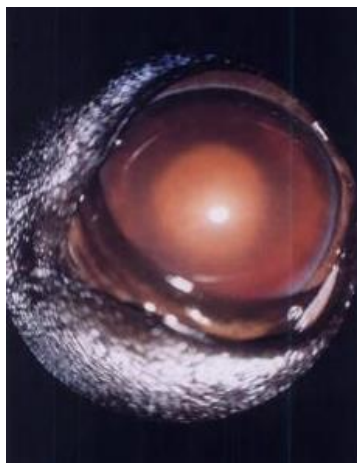
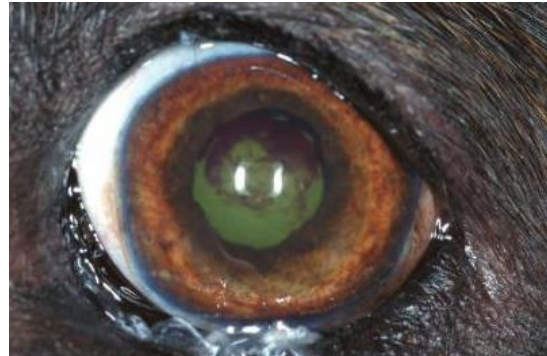
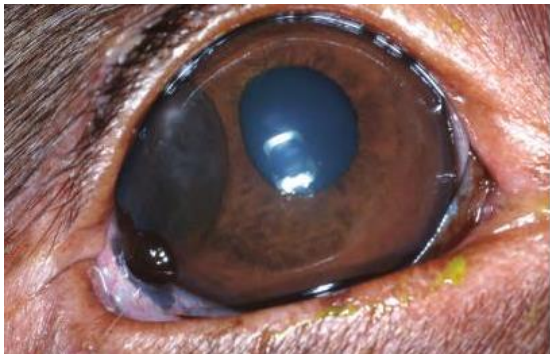


# Oculaire veranderingen ten gevolge van tumoren bij de hond



Onderzoeksstage

Faculteit Diergeneeskunde

Utrecht, 20 juni 2013.

R. Harperink, BVSc.

Begeleiders:

Dr. S.C. Djajadiningrat-Laanen

Dr. G.R. Rutteman

## Inhoud

<b>1. Abstract</b>	2
<b>2. Inleiding</b>	3
<b>3. Uveïtis</b>	4
<b>4. Hyphema</b>	5
<b>5. Primaire oculaire tumoren</b>	6
5.1 Melanocyttaire tumoren	6
5.2 Adenocarcinoom en adenoom	7
<b>6. Secundaire oculaire tumoren</b>	8
<b>7. Paraneoplastisch syndroom</b>	9
<b>8. Tumoren van de adnexa van het oog</b>	10
8.1 Ooglidtumoren	10
8.2 Tumoren van de conjunctiva en van het derde ooglid	10
<b>9. Materiaal en methoden</b>	11
<b>10. Resultaten</b>	
10.1 Uveïtis/iritis ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom	13
10.2 Hyphema ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom	13
10.3 Ontsteking ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom	14
10.4 Oogverandering ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom	14
10.5 Tumoren: oculair, in de adnexa van het oog en/of elders in het lichaam	15
10.6 Primaire oculaire tumoren	15
10.7 Secundaire oculaire tumoren	17
10.8 Tumoren van de adnexa van het oog	17
<b>11. Conclusie</b>	20
<b>12. Discussie</b>	22
<b>13. Referenties</b>	24

## 1. Abstract

In dit retrospectieve onderzoek is onderzocht hoe vaak oogveranderingen, zoals uveïtis/iritis, hyphema en ontsteking, veroorzaakt werden door een paraneoplastisch syndroom ten gevolge van een tumor elders in het lichaam. Verder werd onderzocht in hoeveel gevallen er bij een oculaire tumor sprake was van een metastase en in hoeveel gevallen het een primaire tumor betrof. De resultaten zouden van belang kunnen zijn voor de diergeneeskunde. Oogveranderingen zouden bijvoorbeeld aanwijzingen kunnen zijn voor een bepaalde tumor. Van 670 patiënten met de diagnose uveïtis/iritis, hyphema, ontsteking of tumor zijn de patiëntendossiers bekeken. Een 0,5% (2) van de uveïtis/iritis patiënten (432) had zowel bilaterale uveïtis als andere symptomen van een paraneoplastisch syndroom. Bij de hyphema patiënten (38) was er bij 2,6% (1) sprake van een paraneoplastisch syndroom. Bij de patiënten met de diagnose ontsteking was een paraneoplastisch syndroom in geen van de patiënten aan de orde. Bij de patiënten waarbij de oogveranderingen wel werden veroorzaakt door een paraneoplastisch syndroom, was het paraneoplastisch syndroom het gevolg van een maligne lymfoom. De lymfomen waren gelocaliseerd in de lever(1) of in de lymfeklieren (2). Bij 21,9% (7) van de oculaire tumoren was het type tumor bepaald. De meest voorkomende primaire oculaire tumor was het melanoom (59,4%). Bij 1,5%(3) werd naast een oculaire tumor een tumor elders in het lichaam aangetroffen. Deze tumoren waren echter niet nader onderzocht. Er kan dus niet gezegd worden of er sprake was van een secundaire tumor of niet. Indien een soortgelijk onderzoek in de toekomst uitgevoerd gaat worden, zouden er van tevoren specifieke criteria gesteld moeten worden. Belangrijk is dat elke tumor nader onderzocht wordt door middel van histologie of cytologie en dat elke patiënt met uveïtis/iritis, hyphema en ontsteking gescreend wordt op tumoren elders in het lichaam.

## 2. Inleiding

Oculaire problemen in relatie tot kanker kunnen worden veroorzaakt door een primaire oculaire tumor, secundaire oculaire metastase of als gevolg van een paraneoplastisch syndroom. De melanocyttaire tumoren, het melanoom en melanocytoom, zijn de meest voorkomende primaire oculaire tumoren.<sup>85</sup> Secundaire oculaire tumoren komen niet veel voor.<sup>63</sup> In studies waarbij onderzoek werd gedaan naar secundaire oculaire oogtumoren werd het lymfoom het meest gediagnosticeerd.<sup>46,73</sup> Klinische symptomen die bij een oculair lymfoom tot uiting komen zijn veranderingen in het bindvlies en het hoornvlies, iritis, uveïtis, retinopathie, hyphema, en glaucoom.<sup>15,73</sup> Naast het lymfoom zijn er ook oculaire metastases beschreven die een andere primaire oorsprong hebben.<sup>38,65</sup>

Een paraneoplastisch syndroom is een tumor-geassocieerde verandering van een structuur of functie in het lichaam op een plaats die niet direct in verband staat met de locatie van de tumor. Een PARANEOPLASTISCH SYNDROOM dat van klinische betekenis kan zijn voor het oog is het hyperviscositeitssyndroom. Het hyperviscositeitssyndroom kan in het voorste gedeelte van het oog klinische verschijnselen veroorzaken die gerelateerd zijn aan uveïtis anterior.<sup>45</sup>

Het eerste doel van dit onderzoek was om erachter te komen in hoeveel gevallen oogveranderingen zoals uveïtis/iritis, hyphema en ontsteking veroorzaakt worden door een paraneoplastisch syndroom ten gevolge van een tumor elders in het lichaam. Daarnaast werd bekeken hoe frequent een oculaire tumor een metastase was van een tumor elders in het lichaam en hoe frequent het een primaire tumor betrof. Om deze vragen te kunnen beantwoorden moet er in het geval van een tumor bekend zijn om welk type tumor het gaat. Er moet dus wel nadere diagnostiek verricht zijn middels histologie of cytologie.

Het resultaat van dit onderzoek zou van betekenis kunnen zijn in de praktijk als er bij een bepaald type tumor vaker een oculaire metastase of een paraneoplastisch syndroom met daaraan gerelateerde oogveranderingen voor zou komen.

### 3. Uveïtis

De uvea, ook wel genoemd de tunica media bulbi, bestaat uit de iris, het corpus cilliare en choroïd. De uvea anterior refereert aan de iris en het corpus cilliare, de uvea posterior refereert aan het choroïd. Een ontsteking van de uvea wordt uveïtis genoemd. Doordat de uvea veel vasculatuur bevat is het erg immunosensitief. Daarnaast ligt de uvea dichtbij andere structuren in het weefsel. Uveïtis wordt gekenmerkt door een verhoogde bloedtoevoer, verhoogde permeabiliteit van de bloedvaten en aanvoer van witte bloedcellen naar de uvea. Er wordt onderscheid gemaakt in uveïtis anterior en uveïtis posterior. Uveïtis anterior staat voor ontsteking van de iris (iritis) en het corpus cilliarum (cyclitis), uveïtis posterior staat voor een ontsteking van choroïd (choroïditis). Klinisch is het moeilijk om te differentiëren tussen een iritis en een cyclitis, vandaar dat vaak de overkoepelende term uveïtis anterior gebruikt wordt. Een uveïtis posterior kan afzonderlijk optreden van een uveïtis anterior.<sup>40</sup>

Uveïtis kan primair optreden, maar het kan ook secundair optreden aan neoplastische, infectieuze of immuungemedieerde ziekte. Uit onderzoek is gebleken dat voor een groot deel van de patiënten met uveïtis anterior, namelijk 47%, de etiologie onbekend is. Een infectieuze oorzaak werd gevonden bij 18% van de patiënten. Een tumor in 25% van de patiënten.<sup>53</sup>

De oorzaak van uveïtis ligt altijd in weefselschade door onder andere een bacterie, virus of een immuungemedieerde ziekte. Weefselschade zorgt voor een verstoring van de barriere tussen het oog en de bloedvaten. Dit heeft tot gevolg dat er ontstekingsmediatoren worden afgegeven in het oog, hetgeen de uveïtis veroorzaakt.<sup>30</sup>

Klinische symptomen die als eerste opvallen bij een patiënt met uveïtis zijn: pijn aan het oog, fotofobie, blepharospasme en epiphora. Bij nadere inspectie van het oog kunnen de volgende verschijnselen voorkomen: episclerale vaatinjectie, corneaoedeem, waterige uitvloeiing, het zichtbaar zijn van ontstekingscellen in de voorste oogkamer of ontstekingscellen vastgehecht aan het cornea endotheel, miosis, hypopyon of hyphema, verlaagde oculaire oogdruk, anterior of posterior synechiae, gezwollen of doffe iris, toegenomen pigmentatie van de iris, een waas in het vitreum, oedeem of loslating van de retina.<sup>51</sup>

#### 4. Hyphema

Hyphema is de term die wordt gebruikt voor bloed in de voorste oogkamer. Hyphema ontstaat wanneer de bloedvaten in de uvea of in de retina beschadigd raken of abnormaal van vorm zijn. Indien deze bloedvaten beschadigd zijn kan er bloed via de pupil de voorste oogkamer in komen. Trauma, tumor, ernstige uveïtis, ablatio retinae en congenitale afwijkingen zijn onder andere oorzaken voor het ontstaan van hyphema. Ook kan hyphema ontstaan ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom. Dit is onder andere beschreven bij het maligne lymfoom.<sup>10,28,56</sup>

De klinische verschijnselen zijn afhankelijk van de hoeveelheid bloed in de voorste oogkamer en van het gegeven of het bloed gestold is of niet. Indien niet de hele voorste oogkamer gevuld is kan het bloed uitzakken met de zwaartekracht mee. Wanneer de gehele voorste oogkamer gevuld is kan het bloed na een paar dagen gaan stollen en donker van kleur worden. Vaak is de oculaire druk verhoogd en kan er sprake zijn van glaucoom. Ook is het oog pijnlijk. Blindheid en cataract kunnen ook optreden.<sup>54,61</sup>

## 5. Primaire oculaire tumoren

Oculaire tumoren komen over het algemeen niet vaak voor bij de hond. De meest voorkomende oculaire tumoren zijn melanocyttaire tumoren. Het adenocarcinoom en het adenoom komen na de melanocyttaire tumoren redelijk vaak voor.<sup>6,7,64</sup>

Overige tumoren die minder frequent voorkomen in het oog zijn het hemangiosaroom, ganglioglioom, fibrosaroom, leiomyosaroom, medulloeptheloom, hemangioom, osteosaroom en ganglionneuroblastoom.<sup>4,20,32,38,43,82</sup>

Het klinische beeld of het echobeeld geeft vaak duidelijke aanwijzingen voor de aanwezigheid van een oculaire tumor. Het is moeilijk in te schatten of het om een maligne tumor gaat zondergebruik te maken van een invasieve methode. Naast een tumor kan het in het geval van een bruine of zwarte massa in het voorste deel van de uvea ook gaan om een cyste. Het onderscheid hierin kan gemaakt worden door middel van transilluminatie. Indien een sferische massa wordt gezien die aan het corpus cilliare vastzit en het licht door de massa heen gaat, gaat het om een cyste. Indien dit niet het geval is er mogelijk sprake van een tumor.<sup>50</sup> Indien het vermoeden bestaat dat het om een tumor gaat kan dit bewezen worden door middel van histologisch of cytologisch onderzoek. In dit geval moet er een invasieve methode toegepast worden. Hieronder worden bijvoorbeeld een dunne naald aspiratie biopt (DNAB) of biopname via iridectomie verstaan. Echter in het merendeel van de gevallen wordt er gekozen voor een enucleatio van het hele oog.<sup>58</sup>

### 5.1 Melanocyttaire tumoren

Zoals gezegd zijn melanocyttaire tumoren de meest voorkomende oculaire tumoren.<sup>19</sup> Tachtig procent van de melanocyttaire tumoren zijn benigne melanocytomen, de overige twintig procent bestaat uit maligne melanomen. Melanocyttaire tumoren ontstaan meestal in de iris of in het corpus cilliare van de uvea, maar kunnen ook in het choroïd ontstaan. Vaak worden de melanomen en melanocytomen van de iris eerder opgemerkt dan die van het corpus cilliare, aangezien die van de iris de voorste oogkamer infiltreren en zichtbaar kunnen zijn voor de pupil. Melanocyttaire tumoren van het corpus cilliare worden later ontdekt nadat deze naar rostraal uitgebreid zijn naar de iris of door de sclera, of nadat ze naar caudaal zijn uitgebreid in het corpus vitreum. Over het algemeen geldt dat benigne melanocytomen donkerder bruin van kleur zijn dan maligne melanomen. Maligne melanomen kunnen zelfs ongepigmenteerd zijn en roze van kleur zijn.<sup>52</sup> Histologische kenmerken zoals anaplastische cellen en de mitose index bepalen het verschil tussen maligne melanomen en benigne melanocytomen.<sup>22</sup> Melanocyttaire tumoren kunnen erg snel groeien en infiltreren in hun lokale omgeving waar mee ze kunnen zorgen voor veel schade in het oog.<sup>52</sup>

Oogveranderingen die op kunnen treden ten gevolge van een oculaire tumor zijn hyphema, glaucoom en uveïtis.<sup>82</sup> Daarnaast kan er blindheid optreden en kan het oog pijnlijk zijn. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van afsluiting van het kanaal van Schlemm waardoor

kamerwater wordt afgevoerd door de grootte van de tumor. Tevens kunnen de symptomen een gevolg zijn van infiltratie van de tumor.<sup>59</sup> Wanneer er geen geschiedenis is van trauma of van een coagulopathie in een dier en er is sprake van glaucoom en/of van uveïtis, dan zou de practicus als differentiaal diagnose altijd moeten denken aan een oculaire tumor.<sup>84</sup>

## **5.2 Adenocarcinoom en adenoom**

Adenocarcinomen en adenomen behoren tot de tumoren van het iridocilliaire epitheel en zijn na de melanomen de meest voorkomende tumoren.<sup>64</sup> Ze zien eruit als roze massa's die groeien vanuit het corpus cilliare achter de iris. Ze kunnen de iris hierbij infiltreren. Adenomen kunnen echter ook gepigmenteerd zijn en daardoor moeilijk te onderscheiden zijn van melanomen. Ook kunnen adenocarcinomen en adenomen de lokale omgeving infiltreren en in de voorste oogkamer terecht komen, net zoals melanomen. Wanneer de tumor groot is en de lokale omgeving infiltreert kan deze hyphema, secundair glaucoom en oculaire pijn geven. Ondanks het maligne karakter van de adenocarcinomen metastaseren ze niet vaak.<sup>6,20,32,55,64</sup>



## 6. Secundaire oculaire tumoren

Secundaire oculaire tumoren kunnen op verschillende manier vanuit elders in het lichaam in het oog komen. Een manier is via de hematogene weg. Tumorcellen komen dan vanuit een plek elders in het lichaam via het bloed in het oog. Daarnaast kan een tumor infiltreren vanuit de orbita, oculaire adnexa, cornea, de neusholte of de paranasale sinussen. Het overgrote deel van de secundaire oculaire tumoren is echter gemetastaseerd via de hematogene weg.<sup>29</sup>

Secundaire oculaire tumoren komen niet vaak voor. Een uitzondering hierop is het lymfoom, die relatief gezien de meest voorkomende secundaire oculaire tumor is.<sup>73</sup>

Uit onderzoek is gebleken dat 37% van alle honden met een lymfoom oculaire metastases had. Metastasering vind meestal plaats naar beide ogen, meestal naar het voorste deel van de uvea. De mate van oculaire metastasering van het lymfoom varieert van enkele cellen in de uvea tot een grote nodulaire massa die infiltreert in de uvea.<sup>46</sup>

Klinische symptomen die passen bij een gemetastaseerd intraoculair lymfoom zijn iritis, uveïtis, retinopathie, hyphema en glaucoom.<sup>15,18,73</sup>

Naast het lymfoom zijn er nog enkele tumoren beschreven waarbij metastasering naar de oogbol voorkomt. Dit betreft de volgende tumoren: hemangiosarcoom, seminoom, maligne histiocytose, melanomen (cutaan en oraal), transitioneel celcarcinoom, transmissible venereal tumor, rhabdomyosarcoom, osteosarcoom, neurogeen sarcoom, anaplastisch fibrosarcoom, adenosarcoom van de schildklier, mammae, speekselklieren en longen.<sup>4,5,8,14,21,23,24,31,37,41,42,43,57,63,65,71,75,77,79,85</sup>

De klinische symptomen die optreden bij secundaire tumoren in het oog zijn nagenoeg hetzelfde voor alle typen tumoren. Honden met metastases naar het oog kunnen symptomen hebben die zich beperken tot het oog of ze kunnen systemisch ziek zijn.<sup>47</sup> Op het moment dat de klinische symptomen optreden in het oog kan het zijn dat de massa al zo groot is dat deze zichtbaar is in het oog, maar dit hoeft niet zo te zijn. De uvea is de voorkeursplaats voor metastases die via de hematogene weg in het oog komen. Als klinische symptomen zien we dan ook vaak uveïtis anterior, hyphema en glaucoom.<sup>56</sup> Naast deze symptomen kunnen er nog symptomen voorkomen die gezien worden bij chronische oogziekte zoals keratitis, ablatio retina of secundair glaucoom.<sup>5,29</sup>

## 7. Paraneoplastisch syndroom

Een paraneoplastisch syndroom is een verandering van een structuur of een bepaalde functie in het lichaam die veroorzaakt wordt door een tumor die op afstand is gelegen van de plaats waar de verandering optreedt. Er zijn verschillende manieren waarop een tumor een paraneoplastisch syndroom kan veroorzaken, maar meestal wordt een paraneoplastisch syndroom veroorzaakt door de productie van kleine moleculen die in de bloedsomloop worden afgegeven en hun effect op een andere locatie in het lichaam hebben.<sup>9</sup>

Er zijn verschillende paraneoplastische syndromen met een verscheidenheid aan klinische symptomen. Een bepaald type tumor zorgt vaak wel voor een bepaald paraneoplastisch syndroom met de daarbij een kenmerkend beeld aan klinische symptomen.

Gastrointestinale symptomen met als gevolg cachexie, gewichtsverlies en metabolische veranderingen ondanks voldoende voedselopname, is een veel voorkomend en belangrijk systemische effect die voorkomt bij veel verschillende types kanker. Andere symptomen die voor kunnen komen bij een paraneoplastisch syndroom kunnen optreden als het gevolg van endocrinologische veranderingen, bijvoorbeeld bij hypercalcemie en hypoglycemie. Naast endocrinologische veranderingen zijn er ook een aantal hematologische veranderingen als onderdeel van een paraneoplastisch syndroom. Hieronder vallen bijvoorbeeld: hypergammaglobulinemie, anemie, neutrofiele leukocytose en thrombocytopenie. Verder kunnen er nog dermatologische verschijnselen en neurologische verschijnselen (waaronder perifere neuropathie) optreden bij een paraneoplastisch syndroom. Ook koorts kan veroorzaakt worden door een paraneoplastisch syndroom bij veel verschillende vormen van kanker bij de hond.<sup>9</sup>

Zoals hierboven beschreven, bestaat er een verscheidenheid aan paraneoplastische syndromen. In de literatuur worden met name oogveranderingen ten gevolge van het hyperviscositeitssyndroom, een toename van de viscositeit van het bloed, beschreven. Het hyperviscositeitssyndroom kan ontstaan door onder andere hyperglobulinemie, een toename in de concentratie van immunoglobulines (IgA, IgG of IgM) in de circulatie, en door polycythemie, een toename van het aantal rode bloedcellen in de circulatie. Neoplasiën die het hyperviscositeitssyndroom kunnen veroorzaken zijn plasmacel tumoren (multipole myeloma en extramedulair plasmacytoom), lymfomen, lymfocyttaire leukemie en primaire macroglobulinemie.<sup>9,16,33,39,44,49,76</sup>

Klinische symptomen zijn vaak gerelateerd aan het achterste gedeelte van het oog en hebben met name betrekking op de fundus.<sup>27</sup> In de fundus bevindt zich microvasculatuur. Indien de viscositeit van het bloed toeneemt kan dit zorgen voor schade in deze microvasculatuur. Dit zorgt voor klinische symptomen in het achterste gedeelte van het oog.<sup>52</sup> Er kunnen echter ook klinische symptomen in het voorste gedeelte van het oog optreden bij het hyperviscositeitssyndroom. Dit zijn symptomen die gerelateerd zijn aan uveïtis anterior. Hieronder vallen o.a. verschijnselen als: hyperemie van de conjunctiva, cornea oedeem, hyphema en secundair glaucoom.<sup>16,27</sup>

## **8. Tumoren van de adnexa van het oog**

De tumoren van de adnexa van het oog omvatten de tumoren van de oogleden, het derde ooglid, de conjunctiva en de buitenste oculaire oppervlakte van het oog.

### **8.1. Ooglidtumoren**

Ooglidtumoren komen veelvuldig voor bij de hond. De meeste ooglidtumoren zijn benigne van karakter. De meest voorkomende type tumor van het ooglid is het talgklieradenoom. Daarna komt het melanoom het vaakste voor, gevolgd door het papilloom.<sup>36,45</sup> Andere tumoren van de oogleden die voor kunnen komen zijn het fibroom, plaveiselcelcarcinoom, het fibropapilloom, histiocytoom, adnexaal carcinoom, lipoom, hemangiopericytoom, basaalcelcarcinoom, mastocytoom, epithelioom, maligne lymfoom, neurofibrosarcoom en het neurofibroom.<sup>2,25,26,35,36,45,68</sup>

De ooglidtumor kan er gelobd of glad uitzien aan de buitenkant. Ook kan deze verschillende kleuren hebben, van lichtroze tot donker gepigmenteerd. Het gedeelte van de tumor wat zichtbaar is aan de buitenkant is vaak maar een klein gedeelte van de tumor, het grootste deel zit vaak aan de binnenkant van het ooglid. Hier kan het ook irritatie en ontsteking geven aan de palpebrale conjunctiva. Vaak wordt er ook uitvloeiing gezien uit het oog, deze kan sereus zijn, maar is vaker mucopurulent. Keratitis kan ook voorkomen ten gevolge van irritatie van de cornea door de tumor tijdens het knipperen.<sup>80</sup>

### **8.2 Tumoren van de conjunctiva en het derde ooglid**

Voor wat betreft de tumoren van de conjunctiva komen vasculaire endotheelcel tumoren van de laterale limbus of van het derde ooglid het meeste voor. Ze worden met name gezien in de ongepigmenteerde conjunctiva.<sup>60</sup> Melanomen komen vaak voor bij honden met een gepigmenteerde conjunctiva en zijn de meest voorkomende maligne tumor van de conjunctiva. Ze bevinden zich meestal in de membrana nictitans en in de bovenste palpebrale conjunctiva.<sup>17</sup> Vasculaire tumoren zien eruit als een verheven, zachte rode massa met daaromheen vaten die vanuit de conjunctiva of het derde ooglid komen.<sup>60</sup> Buiten een massa kunnen er andere klinische verschijnselen optreden bij tumoren van het derde ooglid of conjunctiva. Deze klinische verschijnselen kunnen zijn mucopurulent uitvloeiing uit het oog, conjunctivale vaatinjectie, beschadiging of ulceratie van de conjunctiva of cornea, pigmentatie van de cornea en/of blepharospasme. Palpebrale tumoren zijn alleen zichtbaar als ze zo groot worden dat ze uitpuilen tussen het ooglid en de oogbol. Grote tumoren en talgklieradenomen raken vaak secundair geïnfecteerd en ontstoken.<sup>50</sup>

## 9. Materiaal en Methoden

Alle patiëntgegevens van de gezelschapsdieren die worden behandeld op de faculteit Diergeneeskunde worden geregistreerd in een database programma, genaamd Vetware. In deze database zijn alle honden die bij de Polikliniek Oogheelkunde zijn geweest in de periode van begin 2003 tot november 2010 opgezocht. Deze patiëntgegevens zijn voor dit onderzoek vervolgens weer geselecteerd op de volgende diagnoses: uveïtis/iritis, ontsteking, hyphema en tumor. Op basis van deze diagnoses werden in Vetware 670 casussen gevonden. De gegevens die hierbij in eerste instantie bekend waren zijn: het patiëntnummer, het casusnummer, de soort, het ras, het geslacht, de geboortedatum, het stamboeknummer, de diagnose en de localisatie met betrekking tot het oog. De diagnose was onderverdeeld in uveïtis/iritis, ontsteking, hyphema en tumor. De localisatie met betrekking tot het oog was onderverdeeld in links, rechts of beiderzijds.

De 670 patiënten bestonden uit 103 verschillende rassen. De groepen vrouwelijk, mannelijk, vrouwelijk gecastreerd en mannelijk gecastreerd waren evenredig verdeeld. Per patiënt is vervolgens in Vetware bekeken of er sprake was van een tumor of meerdere tumoren in de patiënt. Indien dit het geval was is het aantal tumoren per patiënt genoteerd. Verder is er aangegeven waar de tumor(en) zich bevonden. Om het overzichtelijk te maken is er een indeling gemaakt die onderscheid maakt tussen oculaire tumor; een tumor in de adnexa van het oog (conjunctiva, derde ooglid of oogleden); een oculaire tumor en een tumor elders in het lichaam; een tumor in de adnexa en elders in het lichaam of een tumor elders in het lichaam, maar niet oculair of in de adnexa van het oog. Daarnaast zijn de tumoren ook ingedeeld op hoofdgroep en subgroep locatie, om de locatie in het lichaam wat nauwkeuriger aan te geven (tabel 1, blz.12). Indien het een oculaire tumor of een tumor in de adnexa betrof is aangegeven in welke structuur van het oog de tumor zat. Tabel 2 (blz.12) geeft een overzicht hiervan. Ook is het type tumor ingevoerd indien dit door cytologie of histologie bevestigd was. Hierbij is ook onderscheid gemaakt in een hoofdgroep en een subgroep (tabel 3, blz.12). Verder is er gekeken of er aanwijzingen waren voor een paraneoplastisch syndroom bij de groepen met de diagnoses uveïtis/iritis, hyphema en ontsteking. Onder andere symptomen als vergrote lymfeknopen, gastrointestinale klachten en afwijkende bloedwaarden (hypercalcemie, hypoglycemie, thrombocytopenie) werden in samenhang met het type tumor in het lichaam als aanwijzing voor een paraneoplastisch syndroom beschouwd. De patiëntgegevens van de patiënten waarbij een paraneoplastisch syndroom mogelijk was, dus de patiënten die een tumor elders in het lichaam dan in de oogbol hadden zijn hiervoor nog een keer bekeken.

Alle gegevens zijn ingevuld in Microsoft Excell. Deze gegevens zijn vervolgens allemaal omgezet naar een getal, zodat frequenties konden worden berekend en er statistiek toegepast kon worden met het programma IBM SPSS Statistics.

Tabel 1: Locatie: hoofdgroepen en subgroepen

<b>Hoofdgroep: Huid en adnexa</b>	<b>Hoofdgroep: Lymfohematoproliferatief</b>
Ooglid	Lymfeklier(en)
Mammae	Milt
Perianaalklier	<b>Hoofdgroep: Weke delen</b>
<b>Hoofdgroep: Maagdarmkanaal</b>	Weke delen
Darm	<b>Hoofdgroep: Hart en longen</b>
Maag	Longen
Lever	<b>Hoofdgroep: Endocriene organen</b>
<b>Hoofdgroep: Hoofd</b>	Bijnier
Oog	<b>Hoofdgroep: Urogenitaal stelsel</b>
Hersenen	Blaas
Neus	
Bek	

Tabel 2: Indeling betrokken structuren oog

<b>Betrokken structuur oog:</b>
Membrana nictitans/3 <sup>e</sup> ooglid
Cornea
Conjunctiva
Choroïd
Iris
Corpus cilliare
Iridocilliair of uvea anterior (bevat de iris en het corpus cilliare)
Uvea (iris, corpus cilliare en choroïd)

Tabel 3: Type tumor: hoofdgroepen en subgroepen

<b>Hoofdgroep: Epitheliaal maligne</b>	<b>Hoofdgroep: Mesenchymaal weke delen maligne</b>
Adenocarcinoom	Fibrosarcoom
Plaveiselcelcarcinoom	Leiomyosarcoom
<b>Hoofdgroep: Epitheliaal benigne</b>	Liposarcoom
Adenoom	<b>Hoofdgroep: Mesenchymaal weke delen benigne</b>
Pilomatricoom	Fibroom
Epithelioom	Lipoom
<b>Hoofdgroep: Neuroectodermale tumoren</b>	<b>Hoofdgroep: tumoren van de hersenen</b>
Melanoom	Meningeoom
Melanocytoom	
<b>Hoofdgroep: Lymfohematoproliferatieve tumoren</b>	
Histiocytoom	
Hemangiosarcoom	
Mastocytoom	

## 10. Resultaten

### 10.1 Uveïtis/iritis ten gevolge van een Paraneoplastisch syndroom

Van de 670 patiënten hadden er 432 (64,5%) de diagnose uveïtis/iritis. Bij het merendeel van de 432 patiënten was er bij 98,6% (426) geen sprake van een tumor in het lichaam. Bij 1,4% (6) van de patiënten was er een tumor elders in het lichaam dan oculair of in de adnexa van het oog aanwezig. Geen van de patiënten had een oculaire tumor, dan wel een tumor in de adnexa van het oog, dan wel een oculaire tumor en elders in het lichaam, dan wel in de adnexa van het oog en elders in het lichaam. De 6 (1,4%) patiënten die een tumor hadden die zich elders in het lichaam dan oculair of in de adnexa bevond, waren als volgt verdeeld: 1 (0,2%) patiënt had een adenocarcinoom in de darm, 1 (0,2%) patiënt had een histiocytoom in de bek, 1 patiënt had een adenoom uitgaande van de anaalklier. Drie (0,7%) patiënten hadden een lymfoom: 1 (33%) patiënt had een lymfoom in de darm, 1 (33%) patiënt in de lever en 1 (33%) een lymfoom in de lymfeklieren. Bij deze 6 patiënten is er daarnaast gekeken of de uveïtis unilateraal of bilateraal in de ogen aanwezig was. Eén patiënt had uveïtis in alleen het linkeroog, het ging hierbij om de patiënt met het histiocytoom in de bek. De patiënten met het adenoom uitgaande van de anaalklier en het lymfoom uitgaande van de darm hadden unilateraal in het rechteroog uveïtis. De overige drie (50%) patiënten, waaronder de patiënt met het lymfoom in de lever, de patiënt met het lymfoom in de lymfeklieren en de patiënt met het adenocarcinoom in de darm, hadden bilaterale uveïtis. Bekend is dat beiderzijdse uveïtis vaker geassocieerd wordt met een tumor of een immuungemedieerde oorzaak. Dit terwijl unilaterale uveïtis vaker ideopathisch is.<sup>53</sup> Van het lymfoom is bekend dat deze uveïtis kan veroorzaken. Uit de literatuur blijkt dat 68% van de tumor geassocieerde uveïtis veroorzaakt wordt door een maligne lymfoom. Verder is er onderzocht bij de 6 patiënten of er naast de bilaterale uveïtis aanwijzingen waren voor een paraneoplastisch syndroom. Dit was bij 2 (33,3%) van de 6 patiënten het geval, namelijk bij het lymfoom in de lymfeklieren en het lymfoom in de lever. Bij deze patiënten werd dus zowel een bilaterale uveïtis als andere symptomen van een paraneoplastisch syndroom gezien. Hierbij kan aangenomen worden dat bij deze patiënten de uveïtis daadwerkelijk veroorzaakt wordt door het paraneoplastisch syndroom ten gevolge van het maligne lymfoom. Van alle uveïtis patiënten (432) uit dit onderzoek waren er dus twee waarbij er sprake was van uveïtis ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom. Dit komt neer op een percentage van 0,5%. Uit de literatuur blijkt dat dit percentage significant hoger ligt, nl. op 24,5%.

### 10.2 Hyphema ten gevolge van een Paraneoplastisch syndroom

Van de 670 patiënten hadden er 38 (0,1%) de diagnose hyphema gekregen. Daarvan had 94,7% (36) geen tumor in het lichaam en 5,3% (2) een tumor elders in het lichaam dan oculair of in de adnexa van het oog. Van de laatste groep had er één een maligne lymfoom in de lymfeklieren en de andere had een tumor van onbekende oorsprong in de milt. Bij de eerste was er bilateraal sprake van hyphema, bij de tweede unilateraal in het rechteroog.

Het is bekend dat hyphema bilateraal kan ontstaan ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom bij patiënten met een maligne lymfoom.<sup>18</sup> Bij beide waren er aanwijzingen voor een paraneoplastisch syndroom. Gesteld kan worden dat tenminste 1 (2,6%) van de 38 patiënten hyphema heeft ten gevolge van een paraneoplastisch syndroom.

### **10.3 Ontsteking ten gevolge van een Paraneoplastisch syndroom**

Enkel 1 (0,1%) van de 670 patiënten kregen de diagnose ontsteking. Het ging bij deze patiënt om een systemische ziekte en niet om een ontsteking in het oog. Bij deze patiënt was er geen sprake van een tumor.

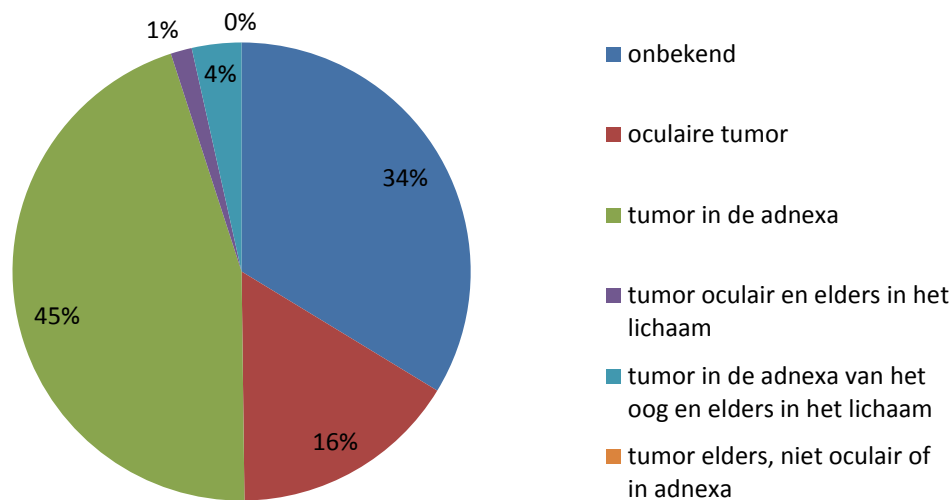
### **10.4 Oogveranderingen ten gevolge van een Paraneoplastisch syndroom**

In totaal waren bij 0,6% (3) van alle 471 patiënten, met de diagnose uveïtis, hyphema of ontsteking, de oculaire veranderingen het gevolg van een paraneoplastisch syndroom.

## 10.5 Tumoren: oculair, in de adnexa van het oog en/of elders in het lichaam.

Van alle 670 patiënten hadden er 199 (29,7%) de diagnose tumor gekregen in de database Vetware. Bij 33,7% (67) van de patiënten was echter niets beschreven over een tumor in de patiëntendossiers. In de overige 66,3% (132) werd wel een tumor gevonden. Bij 16,1% (32) van de patiënten werd er een oculaire tumor beschreven. Bij 45,2% (90) van de patiënten was er een tumor aanwezig in de adnexa van het oog, dat wil zeggen extraoculair in de conjunctiva, membrane nictitans of in de ooglidrand. Verder had 3,5% (7) van de patiënten zowel een tumor in de adnexa van het oog als elders in het lichaam, maar niet oculair. Enkele gevallen hadden een oculaire tumor en een tumor elders in het lichaam: 1,5% (3). Bij geen van de patiënten werd er een tumor elders in het lichaam gevonden, maar buiten de oogbol en de adnexa van het oog.

Cirkeldiagram 1: Locatie tumor



## 10.6 Primaire oculaire tumoren

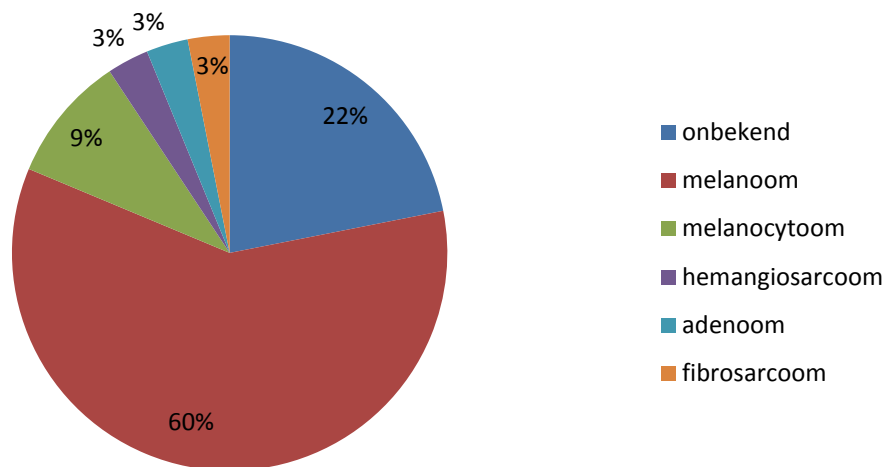
Bij 78,1% (25) van de 32 patiënten waarbij een oculaire tumor is beschreven was de tumor nader onderzocht door middel van cytologie of histologie. Bij 21,9% van de patiënten (7) was dit niet het geval. Bij de patiënten met een oculaire tumor kwamen verschillende typen tumoren voor. Deze zijn weergegeven in Cirkeldiagram 2. De meest voorkomende type tumor was met 59,4% (19) het maligne melanoom. De verdeling wat betreft de locatie van deze tumor in het oog was als volgt: 36,8% in de iris (7), 5,3% in het corpus cilliare (1), 10,6% in zowel de iris als het corpus cilliare (2), 42,1% (8) in de limbus van de cornea en 5,3% (1) in het choroïd. Verder is er nog gekeken of de tumor zich links, rechts of in beide ogen bevond. Dit was voor het melanoom als volgt verdeeld: 36,8% (7) zat in het linkeroog, 31,6% (6) in het rechteroog en 31,6% (6) was beiderzijds aanwezig.



Het melanocytoom kwam bij drie patiënten voor (9,4%). Bij alle drie op een verschillende locatie in het oog: één in zowel de iris als het corpus cilliare (33,3%), één in het choroïd (33,3%) en één in de cornea (33,3%). Het melanocytoom kwam in 2 van de 3 gevallen (66,7%) bilateraal voor, alleen het melanocytoom van de cornea bevond zich links (33,3%).

De overige tumoren die voorkwamen in het oog zijn qua locatie in het oog en type tumor als volgt verdeelt: één iridocilliair hemangiosarcoom(3,1%), één iridocilliair adenoom (3,1%) en één corneal fibrosarcoom (3,1%). Het is bekend van deze tumoren dat ze als primaire oculaire tumor voor kunnen komen bij honden.<sup>3,43,69</sup> Deze tumoren kwamen alle drie unilateraal voor.

Cirkeldiagram 2: Verdeling oculaire tumoren.



Uit de literatuur blijkt dat het melanoom en het melanocytoom de meest voorkomende oculaire tumoren zijn. Dat is ook van toepassing in dit onderzoek. Tachtig procent van de melanocyttaire tumoren zijn benigne melanocytomen, twintig procent maligne melanomen.<sup>12,19,40</sup> Dit komt niet overeen met wat er gevonden is in dit onderzoek. In dit onderzoek komt het benigne melanocytoom voor in 13,7% (3) van de melanocyttaire tumoren (21), het maligne melanoom komt voor in 86,3% (19).

Daarnaast wordt in de literatuur beschreven dat zowel het melanoom als het melanocytoom voor het overgrote deel hun oorsprong hebben in de uvea anterior. Dit wordt bevestigd in dit onderzoek voor wat betreft de melanomen. Van de melanomen heeft 52,6% hun oorsprong in de uvea anterior, 42,1% in de cornea en 5,3% in het choroïd. Bij de melanocytomen blijkt dit niet zo te zijn. Hierbij vindt 33,3% hun oorsprong in de uvea anterior, 33% in het choroïd en 33% in de cornea. Voor zowel de melanocyten als het melanoom geldt dat de percentages statistisch verschillen met de percentages die in de literatuur vermeld staan ( $p=0,05$ ).<sup>22</sup> Alle primaire oculaire tumoren kwamen unilateraal voor. Primaire tumoren komen vaak unilateraal voor, terwijl oculaire tumoren die bilateraal voorkomen suggestiever zijn voor secundaire tumoren.<sup>1,70</sup>

## 10.7 Secundaire oculaire tumoren

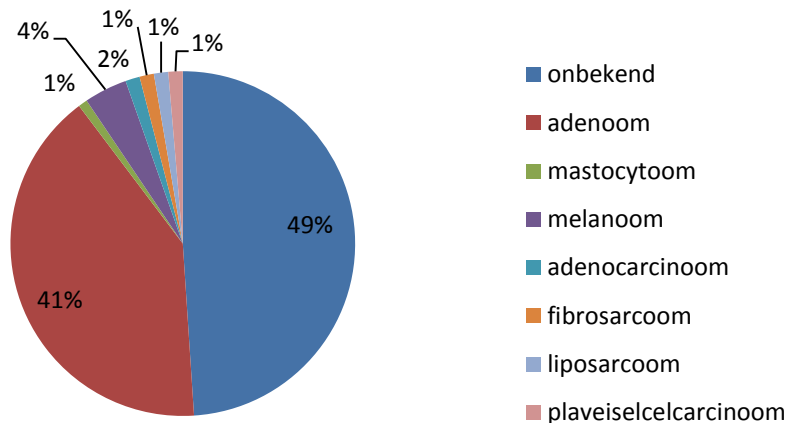
Drie (1,5%) patiënten met de diagnose tumor had zowel een oculaire tumor als een tumor elders in het lichaam. In alle drie de gevallen (100%) is er geen histologisch of cytologisch onderzoek toegepast en is de oorsprong van de tumoren onbekend. Eén patiënt (33%) had een tumor in het corpus cilliaire van het oog en een tumor in de bijnier. Eén patiënt (33%) had een tumor in het corpus cilliaire van het oog en een tumor in de huid. Bij beide patiënten waren de tumoren van onbekende oorsprong. Eén patiënt (33%) had een tumor in de fundus van het oog ter hoogte van de papil en een meningeoom retrobulbair in de nervus opticus. Bij deze patiënt is het zeer waarschijnlijk dat het retrobulbaire meningeoom lokaal uitgebreid is en de fundus geïnfiltreerd heeft. Het is bekend van meningeomen dat deze lokaal kunnen uitbreiden.<sup>13</sup> Van de overige 2 tumoren is niet bekend om welk type tumor in het oog ging. In alle drie de gevallen is ook niet te zeggen of de tumor in het oog mogelijk een metastase is van de tumor elders in het lichaam.<sup>59</sup> Bekend is dat het maligne lymfoom het vaakst als secundaire oculaire tumor gezien wordt.<sup>74</sup> Verder zaten alle 3 de tumoren unilateraal. Zoals al eerder genoemd is komen de meeste secundaire tumoren bilateraal voor en de meeste primaire tumoren unilateraal.<sup>1</sup> Dit maakt de kans kleiner dat het bij deze drie tumoren om secundaire tumoren gaat.

## 10.8 Tumoren van de adnexa van het oog

Bij 60,0% (54) van de 90 patiënten met een tumor die niet oculair zat, maar in de adnexa van het oog, was de tumor nader onderzocht door middel van cytologie of histologie. Bij 40,0% (36) was er geen nadere diagnostiek gedaan en is het type tumor onbekend. Een overzicht van de tumoren in de adnexa van het oog is gegeven in cirkeldiagram 3. De meest voorkomende tumor was het adenoom, deze kwam in 33,3% (30) van de patiënten in deze categorie voor. In alle gevallen betrof het een talgklieradenoom van het ooglid. Uit de literatuur blijkt ook dat het talgklieradenoom de meest voorkomende tumor (44,0-60,0%) is van het ooglid.<sup>36,45</sup>

Het mastocytoom kwam in 6,7% (6) van de patiënten voor en kwam ook alleen voor in het ooglid. Het melanocytoom kwam voor in 3,3% (3) van de gevallen, ook alleen in het ooglid. De overige tumoren zijn qua type tumor en locatie in het oog als volgt verdeeld: 3,3% (3) maligne melanoom, waarvan 33,3%(1) in de conjunctiva, 33,3% (1) in de membrana nictitans en 33,3% (1) in het ooglid; 1,1% (1) adenocarcinoom in de membrana nictitans; 1,1% (1) fibrosarcoom in de conjunctiva; 1,1% (1) liposarcoom in de conjunctiva en 1,1% (1) plaveiselcelcarcinoom in het ooglid. Beschreven is dat het melanoom (17,6-20,8%) en het papiloom (10,6-17,3%) na de talgklieradenoom het meeste voorkomen in het ooglid. (1,2) Dit blijkt echter niet uit dit onderzoek: melanoom 3,3% en papiloom 0%.

Cirkeldiagram 3: Tumoren van de adnexa van het oog.



De tumoren waren verschillend verdeeld voor wat betreft hun unilaterale of bilaterale positie. Van de talgklieradenomen bevond 46,2% (14) zich links, 26,7% (8) rechts en 26,7% (8) zich beiderzijds. Van de mastocytomen kwamen er 3 (50%) in het linkerooglid voor, 1 in het rechterooglid (16,7%) en 2 beiderzijds (33,3%). De maligne melanomen kwamen alle drie beiderzijds voor (100%), het adenocarcinoom (100%) kwam in het linkerooglid voor, het fibrosarcoom ook links (100%), het liposarcoom ook links (100%) en het plaveiselcelcarcinoom ook links (100%). Er is weinig beschreven in de literatuur over het unilateraal of bilateraal voorkomen van tumoren van de adnexa van het oog. Wel is er 1 geval beschreven van een hond die bilateraal een lymfoom had in het derde ooglid.<sup>34</sup> Bij 3 patiënten kwamen er meerdere tumoren van het ooglid voor. Het ging om de volgende 4 patiënten: 2 (2,2%) hadden zowel een talgklieradenoom als een fibrooom in het ooglid, 1 (1,1%) had zowel een talgklieradenoom als een pilomatricoom en 1 (1,1%) had 2 talgklieradenomen op het ooglid. Alle 3 (100%) de patiënten met twee ooglidtumoren hadden deze bilateraal.

Bij 28,6% (2) van de patiënten, die een tumor in de adnexa van het oog hadden en elders in het lichaam, is de tumor in het ooglid niet nader onderzocht en is het type tumor onbekend. De overige 71,4% (5) is nader onderzocht door middel van histologie. Eén (14,3%) van de patiënten had drie tumoren, waaronder een talgklieradenoom van het ooglid, een adenoom van de hypofyse en een melanoom in de bek. Eén (14,3%) patiënt had 9 tumoren waarvan de locatie in het lichaam en het type tumor als volgt verdeelt waren: een talgklieradenoom in het ooglid, een leiomyosarcoom in de maag, een adenoom in de mammae 5 onderhuidse lipomen op verschillende locaties, en verder nog 1 tumor van onbekende oorsprong in blaas en 1 van onbekende oorsprong in het abdomen. Eén (14,3%) patiënt had een epithelioom in het ooglid, een adenocarcinoom in de mammae, die gemetastaseerd was naar de longen. Eén patiënt (14,3%) had 2 tumoren in het ooglid, 1 (14,3%) daarvan was een epithelioom en 1 daarvan was een fibrooom, daarnaast had deze patiënt nog een fibrosarcoom op de rug. Eén patiënt (14,3%) had drie tumoren, waaronder een talgklieradenoom in het ooglid,

adenoom in de hersenen (hypofyse) en een melanoom in de bek. Eén (14,3%) patiënt had een tumor op de ooglidrand van onbekende oorsprong en 2 onderhuidse lipomen. Eén patiënt had 2 tumoren in de ooglidrand van onbekende oorsprong en een adenocarcinoom in de neus. Bij al deze 5 patiënten geldt dat de tumor op het ooglid niet hetzelfde type is als de maligne tumor elders in het lichaam. Er kan om die reden per definitie geen sprake zijn van metastasering naar het ooglid.<sup>59</sup>

Geen enkele patiënt met de diagnose tumor had een tumor elders in het lichaam buiten het oog en de adnexa van het oog om.

## 11 Conclusie

In deze studie was het één van de doelen om te onderzoeken in hoeveel gevallen oogveranderingen zoals uveïtis/iritis, hyphema en ontsteking deel uit maken van een paraneoplastisch syndroom ten gevolge van een tumor in het lichaam. Daarnaast is onderzocht in hoeveel van de gevallen met een tumor er daadwerkelijk een diagnose is gesteld door middel van cytologie of histologie. Indien er daadwerkelijk een diagnose gesteld was, is er gekeken om welk type tumor het ging en er of er sprake was van een primaire of secundaire oculaire tumor.

In 98,6% (426) van de patiënten met de diagnose uveïtis/iritis (432) was er geen sprake van een tumor in het lichaam. Bij 1,4% (6) van de patiënten was er een tumor elders dan oculair of in de adnexa van het oog aanwezig. Twee (0,5%) patiënten van het totale aantal uveïtis/iritis patiënten hadden zowel bilaterale uveïtis als andere symptomen van een paraneoplastische syndroom. Het ging hierbij om één patiënt met een lymfoom in de lymfeklieren en één een lymfoom in de lever. Van de patiënten met de diagnose hyphema (38) had 94,7% (36) geen tumor in het lichaam. De overige 5,3% (2) hadden een tumor elders in het lichaam dan oculair of in de adnexa. Eén patiënt (2,6%) met maligne lymfoom in de lymfklieren had bilaterale hyphema en andere symptomen van een paraneoplastisch syndroom. Dat uveïtis en hyphema op kunnen treden als paraneoplastisch syndroom bij maligne lymfoom is beschreven in de literatuur.<sup>18</sup> Bij geen van de patiënten met ontsteking (1) was er sprake van een paraneoplastisch syndroom. In totaal geldt dus dat in 0,6% (3) van de patiënten met de diagnose uveïtis/iritis, hyphema of ontsteking een paraneoplastisch syndroom zorgde voor de oculaire veranderingen.

Bij 21,9% (7) van de 32 patiënten waarbij een oculaire tumor was beschreven is er nader onderzoek verricht om het type tumor te achterhalen middels histologie of cytologie. De meest voorkomende primaire oculaire tumoren waren het maligne melanoom (59,4%) en het melanocytoom (9,4%). In de literatuur wordt een groter percentage melanocytomen beschreven in verhouding tot de melanomen. Hetgeen niet overeen komt met wat gevonden is in dit onderzoek.<sup>12,19,40</sup> Het grootste deel van de melanomen (52,6%) hebben hun oorsprong in de uvea anterior. Alle oculaire tumoren kwamen unilateraal voor. Dit komt overeen met wat er in de literatuur beschreven is.

In 1,5% (3) van de patiënten met de diagnose tumor was er naast een oculaire tumor een tumor elders in het lichaam aanwezig. Bij één patiënt was er mogelijk sprake van uitbreiding van het meningeoom van de nervus opticus naar de fundus. Bij de overige twee patiënten was niet bekend om welk type tumor het in het oog ging en is niet te zeggen of het ging om metastasering of niet.<sup>59</sup> De tumoren zaten allemaal unilateraal, hetgeen meer voorkomt bij een primaire tumor dan een secundaire.<sup>1</sup>

Bij 40,0% (36) van de patiënten met tumoren in de adnexa van het oog (90) was geen nadere diagnostiek gedaan naar het type tumor. Het talgklieradenoom (33,3%) was de meest

voorkomende tumor in de adnexa. Bekend is dat dit de meest voorkomende tumor is van het ooglid. Vijf patiënten hadden een tumor in de adnexa van het oog en elders in het lichaam. Bij alle 5 waren de tumoren in de adnexa anders van oorsprong dan die elders in het lichaam. Hetgeen metastasering per definitie uitsluit.<sup>59</sup>

## 12 Discussie

Dit onderzoek is een retrospectief onderzoek. Er is gebruik gemaakt van bestaande data, waardoor het niet mogelijk was om van te voren criteria op te stellen voor deze data. Hierdoor zijn er veel factoren die van invloed zijn op de data en daarmee op de betrouwbaarheid van dit onderzoek. Zo zijn bijvoorbeeld de gegevens niet altijd ingevuld door dezelfde persoon. Het zou daarnaast beter geweest zijn als elke patiënt die gediagnosticeerd is met een oculaire tumor, uveïtis/iritis, hyphema of ontsteking gescreend zou zijn door middel van röntgen- en echoapparatuur op een tumor elders in het lichaam. In dat geval zouden metastases naar het oog of een paraneoplastisch syndroom eerder gevonden zijn. Het zou daarnaast ook toegevoegde waarde hebben gehad als er van elke patiënt met de diagnose uveïtis, hyphema bloedonderzoek gedaan was. Dit zou mogelijk een paraneoplastisch syndroom aan het licht hebben gebracht. Verder zou het uitvoeren van aanvullende diagnostiek (histologie of cytologie) in het geval van een oculaire tumor en/of een tumor elders in het lichaam meer inzicht geven in welke typen tumoren metastaseren of een rol spelen in relatie tot een paraneoplastisch syndroom. Deze factoren zouden van invloed kunnen zijn geweest op de resultaten van dit onderzoek. Er waren in dat geval waarschijnlijk meer tumoren geweest waarvan het type bekend zou zijn geweest. Hierdoor zou van meer oculaire tumoren bekend geweest zijn of het om een primaire tumor of om een metastase naar het oog ging. Daarnaast zou van meer van de patiënten met de diagnose uveïtis/iritis, hyphema, ontsteking bekend zijn of een paraneoplastisch syndroom een rol speelt of niet. Om deze redenen zou het aantal patiënten waarbij een werkelijke diagnose gesteld is hoger zijn.

In dit onderzoek wordt bevestigd wat er in de literatuur beschreven is over de meest voorkomende primaire oculaire tumoren. In dit onderzoek zijn dat ook de melanocyttaire tumoren: het melanoom en het melanocytoom. In de literatuur staat echter beschreven dat het melanocytoom in 80% van de melanocyttaire tumoren voorkomt en het melanoom in 20%. In dit onderzoek verschillen deze percentages significant met wat er in de literatuur gevonden is. In dit onderzoek komt het melanocytoom namelijk voor in 13,7% van de melanocyttaire tumoren, het maligne melanoom in 86,3%. Een oorzaak voor dit verschil kan zijn dat de eerstelijns dierenartsen de patiënten met mogelijk een melanocytoom niet doorverwijzen en deze met mogelijke een melanoom wel. De enige manier waarop een melanoom macroscopisch onderscheiden kan worden van een melanocytoom is door middel van zijn kleur. Een melanocytoom is vaak donkerder van kleur dan een melanoom. Het zou kunnen zijn dat dierenartsen dit gebruiken om te bepalen of ze wel of niet een patiënt doorverwijzen. Hier zou echter nader onderzoek naar gedaan moeten worden om dit te kunnen bevestigen.

Indien er in de toekomst soortgelijk onderzoek wordt gedaan is het van belang om voorafgaand aan het onderzoek criteria te stellen om zo de betrouwbaarheid te verhogen en betere resultaten te verkrijgen. In dat geval kunnen deze resultaten ook implicaties met zich

meebrengen voor het diergeneeskundig handelen. Indien bijvoorbeeld blijkt dat een bilaterale uveïtis vaak onderdeel is van een paraneoplastisch syndroom bij een maligne lymfoom, dan zou er eerder op een lymfoom gescreend kunnen worden.



### 13 Referenties

- 1 Baptista C.S., Fontes-Sousa A.P., Ferreira D.A. et al. (2008) Canine and feline intraocular neoplasms *Eye Cancer Research Progress*, New York, Nova Science Publishers.
- 2 Barrie K.P., Gelatt K.N., Parshall C.P. (1982) Eyelid squamous cell carcinoma in 4 dogs. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* **18**,123-127
- 3 Barron C, Saunders L. (1959) Intraocular tumors in animals II. Primary nonpigmented intraocular tumors. *Cancer Research* **19**, 1171-1174.
- 4 Barron C.N, Saunder L.Z., Seibold H.R. (1963b) Intraocular tumors in animals, V Transmissible venereal tumor of dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **24**, 1263-1270.
- 5 Barron C.N., Saunders L.Z., Jubb K.V. (1963a) Intraocular tumors in animals, III Secondary intraocular tumors. *American Journal of Veterinary Research*, **24**, 835-853.
- 6 Bellhorn R. (1971) Ciliary body adenocarcinoma in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **172**, 578-583.
- 7 Bellhorn R. Henkind P. (1968) Adenocarcinoma of the ciliary body, a report of two cases in dogs. *Veterinary Pathology* **5**, 122-126.
- 8 Bellhorn R.W. (1972) Secondary ocular adenocarcinoma in three dogs and a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **160**, 302-307.
- 9 Bergman P.J. (2013) Paraneoplastic syndromes. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth edition, St.Louis, Saunders Elsevier.
- 10 Brandt M.T., Haug R.H. (2001) Traumatic hyphema, a comprehensive review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **59**, 1462-1470.
- 11 Brooks D.E., Patton C.S. (1991) An ocular ganglioneuroblastoma in a dog. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* **1**, 299-302.
- 12 Bussanich N.M. , Dolman P.J., Rootman J., Dolman C.L. (1987) Canine uveal melanomas, series and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association* **23**, 415-422.
- 13 Buyukmichci N. (1977) Orbital meningioma with intraocular invasion in a dog. *Veterinary Pathology* **15**, 521-523.
- 14 Castellano M.C., Massone A.R., Idiart J.R. (2006) Primary pulmonary adenocarcinoma metastatic to the uvea, brain and adrenal gland in a dog. *Journal of the Veterinary Medicine*, **53**, 194-197.
- 15 Cello RM, Hutcherson B. (1962) Ocular changes in malignant lymphoma of dogs. *Cornell Vet* **52**,492
- 16 Center S.A., Smith J.F. (1982) Ocular lesions in a dog with serum hyperviscosity secondary to an IgA myeloma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **181**,811-813.
- 17 Collins B.K., Collier L.L., Miller M.A., et al. (1993) Biologic behavior and histologic characteristics of canine conjunctival epithelial melanoma, *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology* **3**, 135-140.

- 18 Cullen C.L., Caswell J.L., Crahn B.H. (2000) Intravascular lymphoma presenting as bilateral panophthalmitis and retinal detachment in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **36**, 337-342.
- 19 Diters R.W., Dubielzig R.R., Aguirre G., Acland G. (1983) Primary ocular melanoma in dogs. *Veterinary Pathology* **20**, 379-395.
- 20 Dubielzig R., Steinberg H., Garvin H., Deehr A.M., Fischer B. (1998) Iridociliary epithelial tumors in 100 dogs and 17 cats, a morphological study. *Veterinary Ophthalmology* **1**, 223-231.
- 21 Dubielzig R.R. (1990) Ocular neoplasia in small animals. *Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)* **20**, 837-848.
- 22 Dubielzig R.R., Ketring K.L., McLellan G.J., Albert D.M. (2010) *Veterinary Ocular Pathology, A Comparative Review*. China, Saunders Elsevier.
- 23 Esson D., Fahrner CS, Zarfoss MK, Dubielzig RR. (2007) Suspected uveal metastasis of a nail bed melanoma in a dog. *Veterinary ophthalmology* **10**, 262-266
- 24 Ferreira A.J.A., Jaggy A., Varejão A.P., Ferreira M.L.P., Correia J.M.J., Mullas J.M., Almeida O., Oliveira P., Prada J. (2000) Brain and ocular metastases from a transmissible venereal tumour in a dog, *Journal of Small Animal Practice*, **41**, 165-168.
- 25 Gelatt K.N. (1971) Basal cell carcinoma of the eyelid in a dog. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* **66**, 799-801.7
- 26 Gelatt K.N. (1975) Histiocytoma of the eyelid of a dog. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician* **70**, 305.6
- 27 Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (2013) Hyperviscosity syndrome *Veterinary Ophthalmology*, fifth edition, Oxford, John Wiley and Sons.
- 28 Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (2013) Hyphema. *Veterinary Ophthalmology*, fifth edition, Oxford: John Wiley and Sons.
- 29 Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (2013) Secondary Neoplasms *Veterinary Ophthalmology*, fifth edition, Oxford: John Wiley and Sons.
- 30 Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (2013) Uveal Inflammation. *Veterinary Ophthalmology*, fifth edition, Oxford: John Wiley and Sons.
- 31 Gelatt K.N., Ladds P.W., AC Strafuss et al. (1970) Canine ocular adenocarcinoma of mammary origin, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **156**, 63-69.
- 32 Glickstein J.M. (1974) Malignant ciliary body adenocarcinoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **165**, 455-456.
- 33 Gray H.E., Weigand, C.M., Cottrill, N.B., et al. (2003) Polycythemia vera in a dog presenting with uveitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **39**, 355-360.
- 34 Guaguere-Lucas J., Guaguere E., Vandekerckhove A. et al. Localisation of a lymphoblastic lymphoma in the nictitating gland and nictitating membrane of a German Shepherd dog. *Pratique Medicale et Chirurgicale de L'animal de Compagnie* 1993; **28**: 479-480.
- 35 Gwin R.M., Alsake R.D., Gelatt K.N. (1976) Melanoma of the lower eyelid of a dog. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*, **71**, 929-931.

- 36 Gwin R.M., Gelatt K.N., Williams L.W. (1982) Ophthalmic neoplasms in the dog, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **18**, 853-866.
- 37 Habin D.J., Else R.W. (1995) Parotid salivary gland adenocarcinoma with bilateral ocular and osseous metastases in a dog, *Journal of Small Animal Practice*, **36**, 445–449.
- 38 Heath S., Rankin A.J., Dubielzig R.R. (2003) Primary ocular osteosarcoma in a dog, *Veterinary Ophthalmology*, **6**, 85-87.
- 39 Hendrix D.V., Gelatt K.N., Smith P.J., Brooks D.E., Whittaker C.J., Chmielewski N.T. (1998) Ophthalmic disease as the presenting complaint in five dogs with multiple myeloma, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **34**,121-128.
- 40 Hendrix D.V.H. (2013) Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea, *Essentials of Veterinary Ophthalmology* , Second Edition, Gainesville, Florida: Wiley Blackwell Publishing.
- 41 HogenEsch H., Whiteley H.E., Vicini D.S. et al. (1987) Seminoma with metastases in the eyes and the brain in a dog, *Veterinary Pathology*, **24**, 278–280,
- 42 Kilrain C.G., Saik J.E., Jeglum K.A. (1994) Malignant angioendotheliomatosis with retinal detachments in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **204**, 918-921.
- 43 Kirschner S., Niyo Y., Betts D. (1986) Intraocular hemangiosarcoma in three dogs and a cat. *Proceedings of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, 330-336.
- 44 Kirschner, S.E., Y. Niyo, B.L Hill, et al. (1988) Blindness in a dog with IgA-forming myeloma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **193**, 349-350.
- 45 Krehbiel J.D., Langham R.F. (1975) Eyelid neoplasms of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, **36**, 115-119.
- 46 Krohne SG, Henderson NM, Richards RC (1994) Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma. *Veterinary Compendium of Ophthalmology* **4**,127-135
- 47 Lavach J.D. (1984) Disseminated neoplasia presenting with ocular signs, a report of two cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **20**, 459-462.
- 48 MacEwen E.G., Hurvitz A.I., Hayes A. (1977) Hyperviscosity syndrome associated with lymphocytic leukemia in three dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **170**, 1309-1312.
- 49 MacEwen J.S. , Vail D.M., Page R.L. (2013) Primary ocular tumors *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth edition, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- 50 MacEwen J.S. , Vail D.M., Page R.L. (2013) Tumors of the Eyelids, Third Eyelid, Conjunctiva and Ocular Surface, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Fifth edition, St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- 51 Maggs D.J., Miller P., Ofri R. (2013) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, St. Louis, Elsevier Saunders.
- 52 Martin C.L (2010) Neoplasia of the iris and cilliary body, *Ophthalmic disease in Veterinary Medicine*, London: Manson Publishing Ltd.

- 53 Massa K. L., Gilger B.C., Miller T.L. Davidson M.G. (2002) Causes of uveitis in dogs, 102 cases (1989–2000), *Veterinary Ophthalmology* **5**, 93-98.
- 54 Mazzaferro E.M. ( 2011) Hyphema, *Blackwell 's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion*, Iowa: John Wiley and Sons.
- 55 Miller P.E., Dubielzig R.R. (2001) *Ocular Tumors*, Third edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company.
- 56 Moore C.P., Jones B.D. Jensen H. (1980) Hyphema, presenting signs of metastatic disease, a clinicopathologic case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **16**, 589-594.
- 57 Moore R.E. (1984) Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Veterinary Pathology*, **21**, 554-563.
- 58 Morris J., Dobson J. (2001) *Small Animal Oncology*, Iowa: Blackwell Science Std.
- 59 Morrison W.B.(2002) Host: Tumor Cell Interaction as a Determinant of Tumor Cell Behavior. *Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management*. Jackson, WY, Teton NewMedia.
- 60 Mughannam A.J., Hacker D.V., Spangler W.L. (1997) Conjunctival vascular tumors in six dogs. *Veterinary and comparative Ophthalmology*, **7**, 56-59.
- 61 Nelms S.R. , Nasisse M.P., Davidson M.G., et al. (1993) Hyphema associated with retinal disease in dogs, 17 cases (1986-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **202**, 1289-1292.
- 62 North S.M., Banks T.A. (2009) *Small Animal Oncology, an introduction.*, Edinburgh: Saunders Elsevier.
- 63 Nyska A, Hermalin A., Jakobson B. et al. (1992) Intraocular vascular embolization of a malignant canine pheochromocytoma, *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, **2**, 129–132.
- 64 Peiffer R. (1983) Ciliary body epithelial tumours in the dog and cat, a report of thirteen cases. *Journal of Small Animal Practice* **24**,347-370.
- 65 Pereira J.S., Silva A.B.F., Martins A.L.B., Brooks D.E. (1991) Immunohistochemical characterization of intraocular metastasis of a canine transmissible venereal tumor. *Veterinary and Comparative Ophthalmology* **3**, 43–47.
- 66 Pfeiffer RL, Simons KB (2002) *Ocular tumors in animals and humans*, Ames, Iowa Stae Express
- 67 Read R.A. (1993) Ciliary body haemangioma in a dog with secondary glaucoma. *Journal of Small Animal Practice* **34**, 405-408.
- 68 Robert S.M., Severin G.A., Lavach J.D. (1986) Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog, 200 cases (1975-1983), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **189**, 1355-1359.
- 69 Ryan A., Diter S.R. (1984) Clinical and pathologic features of canine ocular melanomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **184**, 60-67.
- 70 Samuelson D.A., Brooks D.E. (2011) *Small Animal Ophthalmology*, London: Manson Publishing Ltd.

- 71 Sandt van de RROM., Boevé MH, Stades FC, Kik MJL, Kirpensteijn J. (2004) Intraocular osteosarcoma in a dog. *Journal of small animal practice* **45**, 372-374.
- 72 Saunders L., Geid L., Barron C. (1969) Intraocular ganglioma in a dog. *Veterinary Pathology* **6**, 525-533.
- 73 Saunders LZ, Barron CN (1964) Intraocular tumors in animals, IV. Lymphosarcoma. *British Veterinary Journal.* **120**, 25
- 74 Schaffer E. , Funke K. (1985) Das primar-intraokulare maligne melanom bei hund ud katze. *Tierarztliche Praxis* **13**, 343-359.
- 75 Schmidt R.E. (1981) Transitional cell carcinoma metastatic to the eye of a dog. *Veterinary Pathology*, **18**, 832-834.
- 76 Snead E.C. (2005) A case of bilateral renal lymphosarcoma with secondary polycythaemia and *paraneoplastic syndromes* of hypoglycaemia and *uveitis* in an English Springer Spaniel. *Veterinary and Comparative Oncology.* **3**,139-144.
- 77 Szymanski C., Boyce R, Wyman M. (1984) Transitional cell carcinoma of the urethra metastatic to the eyes in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1003–1004.
- 78 Szymanski C.M. (1972) Bilateral metastatic *intraocular hemangiosarcoma* in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*,**161**, 803-805.
- 79 Trucksa R., McLean I., Quinn A. (1985) Intraocular canine melanocytic neoplasms. *Journal of the American Animal Hospital Association* **21**, 85-88.
- 80 Turner S.M.(2008) *Eyelids, Small Animal Ophthalmology*, China, Saunders Elsevier.
- 81 Verwer M., Thije P. (1967) Tumour of the epithelium of the ciliary body in a dog. *Journal of Small Animal Practice* **8**, 627-630.
- 82 Wilcock B., Peiffer R. (1986) The morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. *Veterinary Pathology* **23**, 418-424.
- 83 Wilcock B., Wiliams M. (1980) Malignant intraocular medulloepithelioma in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* **15**, 617-619.
- 84 Withrow SJ, Vail DM (2007) Primary ocular tumors. *Small Animal Clinical Oncology*, St.Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- 85 Yoshikawa H., Nakamoto Y., Ozawa T. (2008) A dog with osteosarcoma which metastasized to the eye months before metastasis to other organs. *Journal of Veterinary Medicine*, **70**, 825-828.