zákrok vyžaduje anestezii



Obr. 1: Nádor čelisti – hemimandibulektomie leguána zeleného, Iguana iguana

Fig 1. Tumour of the jaw-hemimandibulectomy on a green Iguana, Iguana iguana

pacienta. Ve většině případů ovšem přistupujeme k resekci celého novotvaru (pokud možno) a zasíláme k histopatologickému vyšetření celý tumor. Zde už se jedná o chirurgický, invazivní zákrok.

Terapie

Pokud to lokalizace tumoru dovoluje provádíme kompletní chirurgickou resekci, což je v mnoha případech kurativní. Existuje ovšem celá řada nádorů, které mají silnou tendenci k recidivám, nebo již v okamžiku diagnózy došlo k diseminaci metastáz na některých orgánech, či případně v celém organismu. Obecně ovšem u plazů dochází k tvorbě metastáz zřejmě výrazně pomaleji než u savců.

V případě, že novotvar afektuje orgán, který není pro přežití pacienta nezbytný (například varle, vaječník či ledvina) lze jej odstranit chirurgicky celý. Tam kde je to nemožné provádíme parciální resekce (např játra, střevo) orgánu. Mnohé kožní novotvary lze neúčinněji odstranit kryochirurgicky (=zmražení). Tímto postupem minimalizujeme recidivy u některých nádorů. Můžeme se ovšem setkat i s neoperabilními, maligními nádory, či neoplasií hematopoetického systému, kde nezbyvá jiné východisko, než eutanázie. Zprávy o chemoterapii a palativní léčbě neoplazií u plazů ozařováním, mají spíše experimentální charakter a nejsou většinou realizovatelná. Chemoterapie často nepřichází v úvahu z důvodů snášenlivosti preparátů, finančních úvah a nutnosti aplikace mnoha těchto léků intravenózní cestou. Málo nadějně to vypadá i s takzvanou fotodynamickou terapií (kombinace fotosenzitivních látek a laseru).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že onkologie plazů začíná zaujímat v herpetomedicině poměrně významnou roli. Důležitost poznatků v tomto mladém oboru se pravděpodobně projeví pro chovatele již v příštích letech. Lze ovšem říci, že máme již dnes pomocí moderních diagnostických a terapeutických metod celou řadu nástrojů k terapii zvířete ať už kurativní, či jen přechodně paliativní. Aby jsme byly schopni lépe posuzovat prognózu a další postup v terapii onkologických plazích pacientů, je nezbytné systematicky zpracovat výskyt nádorových onemocnění u našich chovanců.

Při podezření na neoplastické onemocnění plazů je možné kontaktovat autora na uvedené adrese. Naším cílem je, zavést rozsáhlý registr nádorových onemocnění plazů v České Republice a detailní zpracování takto získaných údajů.

A short survey of reptile oncology

Jan Hnízdo

Introduction

Generally neoplastic disorders in reptiles are considered to be very rare. In the recent literature, there is a growing list of case reports, describing different types of cancer in reptiles. It can be assumed, that the higher incidence of this cases depends on the longer life expectancy of optimally kept reptiles in private husbandry.

General ethiology and pathology

Over 70% of registered cases of neoplasia in reptiles, are seen in snakes. There is much lower incidence of cancer in lizards and a very low incidence in turtles. The cause of this distribution between these groups, is unknown. "Tumor" is considered to be a local production of atypical, nonorganized tissue. It is usually a nodular formation. Some tumors in contrast are presented as a diffuse infiltration of the whole organ or organ system. Sometimes it is difficult to distinguish tumors and "pseudotumors". These are mostly reactive granulomas.

Generally, tumor cells can arise from cells which undergo a change of their genetic information. This allows the cells unlimited growth and invasion into surrounding tissues. There are some mechanisms of cancer pathogenesis, documented in mammals. One of them is the mutation of proto-oncogenes (which are naturally a part of every genome) to oncogenes. Oncogenes evoke a production of certain factors (e.g. Tumor Growth Factor), which can lead to uncontrolled tissue growth. Other mechanisms include: disturbances in the reparation process of cellular DNA, influence of some growth factors or a decreased function of so-called "tumorsuppressor-genes". Similar mechanisms can be expected for the pathogenesis of cancer in reptiles. Depending on the mutation /alteration of the cell genome, we can find benign or malignant tumors.

Concerning their tissue origin, we can histologically distinguish between epithelial, mesenchymal, neuroectodermal, germinal and mixed tissue tumors.

We can find tumors in any organ systems in reptiles. The disease manifestation depends on the location, growth behaviour and the following disfunction of the affected organ or secondary manifestation of paraneoplastic syndroms caused by some neoplasms. Furthermore, the immunological status of the individual is as important as the influence of many endogenous and exogenic factors. Especially the exogenic factors (circumstances in the husbandry - e.g. temperature, humidity) are very important for the immunological competence of reptile patients.

Differential diagnosis

In the first instance it is essential to distinguish clinically between real and so called "pseudo - neoplasia" (all different types of "lumps and bumps"). Frequently we can see abscess formation in all species of reptiles. Reptile puss is very specific in being of extraordinary hard consistence and having a typical capsule. They are caused by penetration of foreign bodies or contaminated wounds of other origin. They are found frequently in skin and bodywall. Another pseudotumor is the reactive granuloma and mycetoma. These nodular formations are sometimes very hard to distinguish from tumors. The final diagnosis can only be confirmed by histological examination.

Often, tumors can be seen by inspection of the body surface. Neoplasms affecting internal organs can be determined by palpation. Some physiological intraabdominal conditions (e.g. gravidity, filling of gastrointestinal tract with food) and some pathological conditions (obstipation, egg-binding, hypertrophy of organs) must be ruled out.

Clinical examination

A complete clinical examination including some special diagnostic methods is often needed to diagnose neoplastic disease in reptiles. Radiological examination of the incriminated area is mostly necessary. In cases of suspected intraluminal process e.g. inside the gut, the use of contrast agents may be necessary to demonstrate an obstruction. Radiology is not useful for differentiation between tumors and pseudotumors, but it is indicated for further planning of surgical solutions. For the direct examination of tissue morphology, ultrasonography is the most useful diagnostic tool. It is also

possible to collect histologic samples (biopsies) under sonographic control, which is a noninvasive and extraordinary safe method. Modern imaging techniques like CT and MRI - scanning are very helpful but mostly not accessible.

During routine clinical examination it is always indicated to collect blood samples for haematological and biochemical examination. Some neoplastic disorders of the haematopoietic system can even be diagnosed by haematology (e.g. leukaemia).

Cytology becomes (not only in reptile medicine) an extraordinary precious diagnostic tool. Samples are collected by fine needle aspiration biopsy (FNAB) or by a direct smear of the tumor mass. Sedation of the animal is not necessary. Examination of cytologic smears by an experienced pathologist makes it possible to distinguish between real tumors and non-tumor masses, as well as the dignity and sometimes the tissue origin of the tumor.

The final diagnosis of a tumor can only be confirmed by histology.

Biopsies for histological examination can be collected either by direct excision or by noninvasive endoscopy, minimally invasive coeloscopy (e.g. with a sterilized otoscope) or invasive coelotomy. All these procedures make anaesthesia necessary.

Therapy

If possible, a complete surgical excision of the tumor mass is performed. In many cases the tumor might have a high rate of recurrence or might have the tendency to produce metastatic tumors in other parts of the body. If the affected organ is paired (e.g. testicle, kidney), the whole organ can be removed. In cases where this is not possible (e.g. gut, liver), we can perform a partial resection, including as much tumor tissue as possible (ideally the whole tumor). Some skin tumors can be treated cryosurgically ("freezing").

Chemotherapy as well as radiation therapy or photodynamic therapy are used only experimentally and in practice they are mostly not performed due to difficulties in application and high costs of the drugs.

Conclusion

Reptile oncology becomes an important part of modern reptile medicine. New diagnostic and therapeutic methods become accessible for the breeders and many neoplastic diseases can be treated successfully, either by curative or by palliative therapy. To be able to assess critically the further prognosis and to choose proper therapeutic solutions, we need to enlarge the list of neoplastic disorders observed in all groups of reptiles.

LITERATURA:

- 1: Ippen R, Schroeder HD et al: Handbuch der Zootierkrankheiten Bd I Reptilien. Berlin, Akademie Verl., 1985: 431 p
- 2: Done L: Neoplasia in: Mader DR: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 125 -141
- 3: Frye FL: Reptile Care Vol I et II. Neptune City N. J. , T. H. F. Publications Inc., 1991: 637 p
- 4: Kessler M: Kleintieronkologie. Berlin, Parey Buchverl. im Blackwell Wiss. Verl. GmbH. 1999; 219-261
- 5: Frye FL: Diagnosis and Surgical Treatment of Reptilian Neoplasms with a Compilation of Cases 1966-1993. In Vivo, 1994; (8): 885 - 892

MVDr. Jan Hnízdo

Animal Clinic
Čistovická 413/44
163 00 Praha 6
www.animalclinic.cz

původně zveřejněno v časopise Terarista 7 (www.teraristika.cz)