

Dwa przypadki rzadkich nowotworów mózgu psów

ZENON SOŁTYSIAK, STANISŁAW DZIMIRA, MARCIN NOWAK

Katedra Anatomii Patologicznej, Fizjopatologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Sołtysiak Z., Dzimira S., Nowak M.

Two rare cases of brain tumours in dogs

Summary

The article describes two cases: an anaplastic (malignant) brain oligodendroglioma with metastases in the heart muscle of a 10 year old boxer, and a brain hemangiopericytoma in a 14 year old dachshund.

The first CNS tumour was grey, soft and large ($2 \times 1,1$ cm in diameter), located in the white matter and had partially attacked the grey matter in the parietal and temporal lobes of the right cerebral hemisphere. Frequent mitotic figures and moderate nuclear pleomorphism with oval and fusiform vesicular nuclei and granular chromatin nuclei were discovered by microscope. The tumour cells had central or paracentral nuclei and a clear cytoplasm. The tumour displayed areas of central cysts, necrosis and areas having a typical honeycomb appearance.

The second tumour, found in a 14 year old dachshund dog, was white-grey and had grown into the shape of a pyramid and corpus trapezoideum. It was of middle density and composed of cellular forms having various shapes and severe vessel proliferation was also noted. Epilepsy may be observed concurrently with this type of tumour. Thus, it would be necessary to take into account that brain tumours may appear in dogs over 10 years of age.

Keywords: dog, brain tumour

Etiopatogeneza samoistnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (oun) jest ciągle słabo poznana. Procesy inicjacji i progresji guzów nowotworowych są skutkiem sekwencyjnych i mnogich zaburzeń genetycznych, w którym biorą udział obie grupy genów: onkogeny i geny supresorowe (anty-onkogeny). Geny, których aktywacja prowadzi do transformacji nowotworowej zostały określone mianem onkogenów. Geny działające recesywnie, których utrata prowadzi do transformacji złośliwej nazwano genami supresorowymi (anty-onkogeny). Liczne poznane onkogeny wywodzą się z protoonkogenów, które w prawidłowej komórce biorą udział w regulacji procesów wzrostu i różnicowania, a w procesie onkogenezy mogą być aktywowane w wyniku mutacji, amplifikacji itp. W zależności od spełnianej funkcji onkogeny dzieli się na grupy:

- czynniki wzrostu i ich receptory: PDGF-A (platelet-derived growth factor), EGFR (epidermal growth factor receptor),

- kinazy białkowe erbB, neu, trk, raf-1, mogą występować w formie sprzężonej z receptorem lub niereceptorowej. Kinazy receptorowe stanowią wewnątrzkomórkową część receptorów dla czynników wzrostu, a kinazy niereceptorowe mogą być związane z błonami wewnątrzkomórkowymi,

- białka wiążące nukleotydy guaninowe, tj. białka G: ras,

- onkogeny jądrowe: p53, myc, fos i inne (5). Dla przykładu gen supresorowy (anty-onkogen) NF-1 koduje białko cytoplazmatyczne o masie cząst. 330 kDa, zwane neurofibrominą. Brak lub inaktywacja tego genu

powoduje powstanie zarówno niezłośliwych jak i złośliwych guzów mózgu. Nowotwory gleju śkapowypustkowego charakteryzują się utratą części chromosomu 10 (11). Nowotwory oun u zwierząt można wywołać doświadczalnie przez podanie węglowodorów aromatycznych pochodnych N-nitrozomocznika lub zakazić wirusami (SV-40, adenowirusy) (7). Udowodniono również, że glejaki mózgu u kur mają tło wirusowe gdyż izolowano wiriony z mięszu nowotworu (3). Nowotwory mózgu u zwierząt są dość rzadkie z wyjątkiem psów i kotów. U psów opisano sporadycznie występujące nowotwory oun (1, 9). Predyspozycję rasową do guzów oun wykazano u bokserów (1).

Opis przypadków

U psa, płci żeńskiej, rasy bokser w wieku 10 lat, dwa lata wcześniej histopatologicznie zdiagnozowano guz nowotworowy powieki o typie czerniaka złośliwego (*melanoma malignum*). Po około 9 miesiącach od zabiegu usunięcia czerniaka pojawiły się objawy nerwowe pod postacią częstych (w odstępach 2-3 dniowych) napadów padaczkowych. Powtarzające się objawy padaczki zmusiły właściciela do podjęcia decyzji o eutanazji psa, a lekarz klinicysta podejrzewał przerzut czerniaka do mózgu.

Drugi pies, jamnik w wieku 14 lat został uśpiony z powodu zaawansowanych zmian starczych i towarzyszących napadów padaczkowych, powtarzających się w odstępach kilkudniowych.

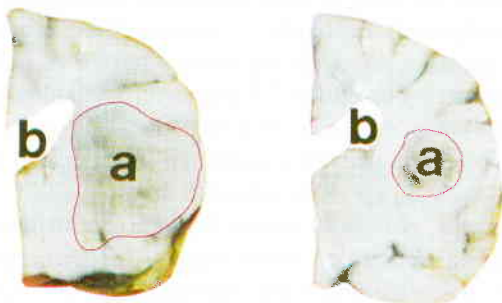
Materiał i metody

Przeprowadzono badania sekcyjne psów. Mózgowia psów i wycinki zmian patologicznych serca psa boksera utrwalono w 10% formalinie, a bloczki rutynowo zatopio-

no w parafinie. Wycinki mózgowia po utrwaleniu pobierano wg schematu badań stosowanych w pracowniach neuropatologicznych (10). Wykonane skrawki topograficzne mózgowia barwiono met. Nissla i H-E.

Wyniki i omówienie

U psa boksera badaniem sekcijnym stwierdzono guz podstawy serca, barwy szarozółtej o wymiarach $5 \times 3 \times 4$ cm, który obejmował oba przedsionki serca i wstąpił do tętnicy płucnej. Oględziny mózgowia psa wykazały w istocie białej okolicy ciemieniowo-skroniowej prawej półkuli mózgu obecność guza kształtu owalnego, wielkości orzecha włoskiego, lekko wysklepionego, wpuklającego się do przestrzeni podpajęczynówkowej. W obszarze wrastania guza do przestrzeni podpajęczynówkowej widoczne było spłaszczenie zakrętów i spłylenie rowków kory ciemieniowo-skroniowej, jej zaróżowienie i drobne skrzepy krwi w rowkach mózgu. Guz na przekroju był barwy białoszaroróżowej, sięgał donosowo do opuszki węchowej, a doogonowo do struktur hipokampa. Układ komorowy był wybitnie poszerzony (ryc. 1). Histologicznie zdiagnozowany guz to neuroepithelialny, skąpodrzewiak anaplastyczny (*oligodendroglioma anaplasticum*). Skąpodrzewiak wzrastał naciekająco, był bogatokomórkowy, wykazywał wyraźny polimorfizm, atypię komórek, hiperchromazję jąder, znaczną liczbę mitoz i obecność kłębków naczyniowych. Stwierdzono komórki o znacznie większej średnicy bez obecności jasnej okołojądrowej obwódki. Jądra komórek były duże i wielokształtne, a cytoplazma uboga. Obserwowano obecność komórek wielojądrowych, w których jądra układały się na kształt wieńca przy błonie komórkowej. Figury podziału były częste (ryc. 2). Skłonność do rozpadu i zwyrodnienia śluzowatego prowadziła do powstawania małych jamek o rozmiarach mikroskopowych i dużych jam o objętości kilkudziesięciu, a nawet kilkuset milimetrów. Rozrosty naczyniowe spotykano w samym guzie oraz w pasie pogranicznym poza naciekiem nowotworu. Ściany bujnego podścieliska naczyniowego skłonne były do zwyrodnienia szklistego. Zjawiskiem charakterystycznym dla guza były liczne ogniska martwicze i ich wapnienie (ryc. 3).

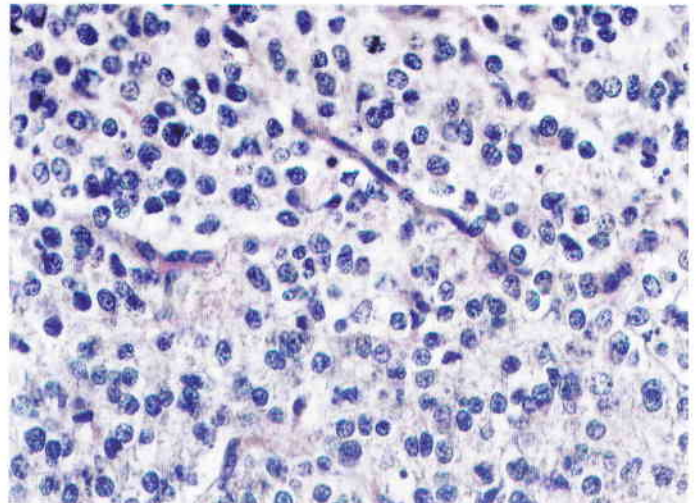


Ryc. 1. Przekrój poprzeczny prawej półkuli mózgu na wysokości: P-1. skrzyżowania nerwów wzrokowych, P-2. guza szarego i lejka przysadki mózgowej u psa, boksera lat 10., a – ognisko nowotworu w okolicy ciemieniowo-skroniowej mózgu (guz zlokalizowany w istocie białej obejmuje również istotę szarą), b – poszerzone światło komórki bocznej

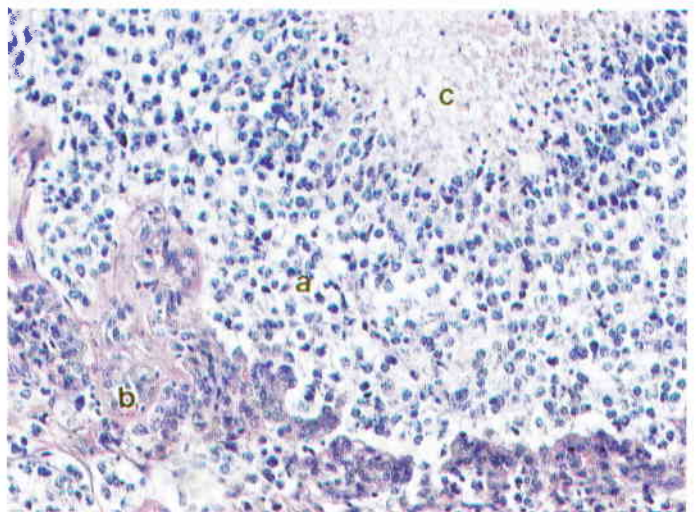
Stwierdzony guz serca, będący przerzutem skąpodrzewiaka mózgu, charakteryzował się zwartym naciekiem komórek oligodendrogleju układających się w system gniazd i pasm komórkowych, rozplemem komórek śródbłonna, ich atypią i silną proliferacją naczyń (ryc. 4). Glejaki skąpowypustkowe w typowej swojej postaci są łatwe do rozpoznania ze względu na monotonię utkania, gęste ułożenie komórek nowotworowych z obrzękiem cytoplazmy i tworzeniem okołojądrowego halo. Obraz nowotworu przypomina żabi skrzek lub plaster miodu (1, 2, 6).

Dla guzów gleju skąpowypustkowego u ludzi typowe jest tworzenie struktur wtórnych Scherera pod postacią okołoneuronalnej satelitozy i skupisk komórek nowotworowych wokół naczyń i w powierzchniowych podoponowych warstwach kory. W istocie białej skąpodrzewiak szerzy się wzdłuż szlaków nerwowych (5, 8).

Komórki skąpodrzewiaków u ludzi w obrazie ultrastrukturalnym zawierają okrągłe lub owalne z reguły



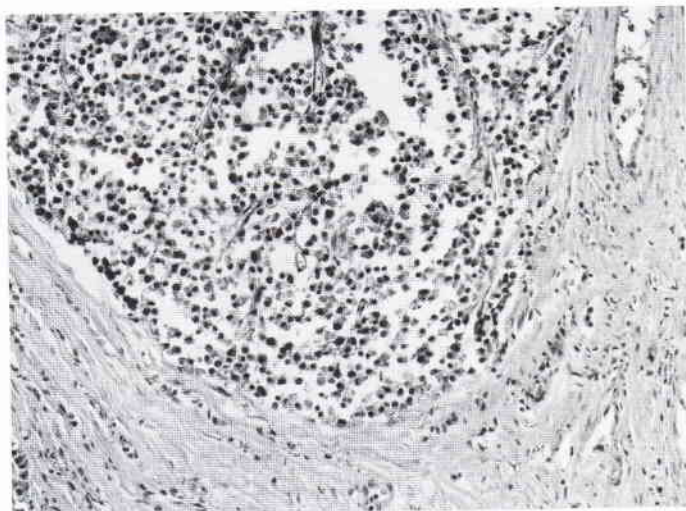
Ryc. 2. Polimorfizm i atypia komórkowa, hiperchromazja jąder, liczne mitozy w anaplastycznym skąpodrzewiaku u psa, płci żeńskiej, boksera w wieku 10 lat., H-E, pow. 400×



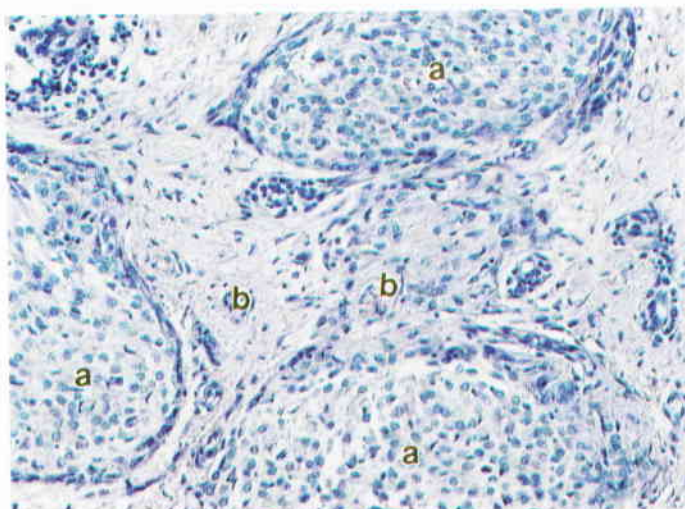
Ryc. 3. Anaplastyczny skąpodrzewiak u psa., a. obszar guza o utkaniu „plastra miodu”, b. pasma tkanki łącznej towarzyszącej obficie licznym naczyniom (kłębki naczyniowe), c. ognisko martwicy, H-E, pow. 200×

niepofałdowane jądro oraz elektronowo-jasną cytoplazmę. Oprócz typowych organelli cytoplazma tych guzów zawiera obfite złogi glikogenu, liczne lizosomy i mikrotubule. Charakterystyczną, lecz niewyłączną dla skąpodrzewiaków strukturą są koncentryczne skupiska błon komórkowych, przypominające układy wczesnych stadiów mielinogenezy. Struktury te występują również w glejakach mieszanych i gwiaździakach (4, 5).

Skąpodrzewiaki o wyraźnych cechach anaplazji rokują zdecydowanie gorzej. Te inwazyjne neuroepitelialne skąpodrzewiaki mogą dawać przerzuty, lecz jest to zjawisko rzadkie. Wyróżnia się dwa podstawowe typy pozaczaszkowego szerzenia się skąpodrzewiaków. W pierwszym, opisywanym po licznych kraniotomjach, przerzuty pojawiają się miejscowo w tkankach głowy w pobliżu blizny, a następnie w okolicznych węzłach chłonnych i w dalszym etapie w kośćcu oraz innych narządach. W drugim występuje od razu wielonarządowy rozsiew nowotworu bez obecności miejscowych i okolicznych przerzutów.



Ryc. 4. Ognisko przerzutowe anaplastycznego skąpodrzewiaka do ściany wsierdzia przedsionkowego u psa., H-E, pow. 200×



Ryc. 5. Obloniak (*hemangiopericytoma*) u psa, płci męskiej, jamnika w wieku 14 lat. a. ogniska złożone z różnego kształtu komórek nowotworowych, b. kanały naczyniowe, H-E, pow. 200×

Drugi przypadek dotyczył psa, jamnika, u którego wykazano wewnątrzczaszkowy nowotwór mózgu. Zmiany nowotworowe przedstawiały rozrost szarobiałej tkanki przypominającej ziarninę zapalną. Guz usytuowany podnamiotowo wrażał, do przestrzeni podpajęczynówkowej do piramid i ciała trapezowego. Układ komorowy był znacznie poszerzony.

Histopatologicznie rozpoznany guz to mezynchymalny nie pochodzący z *meningothelium*, obloniak (*haemangiopericytoma*). Jest to rzadki nowotwór wywodzący się z pericytów, zbudowany z licznych kanałów naczyniowych o różnej szerokości, pomiędzy którymi znajdowały się gęsto ułożone komórki kształtu okrągłego, owalnego lub wrzecionowatego o nieostrych zarysach cytoplazmy. Usytuowane centralnie pęcherzykowe jądro było owalne lub okrągłe (ryc. 5). Obloniaki oun zaliczono do niedawna do grupy oponiaków, a ich charakterystyczną cechą jest tendencja do tworzenia wznowy i dawania odległych przerzutów. Patnaik i wsp. (9) nowotwór o cechach morfologicznych podobnych do zdiagnozowanego przez nas zaliczyli do oponiaków angioblastycznych.

Obloniaki występują u ludzi najczęściej między 40 a 60 rokiem życia, z równą częstością u obu płci. Lokalizują się wewnątrzczaszkowo i w kanale kręgowym. Guzy te mają utkanie lite i pozornie ubogonaczyniowe. W obrazie ultrastrukturalnym obloniaków u ludzi dominujący składnik nowotworu stanowią komórki o budowie pericytu otoczone bezpostaciowym materiałem przypominającym błonę podstawną. W tych guzach nie obserwuje się dobrze ukształtowanych połączeń międzykomórkowych, jak również interdigitacji międzykomórkowych, które stanowią element wysoce charakterystyczny dla oponiaków (5, 8).

Opisanym przypadkiem dwóch nowotworów oun u psów towarzyszyły objawy padaczkowe. Mając na uwadze ten fakt należy u psów w wieku powyżej 10 lat z klinicznymi objawami padaczki uwzględnić również nowotwór mózgu.

Piśmiennictwo

1. Fankhauser R., Luginbühl H., McGrath J. T.: Tumor of the nervous system. Bull. Wild. Hlth. Org. 1974, 50, 53-69.
2. Jub K. V. F., Kennedy P. C., Palmeri N.: Pathology of Domestic animals. Acad. Press INC, Orlando, 1983.
3. Larski Z.: Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii. Medycyna Wet. 2000, 56, 415-419.
4. Min K. W., Scheithauer B. W.: Oligodendroglioma: the ultrastructural spectrum. Ultrastruct. Pathol. 1994, 18, 47-60.
5. Mossakowski M. J., Liberski P.: Guzy układu nerwowego. Zakład Narodowy im. Ossolińskich, wyd. PAN Wrocław, 1997.
6. McGavin M. D., Carlton W. W., Zachary J. F.: Thomson's Special Veterinary Pathology, Mosby A Hercourt Health Sciences Company, St. Louis, 2001.
7. Madej J., Rotkiewicz T., Nozdryn-Plotnicki Z.: Patologia szczegółowa zwierząt. Wyd. UWM, Olsztyn, 2000.
8. Mossakowski M., Dymecki J., Wender M.: Podstawy neuropatologii. PZWL, Warszawa, 1981.
9. Patnaik A. K., Kay W. J., Hurvitz A.: Intracranial meningioma; a comparative pathologic study of 28 dogs. Vet. Pathol. 1986, 23, 369-373.
10. Singer M.: The brain of the dog in section. V. B. Saunders Comp., Philadelphia-London, 1962.
11. Wu J. K., Folkert R. D., Ye Z., Darras B. T.: Aggressive oligodendroglioma predicted by chromosome 10 restriction fragment length polymorphism analysis. Case study. J. Neurooncol. 1994, 15, 29-35.

Adres autora: dr hab. Zenon Soltysiak, ul. Sowińskiego 3/5, 51-685 Wrocław; e-mail: zenon@ozi.ar.wroc.pl