

Neoplasie melanocitiche dell'iride del gatto.

Parte 1. Considerazioni cliniche

RIASSUNTO

La prima parte di questo articolo di revisione sulle lesioni melanocitiche dell'iride del gatto, riguarda gli aspetti e le considerazioni cliniche. Non esistono ad oggi precise linee-guida che il clinico possa seguire per una diagnosi e per suggerimenti terapeutici e prognostici. Le informazioni correnti sono basate su descrizioni patologiche di forme avanzate e sussiste il rischio che queste possano influenzare l'interpretazione clinica anche in casi meno gravi. L'origine embriologica dei melanociti uveali non consente una evoluzione iperplastica benigna e la terminologia delle lesioni pigmentate iridee viene rivista con approccio clinico anziché patologico che dovrebbe essere sempre a posteriori. Viene suggerita la definizione di Melanosi Primaria Acquisita (PAM) per le forme iniziali e di neoplasia melanocitica per le forme più avanzate a carattere infiltrativo, lasciando al patologo, quando possibile, la definizione istopatologica.

INTRODUZIONE

I melanomi uveali rappresentano le neoplasie intraoculari primarie più frequenti nell'uomo, nel cane e nel gatto.¹ Nonostante questa similarità di incidenza, la loro localizzazione ed il loro comportamento biologico varia in dipendenza della specie.

Nell'uomo i melanomi coroidali hanno incidenza superiore ad altre localizzazioni oculari e sono tumori altamente maligni ed aggressivi tendenti alla facile metastatizzazione, tanto che l'enucleazione non rappresenta un trattamento efficace nel limitarne la diffusione sistemica.^{2,3} Nel cane i tumori uveali più frequenti si manifestano a livello dell'uvea anteriore con melanomi ciliari più comunemente descritti. I melanomi uveali nel cane vengono considerati a bassa potenzialità di metastatizzazione. Esistono pareri discordi sulla loro influenza sul periodo di sopravvivenza ed accanto a lavori che indicano un'aspettativa di vita più breve,⁴ esistono pubblicazioni che mettono in dubbio la necessità di ricorrere alla enucleazione di un occhio ancora vedente.⁵ Nel complesso delle varie pubblicazioni comunque, includendo 359 neoplasie melanocitiche oculari, l'incidenza metastatica totale riportata è del 6,2% ed un indice mitotico >3 per 10 campi ad alto ingrandimento (40x) sembra costituire la soglia della malignità più aggressiva.⁴⁻⁶

Nel gatto, a differenza delle altre specie, i tumori melanocitici in generale sono rari e l'occhio rappresenta la loro localizzazione più comune.^{7,8}

Le forme neoplastiche intraoculari più frequenti avvengono a carico dell'uvea anteriore. Meno frequentemente si osservano melanomi localizzati al segmento posteriore (coroide) che, vista la loro scarsa incidenza, vengono riportati nella letteratura più corrente come atipici.⁹ Si suggerisce che il melanoma irideo del gatto sia uno stadio neoplastico terminale di un processo lento di pigmentazione progressiva ma va anche detto che non ci sono dati comparativi disponibili riguardo alla percentuale di trasformazione neoplastica di pigmentazioni ritenute clinicamente benigne e frequentemente riscontrate nel gatto. Anche in medicina umana il differenziamento clinico di lesioni melanocitiche iridee rappresenta spesso una sfida diagnostica probante ed impossibile senza un dato patologico.¹⁰

Sarebbe quindi importante per il clinico veterinario saper individuare parametri diagnostici e prognostici specie specifici che dettino un approccio corretto al caso. Le valutazioni cliniche sul paziente devono affidarsi a dati che sono ovviamente diversi dai dati che possono essere disponibili al patologo, e questo genera di solito incongruenze di terminologia e classificazioni spurie.

Lo scopo di questo articolo è, oltre a quello di presentare gli aspetti clinici, istologici, terapeutici e prognostici in corso di neoplasie melanocitiche iridee del gatto, anche quello di suggerire una classificazione delle lesioni pigmentate in senso clinico ed una sintesi delle caratteri-

Stefano Pizzirani

Medico Veterinario, Dottore di Ricerca in Oftalmologia Veterinaria, Diplomato ECVS, Diplomato ACVO
Cummings School of Veterinary Medicine, TUFTS University
North Grafton, MA, USA

Federica Maggio

Medico Veterinario, Diplomato ACVO
Tufts VETS, Walpole, MA, USA

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 02/03/2009 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 07/03/2009".

stiche istopatologiche attraverso una revisione della letteratura consultata, arricchita da esperienze personali.

I tumori pigmentati dell'occhio derivano da neoplasie che sviluppano dagli epiteli pigmentati o dai melanociti uveali. Mentre gli epiteli pigmentati embriologicamente derivano dal neuroectoderma, i melanociti uveali derivano da melanoblasti della neurocresta. Per questo motivo i tumori pigmentati degli epiteli dell'occhio vengono classificati in maniera diversa dai tumori melanocitici e non verranno trattati nel presente articolo. La derivazione embriologica comune fa sì che le neoplasie melanocitiche di uvea, meningi, cute e mucose vengano a volte comparate, anche se i loro comportamenti biologici cambiano sostanzialmente nelle diverse regioni anatomiche.^{7,11} E talvolta anche la terminologia clinica e patologica implica differenze fra l'oftalmologia e la dermatologia.¹²

I melanociti possono essere differenziati in tre sottogruppi che sono confinati a specifici distretti anatomici: la cute, l'uvea ed il sistema pilifero. La funzione dei melanociti uveali è diretta a limitare la diffusione, il riflesso e la rifrazione luminosa all'interno dell'occhio. In generale, i melanociti offrono protezione al DNA cellulare nei confronti delle radiazioni luminose. Questa attività si esplica a livello epidermico con la trasmissione dei melanosomi, granuli di pigmento prodotti e contenuti nel citoplasma melanocitario, alle cellule epiteliali vicine, ove questi granuli si distribuiscono attorno al nucleo proteggendo il DNA dalle radiazioni.¹³ Questa attività ovviamente è assente nell'iride ove anteriormente non esistono barriere epiteliali ed i melanociti sono normalmente distribuiti nello stroma irideo in numero variabile. Inoltre i melanociti uveali si differenziano da quelli cutanei in quanto smetterebbero di produrre granuli subito dopo la loro differenziazione e rimarrebbero dormienti per il resto della vita.¹⁴ Infatti la pigmentazione iridea non varia con l'esposizione al sole. La variazione del numero dei melanociti nello stroma irideo contribuisce al colore dell'iride, con iridi azzurre caratterizzate dalla loro assenza ma con normale quantità di pigmento contenuto nell'epitelio posteriore dell'iride.

La terminologia usata e con cui si indicano le lesioni melanocitiche è ad oggi confusa, soprattutto per i connotati patologici che si attribuiscono a valutazioni meramente cliniche. Per di più la terminologia non viene utilizzata in maniera standardizzata.

Per nevo si intende una malformazione tissutale congenita e con atipia cellulare benigna simile ad un tumore (amartoma).¹⁵ Nel linguaggio comune il termine nevo viene usato principalmente per gli amartomi melanocitici. I nevi melanocitici originano da una migrazione alterata dei melanoblasti della neurocresta e possono essere presenti alla nascita ma pigmentarsi solo successivamente e quindi apparire anche in età adulta. Come detto, la po-

polazione cellulare che compone un nevo melanocitico è atipica ed esistono classificazioni complesse per la loro nomenclatura.

Il termine melanocitoma venne per primo usato da Zimmerman, ad indicare un tumore melanocitico benigno che caratteristicamente colpisce il disco ottico nell'uomo.¹⁶ Dal punto di vista semantico il termine melanocitoma dovrebbe includere tutte le trasformazioni tumorali coinvolgenti i melanociti ma nell'uso comune viene utilizzato per indicare i melanomi benigni, in contrapposizione al vocabolo melanoma che sta ad indicare tumori maligni.^{17,18} Spesso i termini nevo e melanocitoma sono usati intercambiabilmente e per alcuni autori sono sinonimi.¹⁵ La differenza citopatologica fra nevi e melanocitomi è sottile, se non virtuale, tanto che alcuni autori usano esclusivamente il termine melanocitoma.¹⁸ In teoria i melanocitomi sono acquisiti e soggetti a crescita, mentre i nevi sono congeniti (anche se non visibili) e non soggetti a crescita a meno di trasformazione maligna.¹⁹ Il termine melanocitoma andrebbe sempre usato ad indicare le neoplasie melanocitiche benigne acquisite, più estese e tendenti ad una crescita progressiva, anche se lenta. Da un punto di vista clinico e soprattutto veterinario, è a volte impossibile determinare se una sospetta lesione pigmentata sia presente fin dalla nascita. Inoltre, il termine nevo è stato solo raramente usato in patologia veterinaria¹¹ e pertanto melanocitoma sarebbe una definizione più idonea ad includere tutte le lesioni pigmentate, congenite o acquisite, ritenute benigne clinicamente.¹⁸

La limitazione di termini come melanocitoma e melanoma risiede nel fatto che si basano su interpretazioni di tipo patologico e non andrebbero usate clinicamente ove Melanosi Primaria Acquisita (PAM, vedi in seguito) per le forme iniziali e neoplasia melanocitica per le forme con caratteristiche di invasività sarebbero più corrette.

CONSIDERAZIONI CLINICHE

Le pigmentazioni primarie dell'iride nel gatto sono reperti clinici frequenti ed il cosiddetto melanoma diffuso può rappresentare la loro forma evolutiva neoplastica più comunemente descritta. Più raramente vengono riportate forme neoplastiche nodulari e circoscritte (Figura 1) mentre spesso si focalizza l'attenzione su evoluzioni di tipo nodulare che possono essere isolate o svilupparsi sulla base di una diffusione più larga iniziale (Figura 2).

L'incidenza dei melanomi uveali nel gatto è stimata attorno ai 3 casi ogni 10.000 pazienti^{20,21} mentre nell'uomo l'incidenza riportata è di 6 casi sul milione.²

Non esistono predisposizioni di razza, sesso o lateralità, mentre la mediana di età a cui la neoplasia si presenta nella specie felina è di 11 anni (range 4-20).



FIGURA 1 - Melanocitoma irideo in un gatto. La lesione pigmentata era monolaterale, isolata, a contorni netti, ispessita e con aspetto velutato sulla superficie anteriore.



FIGURA 2 - Melanoma diffuso dell'iride in un gatto. Il tessuto irideo è cosparso da aree di forte pigmentazione che conferiscono un aspetto nodulare. Sono presenti discoria e sinecchie posteriori.

Nonostante segnalazioni di neoplasie melanocitiche dell'uvea anteriore siano presenti antecedentemente e siano relative a stati invasivi avanzati ove un aspetto nodulare veniva spesso riportato, furono Ackland et al. nel 1980 ad usare per primi il termine di *melanoma diffuso dell'iride* in una serie di 3 pazienti felini.²² Sicuramente da allora, ed una volta sollevato il problema, la maggior attenzione dei proprietari ed il progresso della cultura scientifica veterinaria hanno consentito di poter esaminare e descrivere forme più precoci ed iniziali, senza però che questo abbia contribuito ad una comprensione più dettagliata del problema. L'errore che può essere fatto è quello di riferire tutte le pigmentazioni iridee del gatto alla forma melanomatosa, particolarmente aggressiva nella specie felina.

Come ci si aspetta dalla definizione, la caratteristica principale del melanoma uveale anteriore nel gatto è la diffusa distribuzione primaria al tessuto irideo. La superficie anteriore dell'iride viene considerata la zona di partenza del processo nella stragrande maggioranza dei casi di melanoma uveale felino.²³ Come già accennato, l'insorgenza nei corpi ciliari è meno comune e nella coroide è rara. Purtroppo esiste una corposo letteratura riguardante le forme avanzate ed invasive di melanoma irideo, mentre, per ovvi motivi, altrettanto non si può dire sulle forme di pigmentazione iridea iniziale. La definizione quindi di melanoma diffuso primario dell'iride si riferisce principalmente e quasi assolutamente a quei casi che hanno subito una trasformazione in senso maligno e la cui descrizione è stata effettuata dopo che l'evoluzione clinica avanzata ha richiesto l'enucleazione. Forme diffuse o nodulari di neoplasie melanocitiche amelanotiche sono riportate più raramente.^{24,25}

Forme cliniche iniziali di aumentata pigmentazione iridea sono rappresentate da localizzazioni singole o multiple di aree pigmentate, di colore bronzo/brunastro. Il colore diluito è dovuto alla minore pigmentazione dei melanociti felini ed alla distribuzione sottile e superficiale delle lesioni iniziali. L'eterocromia acquisita o il cambio di aspetto dell'occhio è la ragione più frequente di presentazione a questo punto, in cui il paziente non mostra di solito altri segni clinici.

L'aspetto delle lesioni iniziali è piatto e non infiltrativo. Tali "macchie" possono manifestarsi a carico di un solo occhio (Figure 3 e 4) o essere bilaterali e con il passare del tempo possono rimanere stabili, tendere a confluire se multiple, o infine trasformarsi in forme invasive maligne.

Inizialmente il cambiamento di colore che accompagna l'insorgenza clinica è di solito meno intenso e non esistono pubblicazioni che lo caratterizzino in senso istopatologico. In fondo, l'atteggiamento clinico in questi casi è di pura osservazione. Capita di riferirsi a questo stadio clinico con il termine di melanosi (o melanocitosi) intendendo un processo di crescita a carico delle cellule pigmentate, senza riferimenti patologici. Niente vieta che alcune delle macchie pigmentate notate sull'iride dei gatti possano rientrare in questa categoria. La melanosi acquisita, intesa come iperplasia melanocitica, come avviene nelle efelidi da esposizione al sole in umana, non prevede una trasformazione cellulare con figure di atipia. Nel caso dell'iride comunque la terminologia suonerebbe sbagliata in quanto i melanociti iridei non sono soggetti a trasformazioni iperplastiche.

Nella nostra personale esperienza, i pochi casi che abbiamo avuto modo di osservare istologicamente mostravano un infiltrato melanocitico con mor-



Figura 3

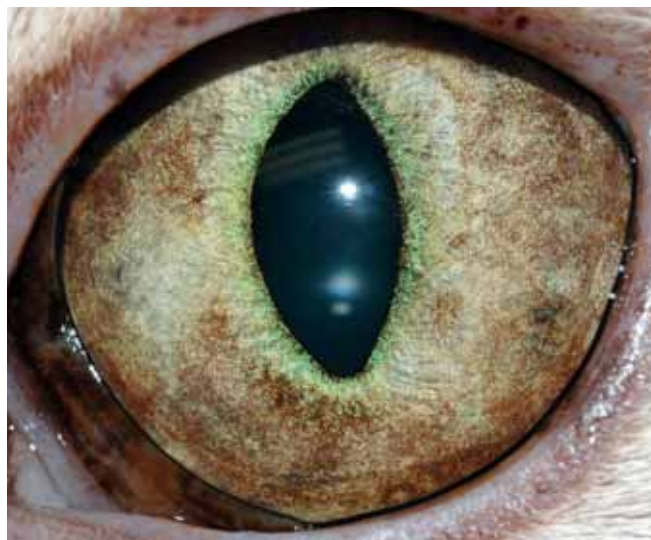


Figura 4

FIGURA 3 e 4 - Occhio destro e sinistro di un paziente felino. Mentre a destra è presente una piccola area pigmentata ventralmente al bordo pupillare, l'occhio sinistro appare affetto da una distribuzione pigmentata diffusa di colore bronzeo. Non esistono modificazioni a carico dello stroma irideo né variazioni della forma pupillare. Aree di maggior sottigliezza iridea sono intuibili. Il significato clinico di queste lesioni è incerto. La definizione clinica in questo caso sarebbe di PAM.

fologia cellulare leggermente atipica, con cellule rotonde ed epitelioidi, con piccoli nuclei uniformi, affiancate a cellule fusiformi e più normali (Figura 5). L'assenza di marcato pleomorfismo e l'invasione tessutale limitata ed uniforme ad interessare pochi strati anteriori dell'iride, sono caratteristici di una forma benigna. Melanocitoma dovrebbe essere la caratterizzazione patologica, fatta comunque a posteriori.

Infiltrati melanofagici, possibili con l'età e la progressiva dispersione di pigmento associata ad atrofia iridea (Figure 6 e 7) o in seguito a proces-

si infiammatori intraoculari (Figura 8) possono altresì contribuire ad un cambiamento di colore irideo bilaterale e tali cambiamenti ovviamente non rappresentano forme neoplastiche ma possono essere clinicamente difficili da differenziare.

Una definizione clinica ideale potrebbe essere Melanosi Primaria Acquisita (PAM) per riferirsi ad una classificazione esistente ed accettata in medicina umana che viene usata però per descrivere pigmentazioni congiuntivali acquisite e che possono manifestare benignità o malignità. La PAM è istologicamente suddivisa in forme con atipia e senza atipia cellulare. Il 50% delle forme che mostrano atipia evolvono in melanoma.²⁶ Non esiste PAM iridea, ma nel gatto la terminologia, includendo possibilità multiple dal punto di vista patologico, sembrerebbe la più appropriata, almeno per un riferimento clinico. Nell'uomo una facile biopsia congiuntivale dà alla PAM un connotato istologico preciso, mentre nel caso delle lesioni pigmentate iridee, la difficoltà e le complicazioni associate ad una biopsia uveale, precludono l'analisi di un corrispettivo aspetto patologico della maggior parte di queste lesioni.

Nel cane, neoplasie melanocitiche che colpiscono specifici settori (cavità orale, regioni sottoungueali e giunzioni muco-cutanee) vengono classificate come maligne, a prescindere dalla morfologia cellulare o dalle caratteristiche di invasività,¹¹ basandosi su criteri di comportamento biologico più che cellulare. Per quanto riguarda la localizzazione iridea nel gatto, non esiste al momento un gruppo di controllo in cui tali lesioni pigmentate siano state seguite nel tempo. Nella nostra esperienza, in diversi casi che abbiamo seguito periodicamente con do-

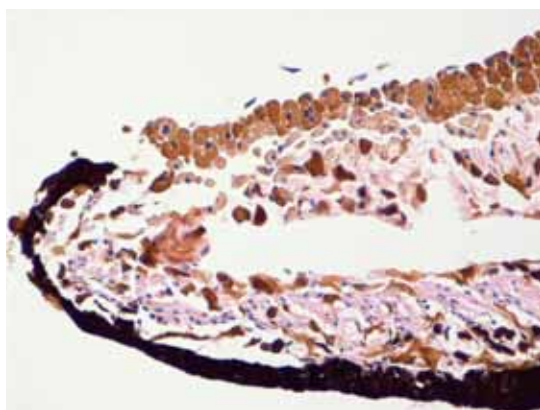


FIGURA 5 - Microfotografia della porzione pupillare dell'iride di un gatto affetto da PAM. Si notano cellule rotonde pigmentate e dalle dimensioni simili sul bordo anteriore irideo. I nuclei sono evidenti e piccoli. Alcuni melanofagi e melanociti sono più sparsi nello stroma. Ectropion del bordo pupillare è evidente. La PAM in questo caso è associata ad atipia cellulare di carattere benigno. Melanocitoma irideo.



Figura 6

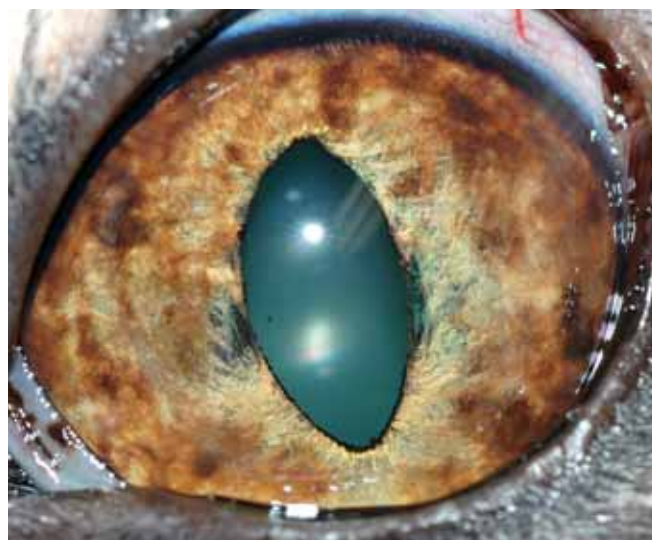


Figura 7

FIGURA 6 e 7 - Gatto femmina sterilizzata di 14 anni. Entrambi gli occhi presentano PAM ed atrofia iridea. Senza un corrispettivo istologico è difficile distinguere una pigmentazione melanocitica da una pigmentazione melanofagica. La distribuzione delle macchie e la loro estensione in questo particolare caso non hanno subito variazioni nel corso di 6 mesi.

cumentazione fotografica, le lesioni pigmentate sono rimaste localizzate e non hanno subito sostanziali cambiamenti. È nostra impressione che le forme bilaterali abbiano un comportamento più benigno e prolungato nel tempo e che possano rappresentare infiltrati melanofagici anziché essere forme iniziali neoplastiche. In questi soggetti infatti si nota spesso atrofia iridea associata e la loro età è spesso avanzata. L'attrito della lente aumentata di volume con il neuroepitelio irideo potrebbe spiegare l'atrofia e la dispersione pigmentaria con suc-

cessiva fagocitosi melanofagica. (Figure 6 e 7). Altri casi localizzati o diffusi ed unilaterali sono più difficili da interpretare (Figura 9). Fino a quando non saranno disponibili dati oggettivi sulla percentuale di queste lesioni che subiscono una trasformazione maligna, a nostro avviso la definizione di Melanosi Primaria Acquisita è quella che clinicamente meglio si adatterebbe alle lesioni brunastre iniziali. Nei casi in cui la progressione sia limitata o lenta, la semplice osservazione è un atteggiamento clinico consigliato. Per una monitoraggio accurato,

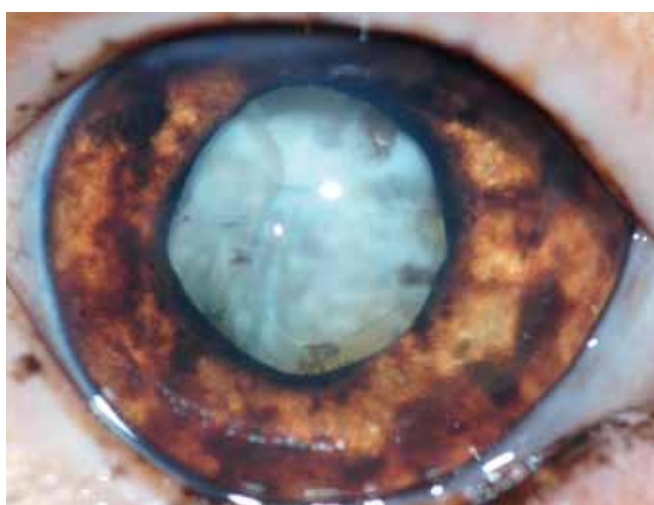


FIGURA 8 - Paziente felino a cui era stato effettuato intervento di cataratta 3 anni prima. Una intensa leucocoria è evidente, rappresentata da gravi opacità capsulari posteriori e ricrescita di fibre lenticolari. Dispersione di pigmento è visibile sulla capsula anteriore soprattutto in corrispondenza del bordo di capsuloressi. Il bordo irideo è discorico ed il tessuto irideo leggermente ispessito. Le lesioni pigmentate multifocali sono state interpretate come accumuli melanofagici.

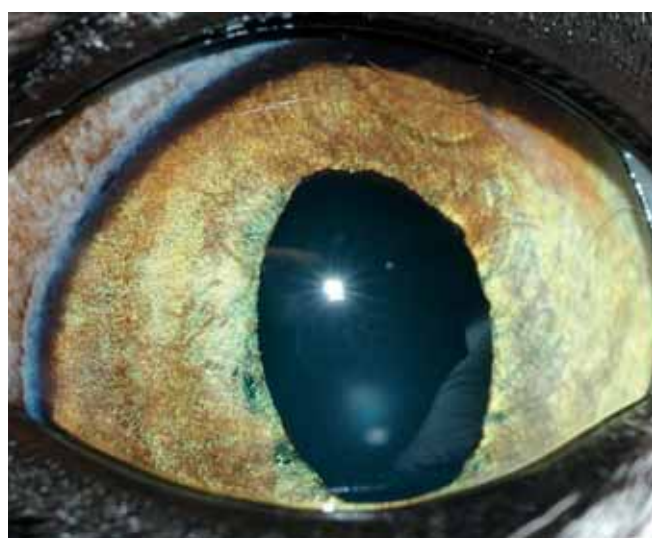


FIGURA 9 - PAM con diagnosi patologica di melanocitoma irideo. Si nota iperpigmentazione diffusa dell'iride, con aree di atrofia stromale. Il bordo pupillare mediale presenta anche alcune aree di ectopia uveae.

fotografie periodiche rappresentano il miglior modo per poter comparare periodi diversi e valutare oggettivamente i cambiamenti.

È possibile che una percentuale imprecisata di queste forme iniziali di melanosi iridea evolva in melanoma, come suggerito dalla letteratura disponibile. Lo stesso avviene per i melanocitomi iridei nell'uomo.²⁷

La trasformazione delle forme superficiali iniziali in melanoma corrisponde istologicamente ad una trasformazione di atipia cellulare avanzata ed a invasività irregolare e profonda dello stroma irideo. Nell'uomo, criteri clinici per sospettare una trasformazione melanomatosa di una lesione melanocitica sull'iride sono 1) prominente vascolarizzazione 2) ectropion iridis 3) cataratta secondaria 4) glaucoma secondario 5) crescita progressiva come da documentazione fotografica.²⁸ Un aumento o la prominente della vascolarizzazione non è stato riportato in veterinaria ove l'uso della angiografia con fluoresceina è raro, ma la rapida crescita, l'ispessimento e l'incremento di pigmentazione iridei, la discoria e l'ectropion iridis, e la presenza di glaucoma sono criteri altrettanto seguiti per il sospetto clinico di neoplasia melanocitica maligna.

Nella nostra esperienza, ectropion iridis è possibile anche in corso di melanocitoma irideo o PAM con atipia (Figura 10), causata da presenza di membrana fibrovascolare pre-iridea. In medicina umana la presenza di glaucoma viene riportata anche in corso di melanocitoma, i cui meccanismi sono dovuti soprattutto alla dispersione di pigmento e reazione macrofagica nel trabecolato più che all'infiltrazione cellulare dell'angolo (di solito localizzata a percentuali angolari limitate).²⁹⁻³¹ Non si conoscono referenze di letteratura su forme

benigne nel gatto che possano indurre glaucoma. In caso di presenza contemporanea di glaucoma secondario e melanosi clinica dell'iride, non esiste comunque dubbio che l'enucleazione sia la scelta migliore per il paziente.

Le forme che tendono a progredire, lo fanno a volte rapidamente (settimane) o spesso con un decorso lento e progressivo (mesi/anni). Si assiste in quei casi ad un aumento progressivo di intensità nella pigmentazione fino a raggiungere un colore marrone scuro o nerastro, con diffusione aumentata a coinvolgere gran parte dell'iride che appare oltremodo ispessita e deformata (Figura 11). I movimenti iridei nella circostanza sono diminuiti e si può notare anche anisocoria. L'invasione neoplastica procede poi coinvolgendo tutto lo spessore dell'iride ed in seguito i corpi ciliari ed il trabecolato, il plesso venoso sclerale, la sclera, episcera e tessuti extraoculari.

Il momento della presentazione è un fattore che chiaramente esula dal controllo da parte del medico veterinario. Proprietari più attenti presenteranno il proprio animale in forme iniziali mentre potrà accadere che alla presentazione il tumore possa aver invaso addirittura i tessuti extraoculari. Questa variabilità clinica alla presentazione si riflette anche sull'informazione disponibile in letteratura dove esistono scarsi lavori con inclusione omogenea di stadi del tumore e quando esistono i loro numeri sono molto limitati.

Il melanoma diffuso dell'iride nel gatto rappresenta una neoplasia maligna altamente aggressiva e metastatizzante. Questo la differenzia dalle neoplasie uveali del cane ove la maggior parte delle neoplasie è benigna e l'incidenza metastatica è bassa. Dal momento che non esistono linfatici all'interno del globo oculare, le metastatizzazioni di neoplasie

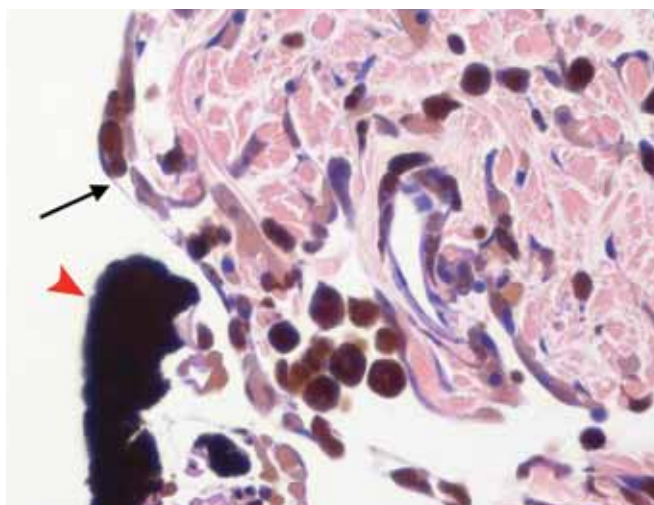


FIGURA 10 - Particolare istologico di un bordo pupillare in un gatto con melanocitoma irideo. Si noti la presenza di una membrana fibrovascolare anteriore dell'iride (freccia) che si continua anche sulla superficie del neuroepitelio posteriore (testa di freccia rossa). Sono presenti alcuni melanofagi, come spesso accade in presenza di esfoliazione.



FIGURA 11 - Avanzato stadio di melanoma diffuso dell'iride in un gatto. L'iride è totalmente pigmentata, ispessita e con ovvia discoria causata da contrazione dello stroma invaso dal processo neoplastico. Si può intravedere dispersione pigmentaria sulla superficie capsulare anteriore.

intraoculari si diffondono per via ematogena ed il fegato, per ragioni non ancora stabilite, è di solito l'organo bersaglio primario.³² Il fegato rappresenta una specie di "organo linfatico sentinella" in corso di melanoma oculare e viene coinvolto nel 95% dei casi metastatici nell'uomo, anche come unico sito di propagazione.³³ Metastasi polmonari e toraciche, così come le spleniche, sono ugualmente comuni.^{34,35} In corso di melanoma i tempi di latenza per la comparsa di tumori a distanza sono variabili e possono manifestarsi anche dopo anni.^{22,36} Ovviamente il tempo di propagazione dipende dalla diffusione e dallo stadio a cui il paziente viene esaminato. Mancano comunque dati estesi ed organizzati prospettivamente sull'importanza della morfologia cellulare a parità di diffusione. Le presunte informazioni correnti sono basate su singoli studi retrospettivi in cui tra l'altro i criteri di inclusione variano nei diversi articoli.

L'estensione tumorale a tessuti contigui è stata riportata per neoplasie in stadio estremamente avanzato in cui l'invasione neoplastica avveniva attraverso la sclera ed i tessuti vicini.³⁷ Quando la crescita neoplastica invade strutture extraoculari (congiuntiva), metastasi linfatiche divengono allora possibili.

CAUSE

Studi meta-analitici in medicina umana hanno associato il melanoma irideo ad esposizione a raggi UV ed iridi chiare.^{11,38,39} La minor protezione nei confronti dei raggi UV (causa di possibili mutazioni) da parte di iridi meno pigmentate e/o l'associazione del colore chiaro dell'iride con fattori genetici di predisposizione vengono ritenute teorie possibili. Predisposizioni familiari nell'associazione fra melanomi cutanei ed uveali vengono riportate in medicina umana e mutazioni in fattori genetici di soppressione tumorale (p16INK4a e p14ARF al loco di suscettibilità per il melanoma cutaneo sul cromosoma 9) pur sospettati non hanno ancora avuto conferma.^{40,41} L'esposizione a luce UV provoca normalmente danni al DNA scindendo basi pirimidiniche che possono legarsi a basi diverse dalle naturali e creare mutazioni. La mancanza o la mutazione genetica dei normali fattori di riparazione per escissione nucleotidica (NER), come avviene in malattie che predispongono alla sensibilità alle radiazioni solari (xeroderma pigmentoso) aumenta notevolmente l'incidenza dei tumori cutanei, melanoma compreso.⁴² Quale sia il ruolo della proteina di soppressione tumorale p53 nel corso di melanoma non è ancora chiaro in medicina umana e veterinaria.^{11,43}

Il melanoma uveale è stato sperimentalmente indotto iniettando nella camera anteriore di gatti neonati il ceppo Gardner del virus del fibrosarcoma felino (FeSV).^{44,45} Due studi separati^{46,47} hanno testato con PCR 36 e 10 melanomi felini rispettivamente, ed in uno di essi il DNA provirale FeLV/FeSV è stato reperito solo in 3 campioni (8,3%).⁴⁷ L'associazione è bassa e probabilmente non significativa ed inoltre lo stu-

il controllo dell' iperadrenocorticism (Cushing) del cane

amodo.it

SEMPLICE

RAPIDO

CON EFFETTO
REVERSIBILE

NESSUN EFFETTO
CITOTOSSICO

MARCHIO REGISTRATO

new

Ora disponibile la nuova
confezione da 10 mg



323.MX08

Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23

20093 • Cologno Monzese

Tel. 0225101 • Fax 022510500

dio non includeva un gruppo di controllo con tumori non-melanocitici per cui i dati sono scarsamente interpretabili.

DIAGNOSI CLINICA E DIAGNOSI DIFFERENZIALI

La caratteristica peculiarità del melanoma diffuso nel gatto rende la diagnosi clinica facile soprattutto se si segue il paziente fin dalle prime manifestazioni di lieve iperpigmentazione iridea. L'esame con lampada a fessura consente di valutare lo spessore irideo e la simmetria della profondità della camera anteriore. Il reperto di cellule pigmentate sulla capsula anteriore della lente o disperse nell'acqueo è frequente nelle forme più avanzate ma non ha significato nel definire la malignità in quanto la dispersione cellulare e di pigmento nell'acqueo avviene facilmente per la mancanza di barriere anteriori e la degenerazione cui le cellule melanocitarie vanno facilmente incontro anche nelle forme benigne. Nei melanocitomi localizzati è facile notare l'aspetto vellutato e poroso della superficie iridea anteriore, che rappresenta probabilmente un sito di facile esfoliazione (Figura 1). Nel gatto è possibile esaminare l'angolo direttamente, ma con l'ausilio di una lente da gonioscopia nei soggetti più collaborativi, si può analizzare più precisamente l'invasione dell'angolo camerulare. Un esame ecografico con sonde ad alta frequenza e risoluzione o di ultrabiomicroscopia (UBM) se disponibile, è sempre indicato per valutare l'ispessimento irideo ed i corpi ciliari. Sonde inferiori ai 20MHz hanno scarsa risoluzione e non forniscono dati affidabili, almeno nei primi stadi della malattia. Una documentazione fotografica andrebbe sempre allegata alla scheda clinica in quanto nessun disegno è mai abbastanza accurato. La comparazione iconografica a distanza di tempo consente valutazioni oggettive sulla crescita, almeno radiale, delle lesioni. La dilatazione dell'iride andrebbe effettuata solo dopo l'acquisizione della documentazione fotografica ed in caso di valori pressori intraoculari normali.

Nel caso di masse nodulari o in stadi avanzati della diffusione, si devono considerare nelle possibili diagnosi differenziali i tumori epiteliali irido-ciliari, sia quando pigmentati che non-pigmentati. Tali tumori come detto coinvolgono l'epitelio ciliare o irideo a derivazione embriologica neuroectodermica. In caso di tumori a preponderante invasione ed origine dall'epitelio pigmentato, la pigmentazione li rende irriconoscibili clinicamente da neoplasie melanocitiche. L'enucleazione rappresenta comunque la soluzione chirurgica più adottata ed in ambito istopatologico la loro differenziazione può essere facile o richiedere colorazioni immunoistochimiche per una diagnosi certa.

Infiammazioni granulomatoze e non, vanno consi-

derate quando l'iride appare ispessita e soprattutto in quei rari casi in cui ci si trovi di fronte ad un melanoma amelanotico.

Le cisti iridee nel gatto non sono frequenti ma quando presenti spesso sono aderenti al tessuto irideo, soprattutto al margine pupillare e sono intensamente pigmentate tanto che non consentono di solito una transilluminazione. Una ecografia con sonda di almeno 20MHz rende la diagnosi possibile in questi casi. Da sottolineare che le cisti iridee possono rappresentare una frequente misdiagnosi anche in oftalmologia umana.^{28,29}

Le biopsie iridee sono associate a complicazioni quali emorragie e ad aumentato rischio di metastasi, sia locali che sistemiche.^{22,35} Inoltre in caso di melanoma diffuso non c'è la certezza di prelevare il campione più rappresentativo ed anche in caso di conferma diagnostica, la biopsia non fornisce accuratezza sulla distribuzione ed invasione del tumore che ha importanza prognostica nel gatto. Cinonostante biopsie iridee vengono comunemente effettuate per ragioni diagnostiche in oftalmologia umana.²⁹

Quando più raramente la neoplasia origina nei corpi ciliari la diagnosi viene ritardata fino a quando il tumore non è in stato più avanzato e clinicamente distinguibile. In questi casi l'invasione degli spazi trabecolari e dei plessi vascolari sclerali può essere già avvenuta e l'enucleazione andrebbe suggerita ed effettuata immediatamente.

CONDIZIONI ASSOCIATE E COMPLICAZIONI

Il buftalmo è uno dei segni più frequenti alla presentazione ed il glaucoma secondario è una comune complicazione nelle neoplasie melanocitiche del gatto.⁴⁸

L'invasione diretta dell'angolo da parte di tessuto neoplastico o una chiusura dello stesso per ispessimento della base dell'iride e/o del corpo ciliare sono fattori che contribuiscono allo sviluppo del glaucoma. L'invasione dei vasi sclerali può altresì diminuire la capacità di filtraggio dell'umor acqueo. Oltre alla invasione neoplastica delle strutture di drenaggio camerulare, si osserva spesso la presenza di una membrana fibrovascolare pre-iridea che contribuisce alla diminuzione del deflusso umorale.

In caso di PAM si può riscontrare comunque la formazione di membrane fibrovascolari pre-iridee per attivazione di fattori di crescita fibroblastici e vascolari endoteliali, a prescindere dalla morfologia neoplastica. Tali fattori (VEGF e bFGF) sono significativamente aumentati in corso di melanoma.⁴⁹ Tali membrane possono essere la causa di glaucoma cronico anche in caso di non-malignità. In tutti i casi, la presenza di glaucoma secondario rappresenta una indicazione razionale ed indiscutibile per una pronta enucleazione.

Segni di uveite accompagnano usualmente la presenza di una neoplasia intraoculare e, talvolta, può essere la prima diagnosi effettuata. L'uveite viene spesso indicata come la "sindrome di mascheramento" per il fatto che malattie diverse da cause infettive ed immuno-mediate, ad esempio le neoplastiche, possono avere segni iniziali di presentazione non specifici.⁵⁰ La rottura della barriera emato-acqueo causata dall'invasione neoplastica può determinare intorbidamento dell'acqueo, presenza di fibrina ed ifema.

Spesso si possono notare depositi pigmentati sulla capsula anteriore della lente. La dispersione cellulare e pigmentaria dalla superficie anteriore dell'iride viene ritenuta responsabile in oftalmologia umana di forme di glaucoma secondario o di inseminamento neoplastico (tumori satellitari) in aree iridee diverse.

Non ci sono sintomi o segni clinici intraoculari di solito associati con PAM. Quando la neoplasia melanotica raggiunge invece stadi più avanzati, si riscontrano segni di uveite anteriore quali intorbidamento dell'acqueo, dispersione di pigmento, più frequentemente sulla capsula anteriore della lente, presenza di sinechie che possono essere a 360 gradi e contribuire ad un glaucoma secondario da blocco pupillare con iride bombata.

Parole chiave

Gatto, iride, melanoma, melanocitoma, melanosi.

■ Feline iridal melanocytic neoplasia. Part 1. Clinical considerations

Summary

In the first part of this review article the clinical aspects and considerations of melanocytic lesions on feline iris are examined. The lack of sharp guidelines makes diagnosis and therapeutical and prognostic decisions difficult for the clinician. Current information is mostly based on pathological descriptions regarding severe cases that do not offer though any interpretative clue for the initial lesions seen in the early stages of the disease. The embryological derivation of uveal melanocytes prevents benign hyperplasia occurrence and a new medical terminology for iridal lesions is proposed in clinical situations where pathological description is not yet possible. Primary Acquired Melanosis (PAM) is suggested for early pigmented lesions while melanocytic neoplasia should be used for more infiltrative lesions.

Key words

Feline, iris, melanoma, melanocytoma, melanosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Mould JRB, Petersen-Jones SM, Peruccio C, et al. Uveal Melanocytic Tumors In: Peiffer RL, Simons KB, eds. Ocular Tumors in Animals and Humans. Ames: Iowa State Press, 2002; 225-282.
2. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Research* 2001; 11:255-263.
3. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110:962-965.
4. Giuliano EA, Chappell R, Fischer B, et al. A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. *Vet Ophthalmol* 1999; 2:185-190.
5. Wilcock BP, Peiffer RL, Jr. Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. *Vet Pathol* 1986; 23:418-424.
6. Bussanich NM, Dolman PJ, Rootman J, et al. Canine uveal melanomas: series and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1987; 23:415-422.
7. Patnaik AK, Mooney S. Feline melanoma: a comparative study of ocular, oral, and dermal neoplasms. *Vet Pathol* 1988; 25:105-112.
8. Ramos-Vara JA, Miller MA, Johnson GC, et al. Melan A and S100 protein immunohistochemistry in feline melanomas: 48 cases. *Vet Pathol* 2002; 39:127-132.
9. Harris BP, Dubielzig RR. Atypical primary ocular melanoma in cats. *Vet Ophthalmol* 1999; 2:121-124.
10. Biswas J, D'Souza C, Shanmugam MP. Diffuse melanotic lesion of the iris as a presenting feature of ciliary body melanocytoma: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:378-382.
11. Smith SH, Goldschmidt MH, McManus PM. A comparative review of melanocytic neoplasms. *Vet Pathol* 2002; 39:651-678.
12. Folberg R, McLean IW. Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: terminology, classification, and biologic behavior. *Hum Pathol* 1986; 17:652-654.
13. Majno G, Joris I. Symptoms of cellular disease: intracellular accumulations In: Majno G, Joris I, eds. Cells, Tissues and Diseases. New York: Oxford University Press, 2004; 75-127.
14. Boissy RE. The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. *Dermatol Clin* 1988; 6:161-173.
15. Zimmerman LE. Melanocytes, Melanocytic Nevi, and Melanocytomas. *Invest Ophthalmol* 1965; 4:11-41.
16. Zimmerman L, Garron L. Melanocytoma of the optic disc. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2:431-440.
17. Wilcock B. Eye, Eyelids, conjunctiva, and Orbit In: McGavin M, Zachary J, eds. Pathologic Basis of Veterinary Diseases. 4th ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007; 1349-1413.
18. Jones T, Hunt R, King N. The skin and its appendage In: Jones T, Hunt R, King N, eds. Veterinary Pathology. Baltimore: William & Wilkins, 1997; 817-871.
19. Magana-Garcia M, Ackerman AB. What are nevus cells? *Am J Dermatopathol* 1990; 12:93-102.
20. Peruccio C, Barbasso E, Terlizzi D, et al. Feline ocular melanomas. *Veterinaria (Cremona)* 2000; 14:7-30.
21. Williams LV, Gelatt KN, Gwin RM. Ophthalmic Neoplasms in the Cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1981; 17:999-1008.
22. Acland GM, McLean IW, Aguirre GD, et al. Diffuse iris melanoma in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176:52-56.
23. Dubielzig RR. Ocular neoplasia in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20:837-848.
24. Bjerkas E, Arnesen K, Peiffer RL, Jr. Diffuse amelanotic iris melanoma in a cat. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1997; 7:190-191.
25. Paratici C, Venco L, Kramer L, et al. Amelanotic iris melanoma in a cat. [Italian]. *Veterinaria (Cremona)*. Cremona, Italy: Edizioni SCIVAC, 2003; 1713, 91-93.
26. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985; 16:129-135.
27. Cialdini AP, Sahel JA, Jalkh AE, et al. Malignant transformation of an iris melanocytoma. A case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 27:348-354.
28. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. *Ophthalmology* 1983; 90:716-720.

29. Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Iris melanocytoma: clinical features and natural course in 47 cases. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:468-475.
30. Fineman MS, Eagle RC, Jr., Shields JA, et al. Melanocytomalytic glaucoma in eyes with necrotic iris melanocytoma. *Ophthalmology* 1998; 105:492-496.
31. Teichmann KD, Karciglu ZA. Melanocytoma of the iris with rapidly developing secondary glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1995; 40:136-144.
32. Folberg R. The Eye. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 1421-1447.
33. Eskelin S, Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2003; 97:465-475.
34. Bertoy RW, Brightman AH, Regan K. Intraocular melanoma with multiple metastases in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 192:87-89.
35. Williams LW, Gelatt KN, Gwin RM. Ophthalmic neoplasms in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1982; 18:999-1008.
36. Duncan D, Peiffer R. Morphology and Prognostic Indicators of Anterior Uveal Melanomas in Cats. *Progress in Veterinary & Comparative Ophthalmology* 1991; 1:25-32.
37. Bellhorn RW, Henkind P. Intra-ocular malignant melanoma in domestic cats. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1970; 89:321-333.
38. Weis E, Shah CP, Lajous M, et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:54-60.
39. Schmidt-Pokrzywniak A, Stang A, Bornfeld N, et al. Risk of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2007; 114:1418; author reply 1418.
40. Kodjikian L, Nguyen K, Lumbroso L, et al. Familial uveal melanoma: a report on two families and a review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:389-395.
41. Smith JH, Padnick-Silver L, Newlin A, et al. Genetic study of familial uveal melanoma: association of uveal and cutaneous melanoma with cutaneous and ocular nevi. *Ophthalmology* 2007; 114:774-779.
42. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today* 1999; 5:86-94.
43. Roels S, Tilmant K, Ducatelle R. p53 expression and apoptosis in melanomas of dogs and cats. *Res Vet Sci* 2001; 70:19-25.
44. Shaddock JA, Albert DM, Niederhorn JY. Feline uveal melanomas induced with feline sarcoma virus: potential model of the human counterpart. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67:619-627.
45. Albert DM, Shaddock JA, Craft JL, et al. Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 20:606-624.
46. Cullen CL, Haines DM, Jackson ML, et al. Lack of detection of feline leukemia and feline sarcoma viruses in diffuse iris melanomas of cats by immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest* 2002; 14:340-343.
47. Stiles J, Bienze D, Render JA, et al. Use of nested polymerase chain reaction (PCR) for detection of retroviruses from formalin-fixed, paraffin-embedded uveal melanomas in cats. *Vet Ophthalmol* 1999; 2:113-116.
48. Wilcock BP, Peiffer RL, Jr., Davidson MG. The causes of glaucoma in cats. *Vet Pathol* 1990; 27:35-40.
49. Ugurel S, Rappl G, Tilgen W, et al. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol* 2001; 19:577-583.
50. Tsai T, O'Brien JM. Masquerade syndromes: malignancies mimicking inflammation in the eye. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42:115-131.



In cooperation with



Facoltà di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Bologna

WORLD VETERINARY ORTHOPEDIC CONGRESS

Bologna (Italy) - September 15th - 18th, 2010

Organized by



Soc. cons. a.r.l. certified ISO 9001:2008

