

Oronasální fibrom u varana skvrnitého (*Varanus salvator*)

J. Hnízdo¹, O. Hes²

¹ AA-Vet, veterinární Klinika, Praha, ² Odd. speciální diagnostiky, Šiklův Patologicko-Anatomický Ústav (ŠPAÚ), Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn:

Hnízdo J., Hes O.: Oronasální fibrom u varana skvrnitého (*Varanus salvator*)

Příspěvek popisuje případ chronické dysfagie u varana skvrnitého (*Varanus salvator*). Klinickým vyšetřením byl prokázán novotvar v dutině ústní, jehož báze se nacházela v dutině nosní, kterou zcela vyplňoval. Tento nález byl potvrzen rentgenologicky. Ostatní klinická vyšetření byla bez patologického nálezu. Po resekci tumoru dutinou ústní a pomocí dorzální rhinotomie, byl biotát podroben důkladnému histologickému vyšetření. Při Van Giesonově reakci se barvila tkáň červeně, imunohistochemické barvení použitím protilátky proti S-100 proteinu bylo negativní. Jednálo se o benigní fibrom. Následně jsou diskutovány diferenciální diagnózy a porovnání s dokumentovanými kasuistikami, stejně jako možnosti a prognóza chirurgické a konzervativní terapie.

Summary:

Hnízdo J., Hes O.: **Oronasal fibroma in a Water Monitor** (*Varanus salvator*)

The article describes a case of chronic dysphagia in a Water Monitor (*Varanus salvator*). The clinical examination demonstrated a large neoplasia originating from nasal cavity, which was completely obstructed by the tumor, reaching through the left palatin fenestrum into the mouth cavity. This finding was confirmed radiologically. Further clinical examination was without any relevant findings. Following surgical resection of the tumor mass through the open mouth, a dorsal rhinotomy was performed to reach the base of the tumor. Through this approach, a complete resection of the tumor was achieved. The mass was examined histologically with routine HE staining. With Van Gieson staining the tissue was coloured red. The immunohistochemical staining with antibodies against S-100 protein was negative. The definitive diagnosis was a benign fibroma. Possible differential diagnoses are discussed as well as other documented case reports (concerning different types of fibrous tumors in reptilia). Possibilities of surgical and conservative treatment are mentioned as well as their prognosis.

V únoru 2002 byl na našem pracovišti vyšetřen cca 6 let starý varan skvrnitý (*Varanus salvator* (LAURENTI)), samice, evropský odchov, 162 cm CDT. Zvíře bylo chováno pět let solitárně ve velké chovatelské stanici. Mikroklimatické podmínky v chovu byly optimální. Před deseti týdny byl poprvé pozorován snížený zájem o běžně nabízenou potravu (myši, kuřata, potkani- živí či čerstvě zabíjí). Posledních 30 dní ještě zcela odmítal příjem potravy. Dle údajů majitele se samice o nabízenou kořist poslední, nepokoušela se jí ovšem uchopit. Varan byl v posledních dnech oslabený a mírně apatický, občas byla pozorována salivace. Vyměšování nebylo v této době pozorováno. Před nástupem obtíží měl trus fyziologickou konzistenci, k defekaci docházelo zpravidla ve vodní nádrži, tudíž nelze posoudit vylučování moči.

Klinické vyšetření:

Varan pozorně vnímal své okolí, výživný stav byl dobrý. Pohyb a postoj byl fyziologický, při manipulaci se ještě vehementně bránil. Kůže byla bez patologického nálezu, stejně jako sliznice spojivek a kloaky. Vzhledem k agresivitě pacienta, nebylo možné řádně vyšetřit sliznice dutiny ústní bez sedace. Respirace byla klidná, bez patologického nálezu, stejně jako palpce dutiny tělní a adspekce kloaky. Oči a nozdry byly čisté bez výtoku či nálepů. Palpce čelistí nevykazovala odchylky od normy, hlava byla symetrická. Další klinické vyšetření bylo provedeno v sedaci tiletaminem/zolazepamem (Telazol 1.5 mg/kg i.m.) a butorphanolem (Torbugesic 0.5 mg/kg i.m.). Při vyšetření dutiny ústní byl prokázán v oblasti levého fenestra tvrdého patra 29 mm x 30 mm x ? mm velký tvrdý novotvar, jehož báze zasahovala hluboko do levé nosní dutiny. Sliznice byly bledě růžové, hladké, bez erozivních změn.

Diferenciální diagnóza:

Dle klinického vyšetření je nutné brát v úvahu neoplazie, abscesy (kousnutí, cizí těleso atd.), zánětlivé procesy jakými jsou například reaktivní granulomy či mycetomy, dále je nutné zvážit diagnózu fibrózní dysplazie.

Specializovaná vyšetření:

RTG vyšetření: Při rentgenologickém vyšetření hlavy byla nalezena především v dorzoventrální projekci dobře ohraničenou, radiodenzní konsolidaci v levé dutině nosní. Tato masa byla především v projekci s otevřenou tlamou (takzvané "open mouth" projekci) dobře viditelná. Nebylo možné prokázat periostální reakci. Doplňující sonografické vyšetření celomou neprokázalo žádné patologické nálezy.

Hematologické vyšetření: leukocyty $11.5 \times 10^9/l$, erytrocyty $0.97 \times 10^{12}/l$, hematokrit 0.30 l/l.

Diferenciální rozpočet leukocytů: lymfocyty 27.9%, monocyty 18.6%, heterofilní granulocyty 52.1%, eosinofilní granulocyty 0.7%, basofilní granulocyty 0.7%, azurofilní granulocyty 0% (barvení dle Pappenheima, May-Grünwald, Giemsa- Romanowsky). Nebyli prokázáni krevní paraziti. Kromě toho byly stanoveny některé krevní biochemické parametry: Kyselina močová 357 mol/l, draslík 5.53 mmol/l, ALP 54.5 U/l, ALT 8.25 U/l, glukóza 11.5 mmol/l (určeno analytickým přístrojem Reflotron).

Terapie:

Jelikož se varan již nacházel v sedaci bylo po ukončení klinického vyšetření provedeno prohloubení anestzie pomocí ketaminu (Ketaset , 30 mg/kg i.m.) a bylo přistoupeno k chirurgickému odstranění novotvaru. Dutinou ústní nebylo možné resekovat celý útvar, neboť báze zasahovala hluboko do dutiny nosní a zcela ji vyplňovala. Z tohoto důvodu byl po rutinní přípravě operačního pole zvolen přístup dorzální rhinotomií, vedený cca 40 mm dlouhou longitudinální incizí, přímo kaudálně od levého nosního otvoru až k rostrálnímu okraji os nasale. Pahýl novotvaru byl preparován až na kostěný podklad a tkáň byla co nerozsáhleji resekována. Rána byla vypláchnuta fyziologickým roztokem, důkladně elektrokauterizována a byla provedena hemostáze pomocí želatinové houbičky s hemostyptikem (Gelaspon Schwamm), doplněná chemickou kauterizací jodovou tinktúrou. Rhinotomie byla uzavřena v jedné vrstvě evertujícími jednotlivými stehy nevstřebatelným monofilním materiálem (polyamid, Ethilon 3- 0 USP). Přímou post operationem bylo aplikováno po 20 ml fyziologického roztoku a 5% roztoku glukózy s.c..Vzhledem k tomu, že vznikla poměrně velká rána, byla následujících 8 dní profylakticky podávána širokospektrální antibiotika (enrofloxacin, Baytril , 5mg/kg s.c.q 24h). Kromě toho bylo jednorázově aplikováno 250 mg acidum ascorbicum i.m a 0.5 ml Vitaminu B- komplex i.m.. Další lokální ošetření rány během následujících dnů nebylo kvůli agresivitě pacienta možné.

Kontrolní vyšetření:

Po zákroku byl ještě bez významných klinických abnormalit , občas vykazoval přechodnou unilaterální epistaxi. Deset dní post operationem poprvé přijímal dobrovolně potravu.

Resektát a histologická diagnóza:

Resekovaný oválný novotvar byl v řezu homogenní, běložlutý, tvrdý (konzistence odpovídající syrovému bramboru), protkaný ojedinělými drobnými cévami. K histologickému vyšetření byla zaslána celá částka rozměrů 29mm x 30mm x 33mm.

Histologicky byl diagnostikován fibrom.

Materiál a metody:

Materiál byl fixován v 10% formaldehydu. Bločky byly zality do parafinu a barveny rutinní hematoxilinovou-eosinovou technikou. Dále byly tkáňové řezy barveny dle Van Giesona. Imunohistochemické barvení bylo prováděno na parafinových řezech s použitím protilátky proti S-100 proteinu (1:2500, polyklonální, DAKO, Carpinteria, CA). Ultrastrukturální vyšetření bylo provedeno na tkáni dofixované v 4% paraformaldehydu. Bločky byly kontrastovány v 1% kyselině osmičelé a zality do epoxidové pryskyřice (Durcupan-Epon). Řezy silné 1 µm byly barveny uranyl acetátem a citrátem olovnatým.

Histologický nález:

Histologicky šlo o dobře ohraničený tumor tvořený zvlněnými fibrózními vlákny. Mezi snopci vaziva jsou patrné nečetné kapiláry. Mitotická aktivita byla nulová. Nádorová tkáň byla krytá intaktní, pouze ložiskově exulcerovanou sliznicí. Fibrózní vlákna byla zbarvena červeně při Van Giesonově reakci. Negativní reakce byla zaznamenána při barvení protilátkou proti S-100 proteinu. Ultrastrukturálně byly zachyceny ojedinělé fibroblasty a vlákna kolagenu.

Status praesens:

Pacient je deset měsíců po zákroku bez patologického nálezu, přijímá svou běžnou stravu. Je zaznamenán pokles leukocytů na $5.3 \times 10^9/l$. Počet erytrocytů $0.85 \times 10^{12}/l$. Dutina nosní je průchodná, bez náznaku formace recidiv.

Diskuse:

Nádorová onemocnění u plazů jsou v posledních letech popisována stále častěji. Incidence je u nich ovšem v porovnání se savci výrazně nižší. Systematické zpracování prevalence a incidence jednotlivých nádorových onemocnění u plazů zatím není k dispozici, v literatuře se setkáváme pouze s jednotlivými kazuistikami. Hadi jsou přitom zřejmě postiženi častěji než ještěři a želvy.

Novotvary oronasální oblasti nejsou u plazů příliš časté. V předloženém případě způsobil novotvar mechanickou obstrukci levé nosní dutiny. Lze vycházet z toho, že teprve prorůstáním nádoru patrem do dutiny ústní došlo ke klinické manifestaci ve formě dysfagie a salivace.

V diferenciální diagnóze je nutné zvážit v první řadě nádorové afekce.

Zobrazovací technologie umožňují určení rozsahu a charakteru (invazivní versus neinvazivní růst) léze a případnou detekci metastáz. Vyšetření počítačovou, či magnetickou rezonanční tomografií je přínosné, není ale v tomto případě k dispozici.

Stanovené biochemické parametry jsou bez relevantního nálezu. Specifické referenční hodnoty pro varany- pokud je autorům známo- ovšem dosud neexistují. S ohledem na fylogenetický statut a metabolismus varanů, se spíše orientujeme podle hodnot stanovených pro některé hroznýšovce (Booidea) než dle hodnot určených pro želvy či leguány. Pokud vycházíme z ojedinělé dokumentovaných fyziologických hematologických parametrů, nacházíme v předloženém případě monocytózu a středně rozvinutou relativní heterofilii. Je ovšem nezbytné zohlednit druhově specifické

variací, metodiky laboratoří a různé způsoby cytologické interpretace jednotlivých autorů. Výsledky hematologického vyšetření je proto nutné posuzovat velmi opatrně, hodnoty jsou i zde pouze orientační.

K stanovení definitivní diagnózy je nezbytné histologické vyšetření tumorózní masy, zvláště z hlediska stanovení objektivní prognózy pro pacienta.

V histopatologické diferenciální diagnostice je nutné odlišit zejména neurinom a neurofibrom.

Neurinom (Peripheral Nerve Sheath Tumor (PNST), dříve rozlišován jako schwannom, neurilemóm) je opouzdřený benigní tumor tvořený vřetenitými buňkami uspořádanými buď palisádově nebo organoidně. Pro diagnózu fibromu v našem případě hovoří relativní hypocelularita a absence jakékoliv organoidní struktury či palisádování a dále červená reakce nádorové hmoty při barvení Van Giesonem. Ultrastrukturální vyšetření ukazuje na přítomnost fibroblastů a kolagenních vláken. Žádné struktury odpovídající axonům či výběžkům lamina basalis nebyly zaznamenány. Dále lze využít proti diagnóze nádorové tkáně neuronálního původu negativní výsledek reakce s S-100 proteinem, který obvykle reaguje u plazů v nervové tkáni pozitivně. Z vlastní zkušenosti je nám však známo, že u některých plazů (např. leguáni rodu *Oplurus*) S-100 nereaguje ani s normální nervovou tkání.

Velmi podobná kritéria lze využít k odlišení neurofibromu, který je tvořen proliferací axonů, schwannových buňek, fibroblastů a někdy perineurálních buněk (11).

Kožní fibrom je popsán u kajmanky *Macrolemys temminckii* (1). V recentní literatuře bývají u plazů častěji diagnostikovány fibrosarkomy a to převážně u hadů. (1, 4, 12) Podobně jako u části fibrosarkomů psa a kočky (13, 14) (a oproti případům fibrosarkomů v humánní medicíně (11)) jde zjevně o high-grade tumory s vysokou mitotickou aktivitou. U ještěřů byl popsán fibrosarkom u agamy *Physignatus* sp., v podkoží u bazilišky (*Basiliscus plumifrons*) a na vnitřních orgánech u varana (*V. salvator*) a ještěrky (*Lacerta lepida*). Je dokumentován případ krajty (*Chondrpython viridis*) u které byl fibrosarkom nalezen v asociaci s pankreatickým cystadenokarcinomem. Zmiňovány jsou rovněž fibropapilomy například u agamy *Hydrosaurus postulated*, leguána *Iguana iguana* a klapavky *Sternotherus odoratus* (2, 4). Seznam těchto kazuistik neustále narůstá. V námi popisovaném případě šlo o tumor dobře diferencovaný, hypocelulární, bez polymorfních buňek a bez mitotické aktivity, čímž se jednoznačně liší od fibrosarkomu. Také jde o tumor lišící se jednoznačně od fibropapilomů popisovaných u karet *Chelonia mydas*, kde jde o primárně kožní tumor velmi pravděpodobně virové etiologie. Jako nejpravděpodobnější agens se označuje herpesvirus (15, 16). Zde byly též prokázány fibromy plicní tkáně.

V oronasální oblasti jsou u ještěřů dále popisovány dlaždicobuňčné karcinomy a adenokarcinomy. S pohledu histopatologického jde o velmi odlišné, vysoce celulární nádory, tvořené epitelovou tkání. Zcela okrajově je nutné vyloučit sarkomatoidní diferenciální karcinomy, která by mohla vzdáleně připomínat námi popisovaný fibrom. Jde však o natolik polymorfní, mitoticky aktivní nádory, u kterých navíc většinou lze prokázat epitelovou komponentu, že záměna s fibromem není možná. Dále byly popsány rhabdomyosarkomy a osteosarkomy, což jsou maligní tumory vycházející z příčně pruhované svaloviny, respektive z osteoidu. Proti těmto diagnózám hovoří v našem případě hypocelularita, absence mitóz a maligního osteoidu. Rovněž byl v dutině ústní popsán maligní lymfom (1) což je histologicky natolik odlišný nádor, že z hlediska morfologického nepřichází v diferenciální diagnostice vůbec v úvahu.

Vzhledem k lokalizaci popisované léze je nutné vyloučit takzvanou fibrózní dysplazii, která se u ještěřů ojediněle vyskytuje hlavně v oblasti mandibuly. Toto onemocnění je nejčastěji pozorováno u leguánů zelených. Klinický obraz může být velmi podobný zde popsané neoplazii, histologicky však jde o zcela odlišný proces, takže záměna není možná. V patologické tkáni těchto útvarů lze prokázat vedle fibrotické tkáně drobné ostrůvky novotvořené kostní tkáně. Kromě toho nacházíme výraznou osteoklastickou aktivitu a vysoký mitotický index fibroblastů. Občas je tento novotvar označován jako osifikující fibrom. Na rozdíl od humánní medicíny, zde neexistuje jasné odlišení obou pojmů (1, 4, 11). V námi popisovaném případě nebyly zachyceny žádné osteoklasty, osteoid či novotvořená kostní hmota. Navíc byla mitotická aktivita v podstatě nulová. Granulační tkáň, absces či mycetom je nutné zvažovat pouze v klinické diferenciální diagnóze. Z hlediska histopatologického tyto jednotky přesahují rámec diferenciálnědiagnostických rozvah.

Fibromy jsou benigní mesenchymální nádory, většinou neznámé etiologie. Jejich klinický význam spočívá v první řadě v mechanickém ovlivnění daného orgánu. V závislosti na lokalizaci tumoru může dojít k superficiální ulceraci, spojenou se sekundární bakteriální infekcí.

Podobný případ, jako v předložené kazuistice publikoval Idowu et al (1975). Autoři popisují recidivující fibrom v dutině ústní u krajty *Python molurus* ssp. Oproti našemu případu byly zaznamenány málo četné dvojjaderné "syncytiální" buňky a ojedinělé mitózy. Otázkou zůstává, zda šlo skutečně o fibrom sensu stricto, či o jinou podobnou afekci. Tumor recidivoval po roce od první resekce, v následujícím roce byla provedena resekce druhá. Další průběh onemocnění byl nekomplikovaný (17).

Ojedinele nacházíme zprávy o konzervativním terapeutickém postupu u inoperabilních kožních fibromů plazů. U želvy sloní byl, po parciální resekci infiltrujícího fibromu, úspěšně aplikován preparát na léčbu bradavic (verruca vulgaris) (směs fluorouracilu, kyseliny salicylové a dimethylsulfoxidu (Verrumal)). (18) Tento preparát je ovšem určen pouze k zevnímu použití.

Fibromy plazů mají zřejmě tendenci k recidivám. Z toho důvodu by měla být provedena vždy co nejradikálnější resekce. Přesto se mohou fibromy, i několik let po chirurgickém odstranění, znovu objevit. Je pravděpodobné, že stejně jako v humánní medicíně dojde po zhodnocení velkého souboru dat k rozdělení sběrné jednotky fibromu na řadu menších nádorových etiologických jednotek, čímž bude možné přesněji odhadnout biologické chování dané afekce. Při histologickém posuzování je v současné době nutné vyjádřit se k chirurgickým okrajům afekce, aby bylo možné provést eventuální reexcizi sporných míst.

Poděkování:

Autoři děkují MVDr. Františku Čadovy, Analytické laboratoře Plzeň s.r.o. za kritické a přínosné připomínky k textu.

Literatura:

1. Frye FL: Reptile Care Vol I et II. Neptune City N. J. , T. H. F. Publications Inc., 1991: 512 p
2. Ippen R, Schroeder HD: Handbuch der Zootierkrankheiten Bd I Reptilien. Berlin, Akademie Verl., 1985: 431 p.
3. Done L: Neoplasia in: Mader DR: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia, WB saunders, 1996: 125 -141
4. Frye FL: Diagnosis and Surgical Treatment of Reptilian Neoplasms with a Compilation of Cases 1966- 1993. In Vivo, 1994 (8): 885-892
5. Hnízdo J, Hes O: Příklad renální neoplazie u hroznýška kubánského (Tropidophis melanurus). Brno, Veterinářství 2002; (8): 355-358
6. Dubanský V, Pravda D, Knotek Z: Krev plazů II cytologie krevních elementů. Brno, Veterinářství 1996; (11): 467 - 473
7. Kölle P, Donnhauser J, Krause D: Blutwerte bei Europäischen Landschildkröten (Testudo hermanni, Testudo graeca, Testudo marginata, Agryonemys horsfieldii) Stuttgart- New York, Tierärztliche Praxis 2001; 29(6): 386 -392
8. Campbell T: Interpretation of the reptilian blood profile. Exotic Pet Practice 1998; (5): 33-36
9. Saint Girons MC: Morphology of the circulating blood cells in: Gans K, Parson T eds: Biology of the Reptilia Vol II. New York: Academic press 1970; 73-89
10. Lawrence K: An introduction to haematology and blood chemistry of the reptilia. Brit. Herpetol. Soc. 1985; 99-113
11. Weiss SW, Goldblum JR: Soft tissue tumors. St Louis, Mosby, 2001; 1622 p
12. Jacobson ER: Chromocytosis and fibrosarcoma in a mangrove snake. J. Am Vet. Med. Assoc. 1984; 185(11):1428
13. Oglivie GK, Moore AS: Managing the Veterinary Cancer Patient. Trenton New Jersey. Vet. Learning Systems. 1996; 542 p
14. Kessler M.: Tumoren der Haut in: Kessler M ed: Kleintieronkologie. Berlin, Parey Buchverl. im Balckwell Wiss.Verl. GmbH. 1999; 219 -261
15. Quakenbush SL, Casey RN, Murcek RJ, Paul TA et al: Quantitative analysis of herpesvirus sequences from normal tissue and fibropapillomas of marine turtles with real-time PCR. Virology 2001; 15 (287): 105- 111
16. Norton TM, Jacobson ER, Sundberg JP: Cutaneous fibropapillomas and renal myxofibroma in green turtle Chelonia mydas. J. Wildl. Dis. 1990; (20) 265 - 270
17. Idowu AI, Golding RR, Ikede BO, Hill JH et al: Oral fibroma in a captive python. J. of Wildl. Dis., 1975; (11): 201 -204
18. Knotek Z, Vodička R, Král J: Chirurgické a konzervativní řešení fibromu u želvy sloní. Proc. Abstr. Exoti a Zoozvířata, Hradec Králové 2001; 18 -19

MVDr. Jan Hnízdo
Animal Clinic

Původně zveřejněno v časopise Veterinářství