

ОКУЛЯРНЫЙ МЕЛАНОЗ У КЕРН ТЕРЬЕРА: КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ

По материалам статьи:

Ocular melanosis in the Cairn Terrier: clinical description and investigation of mode of inheritance.

Simon M. Petersen-Jones, Janice Forcier and A. Lexi Mentzer

Department of Small Animal Clinical Sciences, Michigan State University, East Lansing, MI 48824-1314, USA

Veterinary Ophthalmology (2007) 10, Supplement 1, 63-69

Научный перевод, правка, редактирование, а также дополнительные текстовые, фото и видеоматериалы: Перепечаяев Константин Андреевич ветеринарный офтальмолог, микрохирург к.б.н.

ВВЕДЕНИЕ

В 1984г Covitz et.al., на собрании в Американском Колледже Ветеринарных Офтальмологов (ACVO) описал патологию Керн Терьеров, характеризующуюся пролиферацией пигмента в глазных тканях и возникновением вторичной глаукомы, которую они обозначили термином: пигментная глаукома. На момент данного сообщения, имелись литературные данные о 17 случаях данной патологии у Керн Терьеров, и заболевание получило общепринятое название – **окулярный меланоз**. До этого сообщения было известно, что патология проявляется прогрессирующей двусторонней пролиферацией пигментных клеток, первично - в передней части увеального тракта, и в конечном итоге приводит к развитию вторичной глаукомы.

Случаев окулярного меланоза в породе Керн Терьер не было известно, хотя, казалось очевидным, что именно заводчики породы Керн Терьер должны были быть максимально заинтересованы в выявлении данного заболевания. В 2005 году, опрос членов комитета, отвечающего за состояние здоровья породы Керн Терьер в США, выявил, что окулярный меланоз был второй по значимости проблемой, беспокоящей владельцев Керн Терьеров. При анализе случаев возникновения глаукомы у чистопородных Керн Терьеров, занесенных ветеринарную базу, Gelatt and MacKay установили, что частота возникновения глаукомы выросла с 0,51% (период 1974-1983) до 1,82% (период 1994-2003). Данное исследование частоты возникновения глаукомы, подняло Керн Терьеров с **23** места на **9** место по частоте возникновения глаукомы среди различных породистых собак.

Данное исследование не сообщало о причинах возникновения глаукомы, и не было возможности определить, явилось ли увеличение числа случаев возникновения глаукомы следствием распространения в породе окулярного меланоза. Окулярный меланоз был, очевидно, связан с породой Керн Терьер и были описаны случаи передачи заболевания среди близкородственных особей, однако, тип наследования заболевания не был установлен.

Целью данного исследования было описание клинических проявлений окулярного меланоза и исследование типа передачи заболевания. На основании клинического исследования **114 Керн Терьеров** с диагнозом **окулярный меланоз**, заболевание разделили на четыре стадии и проанализировали тип наследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

В данное исследование были включены собаки, породы Керн Терьер, проходившие сравнительное офтальмологическое обследование в Университете штата Мичиган, организованное Керн Терьер Клубом США, а также те, которые были обследованы ветеринарными офтальмологами других клиник, и у которых были выявлены сходные с **окулярным меланозом** клинические проявления.

В дополнении к стандартному офтальмологическому обследованию, включающему гониоскопию, у пяти больных собак и двух клинически здоровых, проводили УЗИ биомикроскопию глаза с использованием водного датчика (35Мгц E-Technologies Inc., Bettendorf, IA, USA). Для 23 собак удалось провести повторные обследования для определения динамики прогрессирования заболевания.

Анализ родословных

Анализ родословных, где это было возможно, проводили с использованием программного обеспечения Progeny 6.0 (Progeny Software, LLC, South Bend, IN, USA) для определения типа наследования.

Анализ данных

Исследование отношения здоровых к больным, полученных от спаривания здоровых и больных животных были проанализированы для определения типа наследования с использованием стандартных статистических методов (критерий хи-квадрат).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проведены обследования 114 собак с подтвержденным диагнозом **окулярный меланоз**. Все обследованные животные имели клинические проявления, характерные для **окулярного меланоза**. Из 114 больных **окулярным меланозом** собак породы Керн Терьер 44 (38,6%) были самцами и 67 (58,7%) были самками. Пол трех собак (2,6%) не был установлен. Для 23 животных было проведено три и более исследований.

Заболевание представляет собой непрерывно прогрессирующие изменения, однако в порядке изучения прогрессирования заболевания, клинические изменения были систематизированы в следующие схемы:

Стадия 1:

Присутствие характерного темноокрашенного утолщения в области корня радужной оболочки, напоминающего по форме бублик. Склеральное или эписклеральное отложение пигмента не заметно. На данной стадии внутриглазное давление в норме и иридо-корнеальный угол – без патологических изменений.

Стадия 2:

Утолщение корня радужной оболочки присутствует (как и в Стадии 1), однако, небольшие пигментные бляшки присутствуют на склере и эписклере, особенно вентрально (**Рис 1 а, б**). Пигментные бляшки изначально имеют стрелообразную форму, однако имеют тенденцию к прогрессированию в виде кругов грубой формы. У некоторых собак гониоскопия обнаруживает отложение пигмента на нижней части волокон гребенчатой связки.



Рисунок 1а. Внешний вид глазного яблока на Стадии 2 окулярного меланоза с кольцевидным утолщением корня радужной оболочки и эписклеральными темно-окрашенными бляшками.

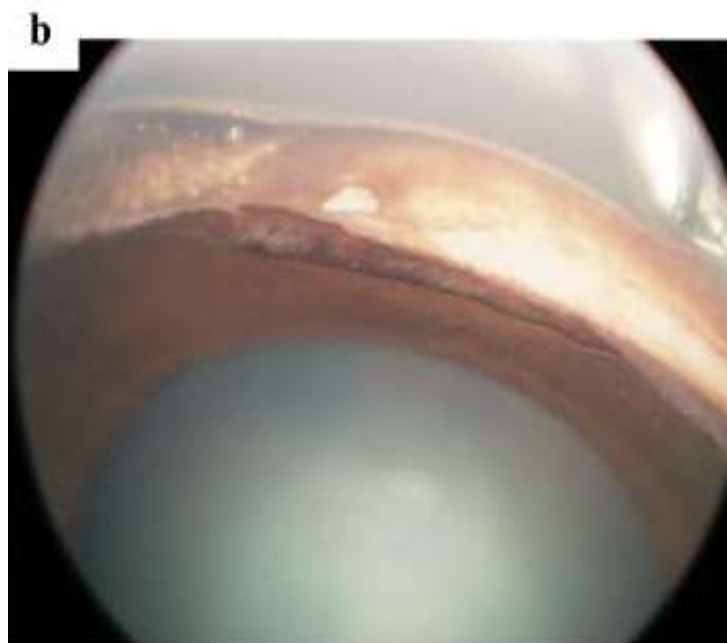


Рисунок 1б. Вид со стороны передней камеры, показывающий кольцевидное утолщение радужной оболочки. Определение состояния иридо-корнеального угла затруднено, из-за того, что корень радужки его закрывает.

Стадия 3:

Собаки были отнесены к **третьей стадии** заболевания, когда склеральные/эписклеральные пятна становились более интенсивно окрашенными, достигая размера нескольких мм в диаметре (**Рис 2**). У некоторых собак на данной стадии радужная оболочка имела специфический «комковато-ухабистый» вид, в то время, как у других, корень радужной оболочки оставался утолщенный в форме бублика, как и на **Стадии 2**.

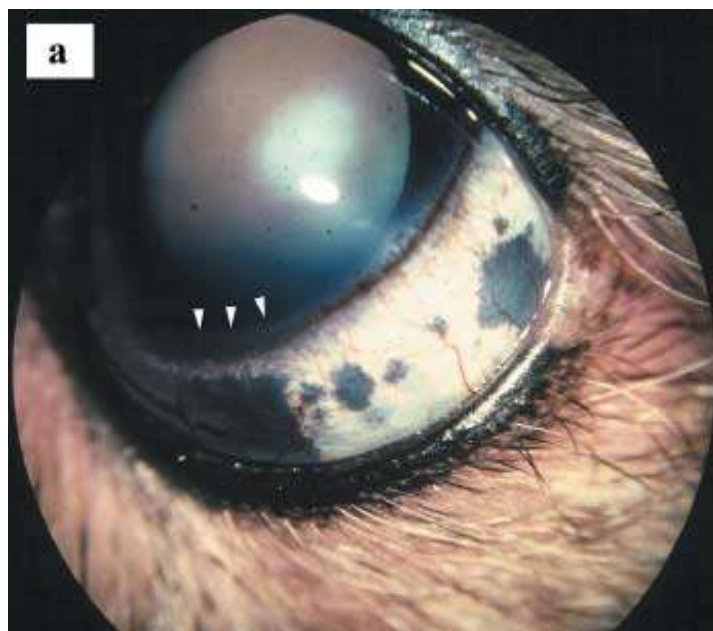


Рисунок 2а. Внешний вид глазного яблока на Стадии 3 окулярного меланоза. В вентральной части глазного яблока присутствуют крупные склеральные/эписклеральные пигментные бляшки. В нижней части эндотелия роговицы заметны пигментные тонкие линии (отмечены стрелками). Крупные частицы пигмента взвешены во внутриглазной жидкости и их можно видеть в отверстии зрачка.

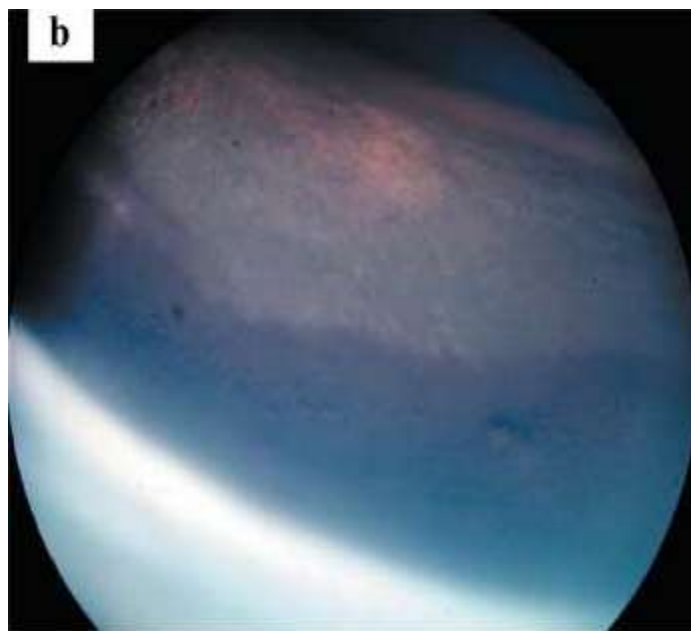


Рисунок 2б. Гониоскопический вид иридо-корнеального угла в нижней части глазного яблока, показанного на рисунке а. Отложение пигмента практически полностью закрыло иридо-корнеальный угол.

Радужная оболочка в зрачковой зоне выглядит истонченной, хотя и не в такой степени, чтобы просвечиваться насквозь при трансиллюминации, и у некоторых собак нарушается способность зрачка к сокращению или даже развивается дискория (нарушение формы зрачка). Различного размера пигментные частицы взвешены в жидкости передней камеры глаза. Гониоскопия выявляет отложение пигментных частиц, которые закрывают иридо-корнеальный угол в нижней части глаза, и чем больше пигментных частиц откладывается, тем больше их заметно в корнеальном эндотелии в нижней части роговицы над зоной лимба. У некоторых собак на данной стадии окулярного меланоза, возникают эпизоды переднего увеита, вызывая признаки дискомфорта, кровенаполнения эписклеральных сосудов, в некоторых случаях, отека роговицы и помутнения внутриглазной жидкости и накопления большого количества пигментных частиц во внутриглазной жидкости. Пигмент изначально формируется из наружной поверхности радужной оболочки, которая остается не сильно пигментированной. На **третьей стадии** окулярного меланоза, периодически возникают эпизоды повышения внутриглазного давления.

Стадия 4:

Прогрессирование до **четвертой стадии** характеризуется развитием глаукомы. Это сопровождается дальнейшим накоплением пигмента у области иридо-корнеального угла и формированием крупных пигментных склеральных пятен (**Рис 3**). Изменения характерны для развития хронической глаукомы, включая увеличение глазного яблока, сублюксацию хрусталика, экскавацию диска зрительного нерва, потерю зрения, формирование стафилом склеры или даже сморщивание и атрофия глазного яблока.

Состояние обычно двустороннее и сходно на обоих глазах по степени пигментации. Прогрессирование глаукомы до терминальной стадии не всегда носит двусторонний характер и происходит не одновременно на двух глазах, поскольку скорость развития патологического процесса в терминальной стадии может отличаться.

[СМОТРИ ВИДЕО: Керн Терьер, 10 лет, Эпibuльбарная меланома, Меланоз склеры.](#)



Рисунок 3. Четвертая стадия окулярного меланоза. В нижней части эписклеры и склеры значительный участок пигментации. Пигмент активно мигрирует в эндотелий нижней части роговицы (показано белыми стрелками). Присутствует вторичная васкуляризация и пигментация роговицы.

У собак, у которых удавалось сделать серийные фотографии глазного дна, было отмечено, что в заднем сегменте также происходит прогрессивное отложение пигмента, который постепенно закрывает тапетум (**Рис 4**). У некоторых собак, пигмент также был виден на диске зрительного нерва.

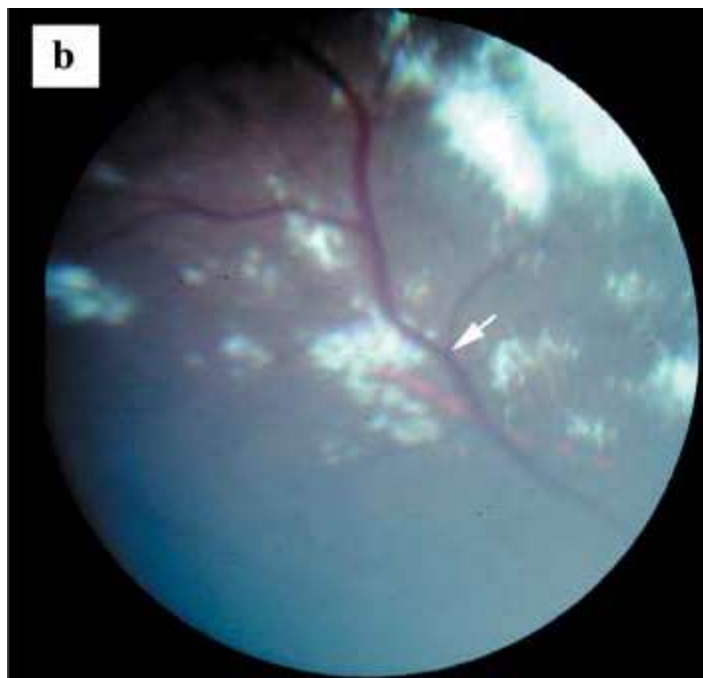
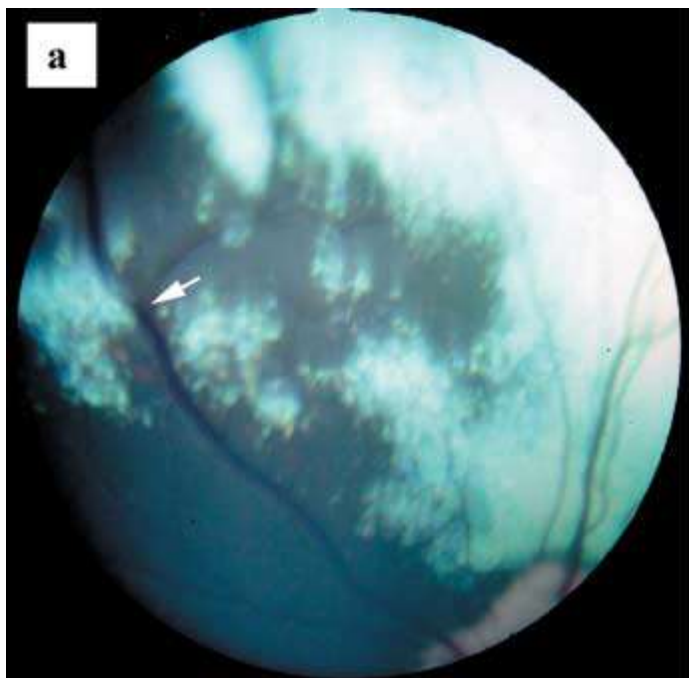
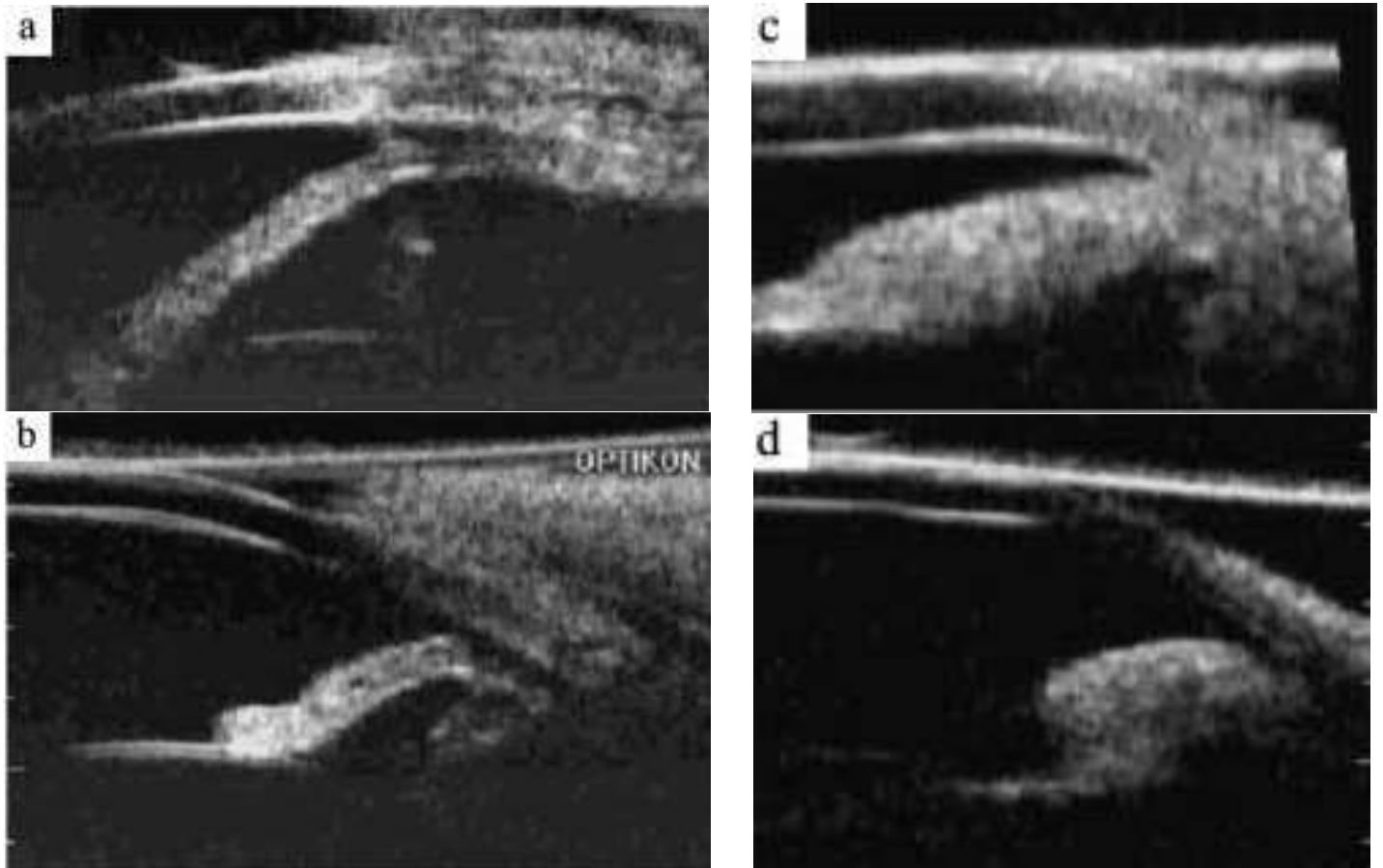


Рисунок 4. Прогрессирование пигментации глазного дна (а, б). Фотографии глазного дна, сделанные с интервалом 19 месяцев, показывают медленное прогрессирование пигмента, закрывающего или замещающего тапетум. Белые стрелки на фото показывают одинаковый участок глазного дна и необходимы для правильной ориентации.

Ультразвуковое исследование глазного яблока

Передний сегмент глазного яблока у пяти Керн Терьеров, на **второй и третьей стадиях** окулярного меланоза были исследованы методом высокочастотного ультразвукового сканирования. В каждом случае было четко продемонстрировано утолщение корня радужной оболочки, что было также видно при клиническом исследовании, что позволило предположить, что утолщение радужной оболочки происходит за счет солидного уплотнения, а не пузырьвидного набухания (**Рис 5**).



**Рисунок 5. Изображения высокочастотного УЗИ глаза.
а, б – изображения нормального контрольного глаза;
с, d – изображения от собаки со второй стадией окулярного меланоза.
а, с – зрачок сужен под действием естественного освещения;
б, d – зрачок расширен в темноте.**

Обратить внимание на значительное утолщение корня радужной оболочки у больных животных по сравнению со здоровыми.

Другие изменения

У больных собак часто наблюдали очаговую пигментацию кожи, хотя, данные изменения наблюдали и у здоровых собак. Также у больных и здоровых собак отмечали очаговую темную пигментацию десен. Очевидной связи между окулярным меланозом и особенностью окраса шерсти выявлено не было. Болели собаки, как с темной, так и со светлой окраской шерсти. Исследование корреляции окраса шерсти собак с частотой возникновения окулярного меланоза, затруднялись тем фактом, что окрас шерсти меняется у Керн Терьеров в течение всей жизни, и данный процесс происходит как у больных, так и у здоровых собак. У трех собак с окулярным меланозом развились внутриглазные опухоли, в каждом из случаев, это были собаки с тяжелыми

стадиями окулярного меланоза (**Стадии 3 и 4**). Были диагностированы меланомы сосудистой оболочки и меланоцитомы. У одной собаки было отмечено распространенное метастазирование опухоли.

Возраст возникновения заболевания и уровень прогрессирования

Существуют значительные вариации, как в степени прогрессирования заболевания, так и в возрасте возникновения болезни. Данные по возрасту возникновения и стадии заболевания представлены на **Рис 6**.

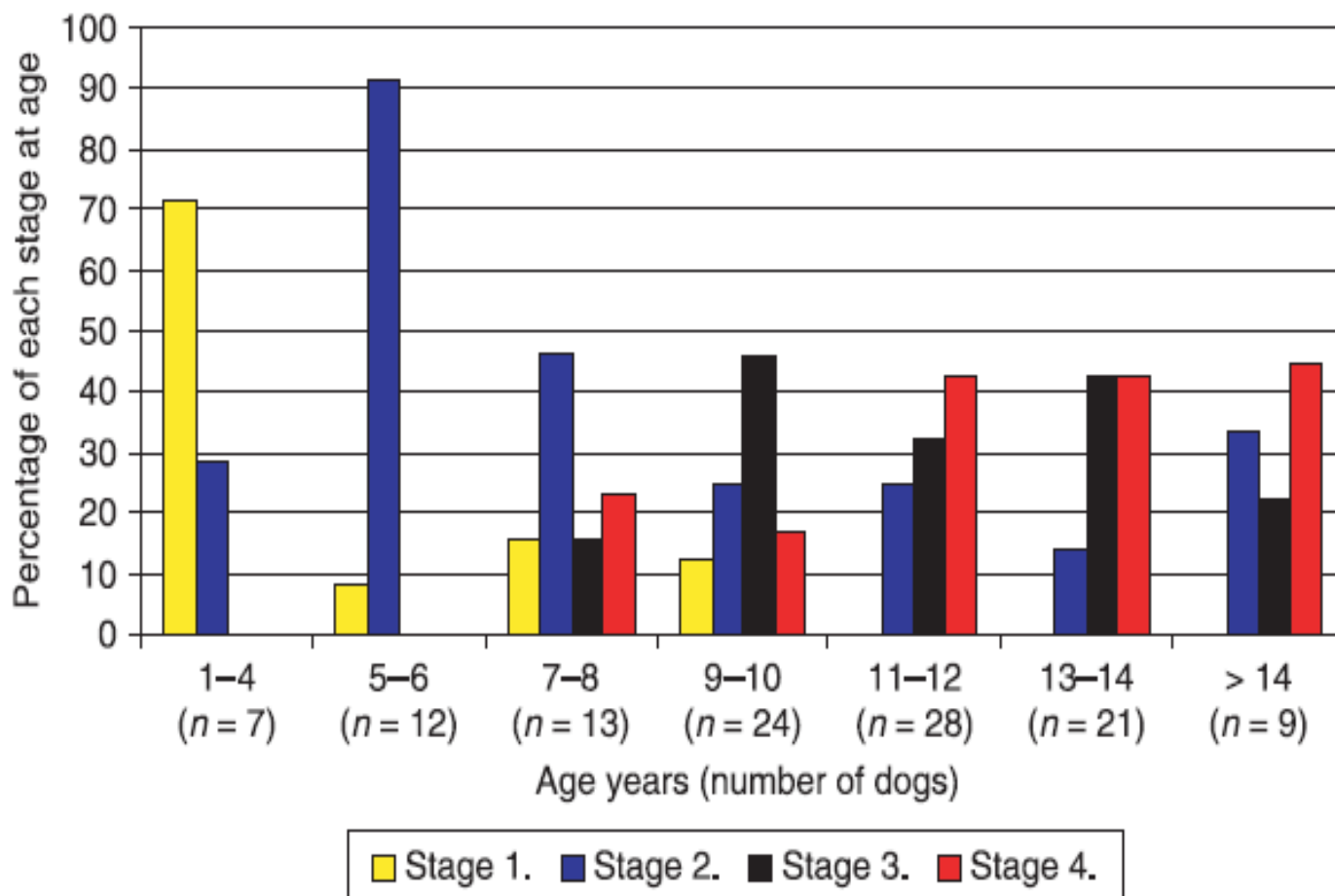


Рисунок 6. График возраста собаки и стадии заболевания при первичном диагнозе: окулярный меланоз. На графике отражен возраст каждого из 114 Керн терьеров с окулярным меланозом и стадия заболевания на момент первичной диагностики. Также на графике отражен процент случаев каждой стадии заболевания у каждой возрастной группы. Внизу в скобках приведено число животных каждой возрастной группы.

Патология была впервые диагностирована у собак в возрасте от 1 до 16 лет. **Стадия 1** окулярного меланоза была диагностирована в самом раннем возрасте – 1 год, и в самом позднем возрасте – в 10 лет, что означает значительную вариабельность в моменте возникновения заболевания. Прогрессирование окулярного меланоза до **Стадии 4**, в некоторых случаях возникало уже в возрасте 7 лет, в то время, как у других собак, в среднем возрасте только констатировали **Стадию 2**, при этом, у одной собаки **Стадия 2** окулярного меланоза была впервые диагностирована в 16 летнем возрасте. Стадии заболевания собак, которых удалось исследовать более, чем три раза, изображены на **Рис 7**. Таким образом, невозможно найти объективную корреляцию между возрастом возникновения и степенью прогрессирования заболевания.

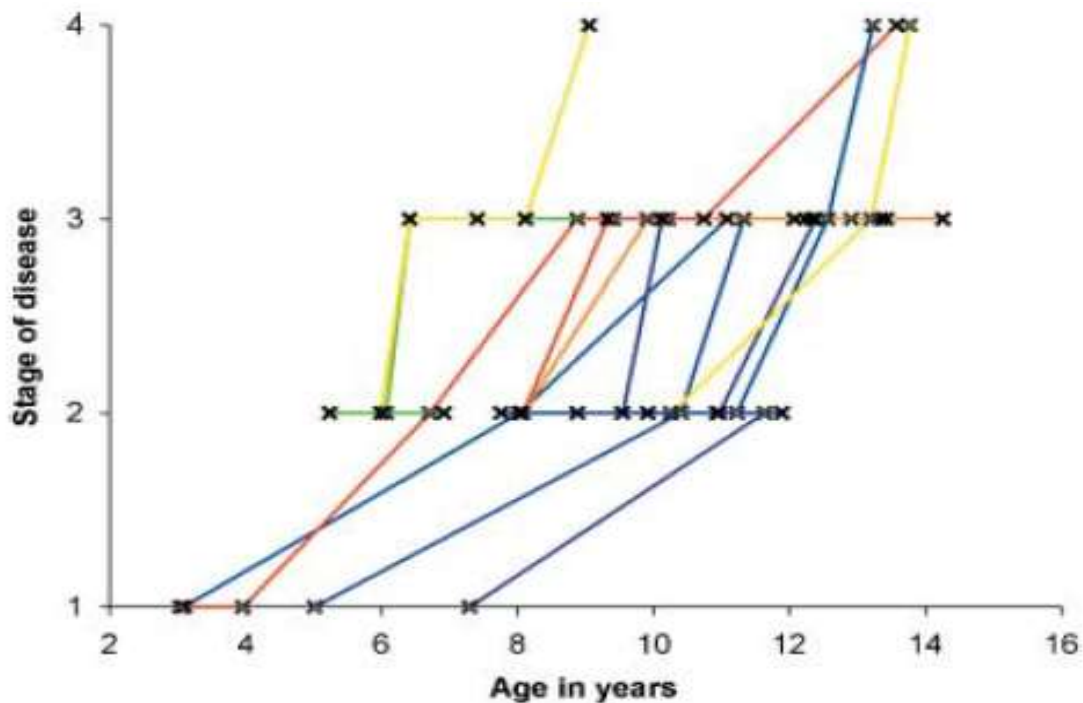


Рисунок 7. График показывает прогрессирующее заболевание у собак, обследованных три и более раз. Каждая отдельная цветная линия обозначает отдельное животное. Метка x-означает момент исследования.

Анализ родословных

Родословные от исследованных собак были изучены на предмет установления родства между различными группами больных собак. Там, где возможно, собаки родственные пораженным животным, также были исследованы. Семейные группы родословных приведены на Рис 8. Поскольку ранее уже было установлено, что не существует половой предрасположенности к заболеванию, предполагался аутосомный тип наследования (не связанный с полом). Исследование семейств, в которых у животных был выявлен меланоз, позволили предположить доминантный тип наследования данного заболевания, поскольку ни в одном случае не было отмечено исчезновения болезни при смене поколений (была получена информация о наследовании заболевания у четырех поколений собак одного семейства) Рис 8.

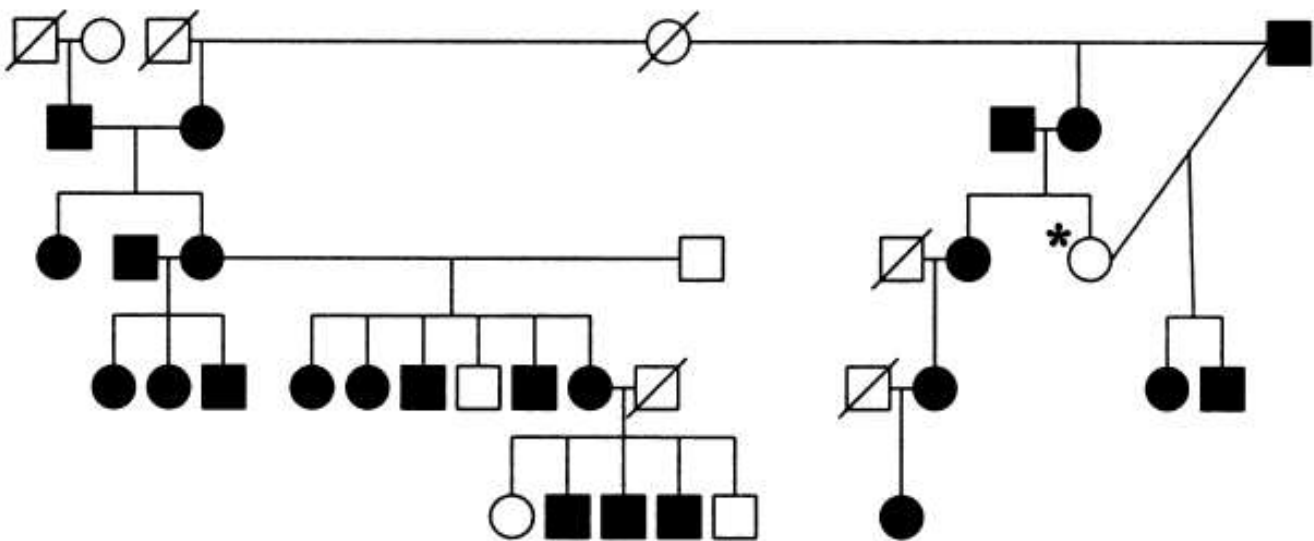


Рисунок 8. Пример семейства собак, в котором выявлен окулярный меланоз (четыре поколения). Квадраты обозначают кобелей (male), круги обозначают сук (female).

Закрашенные фигуры обозначают собак, у которых окулярный меланоз клинически проявился. Не закрашенные фигуры обозначают собак, у которых до 8 лет не был диагностирован окулярный меланоз. Зачеркнутые крестом фигуры, обозначают животных, у которых статус относительно окулярного меланоз остался неизвестным. Обозначенная звездочкой (*) – это здоровая особь (female), родившаяся от двух больных родителей. Обратите внимание, то в любом из четырех прослеженных поколений обязательно проявляется окулярный меланоз. Это указывает на аутосомный доминантный тип наследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Окулярный меланоз у Керн Терьеров характеризуется билатеральной пролиферацией пигмента, частично в процесс вовлекается передний отрезок сосудистой оболочки глаза. У больных собак, радужная оболочка интенсивно пигментирована (темно окрашена). Диагноз на ранней стадии может быть затруднен, и проявляется лишь умеренным кольцеобразным утолщением корня радужной оболочки, что может быть расценено, как нормальная вариация. Однако с течением времени, степень пигментации усиливается, и формируются характерные эписклеральные/склеральные пигментные бляшки (пятна). Данные бляшки формируются в нижней части лимба, в зоне над иридо-корнеальный углом. Предположительно, пигмент становится видимым в верхних слоях склеры, за счет миграции вдоль дренажных путей оттока внутриглазной жидкости.

Высвобождение значительного количества пигментного материала во внутриглазную жидкость, является характеристикой прогрессирования заболевания, при этом пигментный материал откладывается в нижней части передней камеры. Нижние дренажные пути оказываются закрытыми пигментным материалом, и, в конечном итоге, у большинства (однако не у всех) собак, дренажные пути в значительной степени блокируются пигментом, что приводит к развитию вторичной глаукомы. Накопление пигмента также происходит в заднем сегменте глазного яблока, пигмент в различной степени закрывает или замещает тапетум. Пигмент также может быть видим у некоторых собак поверх диска зрительного нерва. В этих местах пигмент может формироваться из отдельных очагов пигментации, дополнительно к пролиферации пигмента в передней части сосудистой оболочки; однако не было отмечено случаев явного утолщения хороида (что могло быть замечено при офтальмоскопии глазного дна).

Возможно, что пигмент может достигать этих мест после попадания во внутриглазную жидкость. Развитие переднего увеита у собак с **3 стадией** заболевания, может возникать в результате накопления большого количества пигмента в передней части сосудистой оболочки больных собак. Известно, что некоторые промежуточные продукты образования меланина из тирозина потенциально токсичны и, возможно это объясняет возможность возникновения увеита у некоторых больных собак. У больных собак отмечают признаки увеита, окулярный дискомфорт, кровенаполнение эписклеральных сосудов и в некоторых случаях, отек роговицы, присутствие во внутриглазной жидкости взвешенных клеток и белковой опалесценции. Это отличает данных животных от других собак с третьей стадией окулярного меланоза, у которых отмечают во внутриглазной жидкости накопление пигментного материала, однако, другие признаки увеального воспалительного процесса – отсутствуют (как у собаки на **Рис 2**). Тот факт, что многие офтальмологи начинают превентивное лечение глаукомы уже на раннем этапе **третьей стадии** болезни, может замедлять или даже предотвращать в некоторых случаях переход в **4 стадию**, окулярного меланоза. Данный подход затрудняет оценку естественного прогрессирования заболевания. Для исключения данных осложняющих факторов, стадию заболевания определяли при первичной диагностике. Это ясно показало, значительную вариабельность возраста начала заболевания. Хотя, кажется заманчивым теоретически предположить, что у собаки, у которой заболевание начнется раньше, оно будет быстрее прогрессировать, чем у животного, у которого заболевание началось позже, мы не можем доказать это на основании полученных при исследовании данных. Для подтверждения или опровержения этой теории необходимы длительные серийные исследования больных животных. Вариабельность в возрасте возникновения болезни – это характерная особенность многих генетических заболеваний. Вариабельность может быть связана с такими факторами, как наследственность или влияние факторов окружающей среды. Другая возможность, связана с вероятным типом наследования окулярного меланоза: у собак, гетерозиготных по дефектному гену, заболевание может развиваться позднее, чем у гомозиготных. Идентификация гена, вызывающего мутацию, даст возможность тестировать данный факт.

У трех из 114 больных собак развились окулярные меланомы. В одном случае, процесс шел злокачественно и обширным метастазированием.

Меланома переднего отрезка увеального тракта, является самой распространенной увеальной опухолью у собак. Вероятно, что усиление пигментации в переднем участке сосудистой оболочки у собак с окулярным меланозом, приводит к увеличению риска возникновения меланомы. Такая трансформация участков с интенсивной пигментацией в меланому констатирована у других видов животных: например, трансформация пигментированных клеток радужной оболочки при меланозе у кошек в меланому радужной оболочки.

[СМОТРИ ВИДЕО: Кошка беспородная, 10 лет. Меланома радужки.](#)

Анализ наследования окулярного меланоза у семейства Керн Терьеров, страдающих этим заболеванием, показало, что наследование носит аутосомный характер. Также, предполагается доминантный тип наследования, поскольку при анализе доступных родословных, было установлено, что патология присутствует в каждом поколении (ни в одном поколении заболевание не исчезает).

Скрещивание двух здоровых особей не дает в потомстве больных щенков, также при скрещивании двух больных особей, получается большое потомство. Однако, статистический анализ отношения больных и здоровых потомков, полученных при скрещивании больных и здоровых животных статистически не отличается от

пропорции, получаемой при обычном рецессивном типе наследования, при условии, что все здоровые особи в данном исследовании были носителями. Хотя, одно здоровое животное, полученное от скрещивания двух больных животных было в возрасте 13 лет (и вскоре умерло), существует вероятность того, что у данной особи заболевание могло развиться позже (т.е. оно просто не успело возникнуть) или наследование было неполным. Рассматривая всю доступную информацию при анализе родословных, наиболее вероятным является доминантный тип наследования.

Фенотип заболевания, сходный с окулярным меланозом у Керн Терьеров, описан у Боксеров и Лабрадоров. Распространение пигмента в переднем сегменте сосудистой оболочке и развитие вторичной глаукомы также описаны у человека и мышей. У человека используют термин **синдром пигментной дисперсии** или **пигментная глаукома**.

Для справки:

Синдром пигментной дисперсии у человека — обычно двухсторонний, характеризуется вымыванием пигмента из эпителия пигментного слоя радужки и его перераспределением в структурах переднего сегмента глаза. Синдром пигментной дисперсии чаще встречается у европейцев и может наследоваться как аутосомно-доминантный признак с разной степенью проявления. Два фрагмента ответственного гена идентифицированы на 7 и 8 хромосомах. Близорукость предрасполагает к фенотипическому проявлению заболевания и развитию на фоне синдрома пигментной дисперсии вторичной открытоугольной пигментной глаукомы.

У человека, распространение пигмента может возникать из-за отшелушивания заднего эпителия радужной оболочки, вследствие механического контакта с ресничными отростками или ресничными связками. В результате возникают дефекты радужной оболочки, которые заметны при трансллюминации. У Керн Терьеров при окулярном меланозе данных явлений не наблюдается, и фактически, радужная оболочка при накоплении пигмента — утолщается. Хотя зрачковая зона радужки может иметь признаки атрофии по мере развития заболевания, данный дефект все равно не просвечивается насквозь.

Высокочастотное УЗИ глаза у человека, также обнаруживает при данной патологии дефект, называемый обратным зрачковым блоком, и он связан с возникновением контакта между радужной оболочкой и ресничным телом в результате расслоения радужной оболочки. Характерное для меланоза у Керн Терьеров утолщение корня радужной оболочки не упоминается и не описывается у человека с **синдромом пигментной дисперсии** или **пигментной меланомой** (Рис 9, 10).

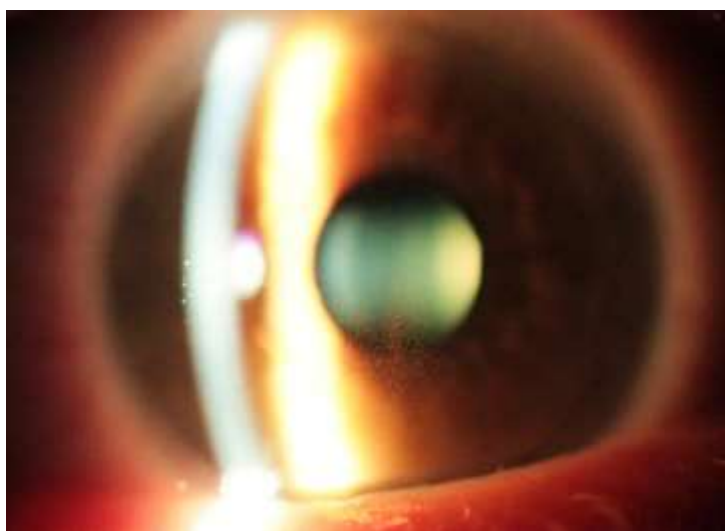


Рисунок 9. Классически выраженное отложение пигмента на эндотелиальных клетках роговицы – веретено Крукенберга, при синдроме пигментной дисперсии у человека (вид при биомикроскопии).



Рисунок 10. Выраженная пигментация трабекулярной сети наблюдается по всей окружности иридо-корнеального угла передней камеры (гониоскопия при синдроме пигментной дисперсии у человека). Обратите внимание: радужная оболочка НЕ утолщена.

Мыши имеют заболевание, фенотипически сходное с пигментной дисперсией у человека, которое возникает из-за мутации гена, вовлеченного в продукцию меланина: трансмембранный гликопротеин *pm6* (*Grp6m6*) и тирозиназа-связанный протеин 1 (*Tyrp1*). Коллаген XVIII/эндостатиновый дефицит у мышей также вызовет сходное состояние с синдромом пигментной дисперсии у человека. Отсутствие нормального коллагена XVIII вызывает отделение пигментного эпителия радужки от ее задней поверхности и прикрепление основной мембраны радужки к ресничному телу и хрусталику.

Высокочастотное УЗИ глаза у Керн Терьеров с окулярным меланозом, не выявило никаких доказательств отделения заднего эпителия радужной оболочки от самой радужки. Фенотипически, изменения, наблюдаемые у Керн-терьеров с окулярным меланозом, наиболее сходны с мутациями Grnmb or Tyr1 у мышей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окулярный меланоз у Керн Терьеров, это генетически обусловленное (наследственное) аутосомно-доминантное заболевание, при этом, период начала заболевания значительно варьирует по возрасту. В результате пролиферации пигмента радужной оболочки, пигментный материал в большом количестве высвобождается во внутриглазную жидкость. Отложение и накопление пигмента в склере и эписклере, вероятно связано с проникновением пигмента через пути оттока жидкости и в меньшей степени с миграцией пигмента из заднего отрезка сосудистой оболочки. Интенсивное отложение пигмента в путях оттока внутриглазной жидкости (дренажных путях) в последующем приводит к развитию вторичной тяжелой глаукомы.

Автор перевода статьи: Перепечаев Константин Андреевич. Дата публикации: 01.12.2015 г. Москва

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. При использовании материала статьи частично или полностью, указание Ф.И.О. автора, названия статьи и ссылки на сайт: www.9265231897.ru является **ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ**.