

Koyun ve Keçilerde Enzootik Nazal Adenokarsinom'da (ENA) Patolojik İncelemeler

Nilay SERPİN¹, Özlem ÖZMEN¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi: 29-03-2016 Kabul Tarihi: 06-04-2016

Makale Kodu: 5000183431

ÖZET

Bu çalışmada Anabilim Dalımız arşivinde bulunan 25 ENA olgusu patolojik olarak incelendi. Bu olgulardan 24'ü keçi 1'i koyuna aitti ve hayvanların yaşları 2-5 arasında değişmekteydi. Bu çalışmada 23 olguda tek taraflı 2 olguda ise çift taraflı tümör yerleşimleri saptandı. Histopatolojik olarak tübüler, papiller ve miks formlar gözlemlendi. Hiçbir olguda metastaz saptanmadı sadece iki olguda sinüslara invazyon görüldü. Elektron mikroskopik olarak incelenen 3 olgunun üçünde de Retroviruslar saptandı.

Anahtar Kelimeler: Patoloji, Enzootik Nazal Adenokarsinom, ENA, Retrovirus.

PATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF ENZOOTIC NASAL ADENOCARCINOMA IN SHEEP AND GOATS

ABSTRACT

In this study, 25 ENA cases that present in our department archive were pathologically evaluated. Twenty-four cases were belonging the goats and one case was sheep and the ages of the animals were changing between 2-5 years. The localization of the tumors was unilateral in 23 cases while bilateral in two cases. Histopathologically tubular, papillary and mix forms were observed. No metastases were observed in any cases but invasion to the sinuses were seen in two cases. Three cases were examined ultrastructurally and Retroviruses detected all in these cases.

Keywords: Pathology, Enzootic Nasal Adenocarcinoma, ENA, Retrovirus.



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
Burdur TÜRKİYE



0248 213 21 72



nserpin@mehmetakif.edu.tr

GİRİŞ

Enzootik nazal adenokarsinom (ENA), koyun ve keçilerin nazal kaviterindeki etmoidal mukozanın neoplastik üremesi ile karakterize bulaşıcı viral bir hastalıktır. ENA, koyun pulmoner adenomatozis virusu ile yakın ilişkili bir retrovirus tarafından oluşturulur (1). Hastalığa, genetik olarak koyun jaagsiekte virusu (JSRV) ile çok yakın benzerliği olan betrarerovirus grubundan enzootik nazal tümör virusu (ENTV) sebep olur (2). Virus benzeri partiküller neoplastik dokudan ilk kez Yonechi ve arkadaşları tarafından 1978 yılında hastalığın ilk rapor edilmişinden ve viral etiyolojili olduğu hipotezinin üzerinden yıllar geçtikten sonra gösterilebilmiştir (2,3). ENTV'nin, koyunlarda enfeksiyon oluşturan ENTV-1 ve keçilerde enfeksiyon oluşturan ENTV-2 olmak üzere 2 alt tipi bulunmaktadır (2,4). ENTV'nin tam sekansı belirlenmiştir ve bu sekans datasına göre tip B ve D retrovirus olarak sınıflandırılmıştır (2,5). Tümörler, genel olarak hücre proliferasyonunu düzenleyen genlerdeki bozukluklar nedeniyle oluşmaktadır. Onkogenik retroviruslar, hücre proliferasyonunu uyaran onkogenlere sahiptirler (6). Retroviruslarda, 30'dan fazla onkogen tanımlanmıştır (7). Bütün onkogenik RNA virüsleri, retrovirus familyasına dahildir (8).

ENA dünyada hemen hemen her ülkede görülen bir hastalıktır. İlk olarak 1953'te Cohrs tarafından rapor edildikten sonra Avusturya, Yeni Zelanda ve Büyük Britanya dışındaki koyun yetiştiriciliğinin yapıldığı tüm ülkelerde görülmüştür (9,10).

Hastalık horizontal olarak ve genellikle solunum yoluyla bulaşır. ENA, deneysel olarak koyunlarda neoplastik doku homojenitelerinin intranasal ve intrasinuzoidal inokülasyonu ve doğal enfekte keçilerin nazal eksudatları ile bulaştırılabilmektedir (11,12).

Hastalık genellikle sürüye enfekte hayvanların sokulmasıyla bulaşır. Enfekte sürülerde hastalığın prevalansı çoğunlukla

% 0.5-2 civarındadır ancak % 15'lere kadar yükselebileceği de bildirilmiştir (10). ENA'nın farklı koyun ve keçi ırkından oluşan sürülerde aynı prevalansa sahip olması, cinsiyet ve ırk eğiliminin olmadığını göstermektedir (9,12,13).

ENA genellikle 2 yaşın üstündeki hayvanlarda gözlenmektedir (10). Ancak 9-12 aylık koyunlarda da ENA raporları mevcuttur (9,14). En yaşlı ENA olgusu ise 9 yaşındaki bir koyundan bildirilmiştir (15). Hastalık klinik olarak genellikle purulent veya serömüköz burun akıntısı, dispne, horlama öksürme, hapşırma, ağızdan soluk alık verme ve daha az sıklıkla ise ekzoftalmus ve kafatası kemiklerinde deformasyonlarla seyrederek (9,12,14-17). Lakrimasyon, konjunktivitis, fasiyal asimetri, kafa sallama gibi bulgular da bildirilmiştir (15, 17-19).

Kronik nazal akıntıya bağlı olarak burun deliklerinin çevresinde depigmentasyon ve alopesi görülebilir (10). Enfekte hayvanlarda anoreksi, progresif bir zayıflama ve ilk klinik belirti görülmesinden sonra 90 gün içinde Pasteurella ve diğer komplikasyonlara bağlı olarak ölüm görülür (9,12-16). Hastaların kafatası radyografisinde nazal kavitenin kaudalinde unilateral veya bilateral radiopak kitleler genellikle gözlenir (12,15,18,20,21,23).

Tümör oluşumunun başlangıcında kitleler milier çıkıntılar tarzında görünür ve sonrasında her iki nazal kaviteyi tıkayabilen, farinkse paranasal sinuslara, kafatası boşluklarına doğru büyüyen ve çevre dokulara baskı yapabilen polip benzeri nodüler yapılar şekillenir (9,12-15,24-26).

Canlı hayvanlarda tanı nazal kavitenin kaudal kısmındaki neoplazilerin fiberoptik endoskopi ile veya x-ray muayenesinde gösterilmesiyle konulabilir (16). Henüz ENA'nın klinik teşhisi için uygun bir laboratuvar testi bulunamamıştır (4). Teşhisi doğrulamanın

en kolay ve güvenilir yolu ölü veya ötenazi edilen bir hayvanın patolojik muayenesidir. Neoplazi kafatasının sagittal kesitinin pato-anatomik muayenesinde, gri-beyaz renkte, yumuşaktan serte kadar değişebilen, nazal kavitenin kaudalini tek veya çift taraflı olarak tıkamış şekilde kolaylıkla fark edilebilir. ENA teşhisini doğrulamak için histopatolojik muayene gereklidir (10). Disekte parçalardan ENA virusünü ayırabilmek için birkaç laboratuvar metodu vardır. Western Blotting metodu ile enfekte hayvanların neoplastik dokularında ve nazal eksudatta virus tespit edilebilir (9,23). Koyun pulmoner adenomatosisine karşı oluşan primer antikorlar kullanılarak, neoplastik hücrelerin apikal bölgelerinde pozitif immunohistokimyasal reaksiyon tespit edilmiştir (9). Çapları 80-100 nm aralığında olan karakteristik viral partiküller elektron mikroskopuyla neoplastik dokuda gösterilebilir (9,12,13). ENT virusü in-vitro koşullarda üretilmediği için hücre kültüründe virus izolasyonu uygulanabilir değildir (5).

Bu çalışmanın amacı, koyun ve keçilerde ENA olgularının patolojik bulgularının incelenmesi ve teşhisi genellikle atlanan bu hastalığa dikkat çekmektir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Anabilim Dalımız arşivinde bulunan 24'i keçi ve 1'i koyun toplam 25 adet ENA olgusunun önceden kaydedilen anemnez bilgileri, klinik semptomları ile makroskopik ve mikroskopik bulguları değerlendirildi. Klinik bulguların gelişimi için hayvan sahiplerinden anemnezler derlendi. Canlı olarak getirilen hayvanlardaki saptanıp not edilen klinik bulgular toplandı. Nekropsi sırasında sagittal olarak açılan burun boşluğunda saptanan ve kaydedilen makro bulgular ile fotoğraflar incelendi. Bu aşamada tümöral kitlelerden lam üzerine sürme pre-

paratlar hazırlanarak Giemsa metoduna göre boyanan sitolojik preparatlar değerlendirildi. Nekropsi sırasında başta burun boşluğundaki tümöral kitleler olmak üzere tüm organlardan alınan % 10'luk formaldehitte tespit edilen doku örneklerinden rutin takip prosedürü sonucunda parafinde bloklanarak 5µ kalınlığında kesilen ve hematoksilin eozinle boyanarak kesitler protokol numarasına göre arşivden çıkarılarak tekrar ışık mikroskopunda incelendi. ENA olgularının üçünden daha önce Retrovirusları tespiti için yapılan elektron mikroskopik inceleme sonuçları tekrar derlendi ve bu çalışma oluşturuldu.

BULGULAR

Anabilim dalımıza teşhis amacıyla getirilen 2-5 yaşlı, 24 keçi ve bir koyunda saptanan ENA olgularının tümünde klinik olarak en sık gözlenen bulgu seröz veya serömüköz özellikteki burun akıntısıydı (Resim 1A). Dispne, ağızdan soluk alma, lakrimasyon ve bazı olgularda da ekzoftalmusta gözlenen diğer bulgulardı. Hayvan sahibinden alınan bilgilere göre hastalık ile ilgili klinik bulgular 2-4 ay önce başlayıp - yaklaşık bu süre sonunda solunum gücünü ile ölüme sebep oluyordu. Bazı vakalarda kemiklerde perforasyon gözlemlendiği de ifade edildi.

Nekropsi sırasında 25 ENA olgusunun 23'ünde tümör tek taraflı yerleşirken sadece 2 olguda bilateral yerleşim dikkati çekti. Kitleler yumuşak kıvamlı ve kolay parçalanabilen bir yapıya sahipti bazı olgularda kistik yapılar saptandı (Resim. 1B). İki olguda kemiklerde deformite saptandı ancak perforasyon hiçbir olguda gözlenmedi. İncelenen 25 olgunun hiçbirinde lenf düğümü veya organlara metastaz gözlenmedi. Ancak iki vakada frontal sinüslere invazyon saptandı.

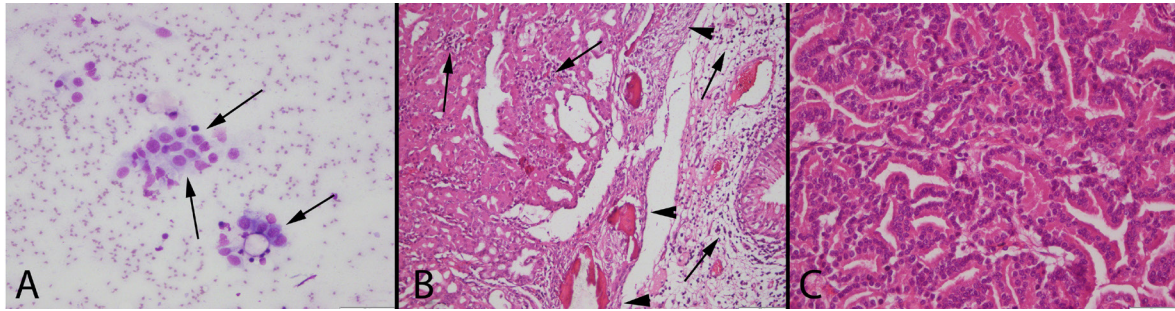
İncelenen tümöral kitlelerden yapılan sitolojik preparatlarda anaplastik pleomorfik mukozal epitel hücre kümeleri gözlemlendi.



Resim 1. (A) ENA'lı bir keçiye mukopurulent burun akıntısı ve ekzoftalmus, (B) aynı keçilerde nazal kaviteye yerleşmiş tümöral kitleler (oklar).

Aynı zamanda sitolojik preparatlarda yoğun şekilde yangısal hücreler dikkati çekti (Resim 2A). Kitlelerin histopatolojik incelemesinde tubuler, papiller ve miks formların tümü saptandı (Resim.2B-C). Bütün olgularda değişen derecelerde hücresel infiltrasyonlar görüldü.

Hastalık genellikle horizontal olarak ve solunum yoluyla bulaşır. Enfekte sürülerde hastalığın prevalansı genellikle düşüktür ancak bazı sürülerde % 15'lere kadar yükselebilir. ENA, kronik seyirli bir hastalık olduğu için genellikle 2 yaşın üstündeki hayvanlar-

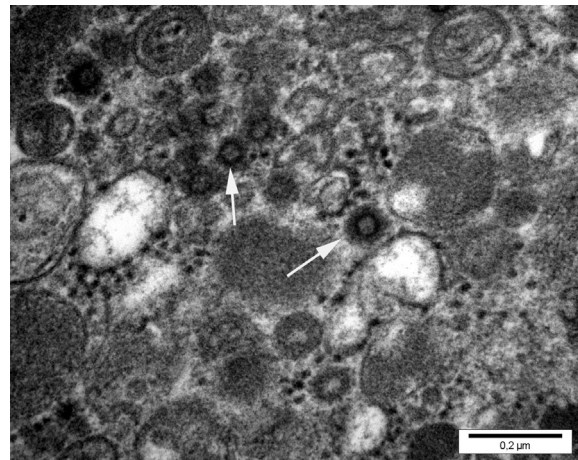


Resim 2. (A) ENA'lı bir keçinin tümöral kitlesinin sitolojik preparatında anaplastik, pleomorfik tümöral hücreler (oklar), Giemsa boyaması, Bar=50 µm (B) Tümöral kitlenin histopatolojik görünümü (ok başları) ve yoğun yangısal infiltrasyonlar, Hematoksilen Eozin boyaması, Bar=100 µm, (C) Kitlenin yakından görünümü, Hematoksilen Eozin boyaması, Bar= 50 µm.

Elektron mikroskopik incelemesi yapılan üç olguda da tümöral hücrelerin sitoplazması içerisinde Retroviruslar saptandı (Resim 3).

TARTIŞMA

ENA, koyun ve keçilerde RNA virüslerden retroviruslar tarafından oluşturulan kronik seyirli ve öldürücü bir hastalıktır (1-4). Bu çalışmamızda Retroviruslar elektron mikroskopik olarak tespit edilmiştir.



Resim 3. ENA'lı bir keçinin tümöral hücreleri içinde Retrovirusların elektron mikroskopik görünümü (oklar).

da gözlenmektedir ve en sıklıkla gözlendiği yaşlar 2-4 arası olarak bildirilmektedir (10). Bu çalışmadaki hayvanların yaşları 2-5 arasında değişmekteydi ve bu bulgu klasik literatür bulgusu ile uyumlu olarak gözlendi. Hastalığın prevalansı kalabalık sürülerde daha yüksek olarak saptandı.

Klinik olarak serömüköz veya purulent bir burun akıntısı, dispne, zayıflama, horlama öksürme, hapşırma, ağızdan soluk alık verme, daha az sıklıkta da ekzoftalmus, kafatası kemiklerinde deformasyonlar, lakrimasyon, konjunktivitis, fasiyal asimetri, kafa sallama, gibi bulgularla kendini gösterir (1,9,12,14-19). Hastalık genellikle sürüye enfekte hayvanların sokulmasıyla bulaşır ve cinsiyet ya da ırk eğilimi bildirilmemiştir (9,12,13). Bu çalışmada da en sık burun akıntısı bulgusu saptandı. Burun akıntısı genellikle serömüköz enfekte olgularda mukopurulent nadiren de hemorajik olarak dikkati çekti. Anabilim Dalımızda incelenen 24 keçi olgusunun tümü kıl keçisidir ancak Fakültemizin bulunduğu bölgede yoğun olarak kıl keçisi üretimi yapıyor olması nedeniyle bu sonuçla karşılaşıldığı düşünülmektedir. Hastalığın kronik seyirli olması sebebiyle bizim olgularımızda da hastalığın sürülere nasıl bulaştığı konusunda kesin bilgilere ulaşılamadı.

Literatürlerde makroskopik olarak unilateral veya bilateral olarak nazal kavitenin etmoidal bölgesinde değişik büyüklüklerde tümöral kitleler bulunduğu bildirilmiştir. Kitleler genellikle düzensiz yapıda pembesi beyaz renkte polipoid (1-2.5 cm uzunluğunda), sapsız (0.5-3 cm çapında) görünümde ve serömüköz eksudatla kaplı olduğu halde gözlenir. Tümörün kesit yüzü genellikle homojen bir görünümdeydi. Tümörün bazı kısımlarında nekroz ve fibrinopurulent eksudat da bulunabilir (25). Virus, nazal kavitedeki etmoidal bölgede unilateral veya bilateral olarak tümör oluşumunu ve

nazal bezlerde neoplastik büyümeyi indükler (9,10,23). Tümör yüzeyi nekrotik kitleler veya purulent eksudat ile kaplı olabilir (9). ENA'nın bölgesel lenf düğümü, beyin veya diğer organlara metastaz yaptığı da bildirilmiştir (9,10,13,14,16). Bizim makroskopik bulgularımız klasik bilgilerle uyum gösterdi. Kitlelerin çapları olgudan olguya değişmekteydi ve hayvanlar genellikle son aşamada nekropsisi ve teşhis için getirildiklerinden dolayı birçok olguda oldukça büyük ve nazal kaviteyi tamamen dolduran kitleler saptandı. Kitleler genellikle yumuşak ve kolay parçalanabilen kıvamda ve üst yüzeyleri yer yer nekrotik kitleler ve mukopurulent eksudatla kaplı görünümdeydi.

ENA'da tümör mikroskopik olarak tübüler, papiller ve miks formlarda gözlenebilir. Tümör hücreleri genellikle uniform yapıdadır ve tümör stroması iyi damarlaştır. Bazı olgularda tümör hücrelerinde atipi gözlenebilir ancak mitotik figürler sık değildir. Tümör hücreleri büyük yuvarlak çekirdekli ve kübik şekillidir. Metastaz ve invazyon gözlenebilir. Neoplastik hücreler çoğunlukla kübik şekillidir ancak bazen silindirikte olabilirler. Tümör hücreleri, kromatinin merkezde veya bazal bölgelerde kümelendiği büyük yuvarlak veya oval çekirdekli hücrelerdir. Tümör stromasında lenfosit, nötrofil, makrofaj ve plazma hücresi infiltrasyonları yaygın olarak görülür (25). Bizim çalışmamızda da tübüler, papiller ve miks formlara rastlandı. Tümör hücrelerinin mikroskopik görünimleri klasik bulgularla uyumlu bulundu. Herhangi bir organ veya lenf düğümüne metastaz saptanmadı ancak iki olguda sinüslara invazyon gözlendi.

Elektron mikroskopide, neoplastik hücrelerin sitoplazmasından, boyutları 0.2-1 µm arasında değişen, elektron opak, yuvarlak, zarla çevrili karakteristik salgı granülleri gözlenir (9,13). Neoplastik epitel hücrelerinde

vakuoller içerisinde ve apikal yüzeye yakın virus benzeri partiküller de bulunabilir. Partiküllerin çapı 10-80 nm arasında değişir ve 47 nm çapıyla ekzantrik veya merkezi yerleşimli elektronik yoğun karakteristik nükleoidi bulunur. Nükleoid düzensiz bir zarla çevrilidir (9,13). Çekirdekler (8-14 nm çapında) yuvarlak veya oval ve belirgin ökromatiktir. Hücre sitoplazması boyutları 220-540 nm arasında değişen sayısız salgı granülleri içeren şeffaf matriksli bir yapıdadır. Çapları 70 ile 90 nm arasında değişen intrasitoplazmik küresel virus benzeri partiküllerin varlığı çalışmalarla gösterilmiştir (15). Bu çalışmada da etken tümöral hücrelerin sitoplazmaları içinde elektron mikroskopik olarak saptandı ve hücrelerdeki ultrastrüktürel değişiklikler literatür bulgularıyla uyumlu bulundur.

Nazal kitledeki sıvının aspiratından yapılan direkt veya santrifüj sonrası yapılan preparatlarda yoğun pembe bir zemin boyaması ve yoğun eritrosit kümeleri gözlenir. Kümeler halinde yuvarlak poligonale kadar değişen şekilli, minimal anizozitozis ve anizokaryozis gösteren epitel hücrelerine rastlanır. Hücre yığınları arasında genellikle bağlantılar görülmez. Hücrelerin yuvarlak, kromatini dağılmış çekirdekleri ve hafif bazofilik sitoplazmaları bulunur. Dağınık halde nötrofiller ve plazma hücreleri gözlenir (27). Benzeri bulgular bu çalışmada da gözlemlendi, sitolojik ve histopatolojik bulgular birbirleriyle paralellik gösterdi. Histopatolojik olarak malignite kriterleri belirgin olan olgularda sitolojide de hücrelerde anaplazi ve pleomorfizme sıklıkla rastlandı.

Günümüzde ENA'ya karşı geliştirilmiş bir aşı veya etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi üzerine 2 adet başarısız çalışma raporu vardır. Duncan ve arkadaşları iki koyunun burun bölgesinin radyoterapisi sonucunda geçici bir iyileşme rapor etmişlerdir (15). Rings ve Robertson'dan sonra

neoplazinin bir kısmını cerrahi olarak uzaklaştırdıktan 12 saat sonra koyunun öldüğünü bildirmişlerdir (17). Bizim olgularımızda sürülere herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmadı ve profilaktik olarak klinik semptom gösteren hayvanların sürüden ayrılması önerildi. Ancak hastalığın genel karakteri göz önüne alınacak olursa en iyi profilaktik önlemin sürünün tümünden kesime gönderilmesi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma burun akıntısı ve solunum güçlüğü durumlarında ENA'nında akla getirilmesi gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Svava T, Gombac M, Vrecl M, Junes P. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep. *Slov Vet Res.* 2006; 43 (2): 71-5.
2. Cousens C, Minguijon E, Dalziel RG, Ortin A, Garcia M, Park J, Gonzales L, Sharp JM, De las Heras M. Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep. *J Virol.* 1999; 73: 3986-93.
3. Rosati S, Kwang J, Tolari F, Keen J. Characterization of enzootic nasal tumor virus capsid antigen. *Vet Microbiol.* 1996; 53: 261-9.
4. Ortin A, Cousens C, Minguijon E, Pascual Z, Villareal MP, Sharp JM, Heras MDL. Characterization of enzootic nasal tumor virus of goats: complete sequence and tissue distribution. *J Gen Virol.* 2003; 84: 2245-52.
5. Cousens C, Minguijon E, Garcia M, Ferrer LM, Dalziel RG, Palmarini M. PCR-based detection and partial characterization of a retrovirus associated with contagious intranasal tumors of sheep and goats. *J Virol.* 1996; 70: 7580-7583.
6. Yarbrow JW. Oncogenes and cancer suppressor genes. *Semin Oncol Nurs.* 1992; 8: 30-9.

7. Vogt VM. Retroviral virions and genomes. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses*. p. 27–69. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1997.
8. Gallo RC, Reitz MS, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III. RNA tumor viruses. In: Hong WK, editor. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed. p.279-291. Shelton Connecticut: People's Medical Publishing House. 2010.
9. De las Heras M, Minguıjon E, Ortın A, Dewar P, Cebrian LM, Pascual Z, Garcia L, Garcia de Jalon JA, Sharp JM. Naturally occurring enzootic nasal tumor of sheep in Spain. pathology and associated retrovirus. *Eur J Vet Pathol*. 1998; 4: 11-6.
10. Sharp JM, De las Heras M. Contagious respiratory tumours. In: Martin WB, Aitken ID, eds. *Diseases of sheep*. 3rd ed. p.184-186. Oxford: Blackwell Science, 2000.
11. Cohrs P. Infectıose adenopapillome der riechschleimhaut beim Schaf. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 1953; 66: 225-228.
12. De las Heras M, Garcia de Jalon JA, Minguıjon E, Gray EW, Dewar P, Sharp JM. Experimental transmission of enzootic intranasal tumors of goats. *Vet Pathol*. 1995; 32: 19-23.
13. McKinnon AO, Thorsen J, Hayes MA, Misener CR. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada. *Can Vet J*. 1982; 23: 88-94.
14. Yonemichi H, Ohgi T, Fujimoto Y, Okada K, Onuma M, Mikami T. Intranasal tumor of the ethmoid olfactory mucosa in sheep. *Am J Vet Res*. 1978; 39: 1599-1606.
15. Duncan JR, Tyler DE, Van der Mataten MJ, Andersen JR. Enzootic nasal adenocarcinoma in sheep. *J Am Vet Med Assoc*. 1967; 151: 732-4.
16. Njoku CO, Chineme CN, Shannon D, Bida SA. Ovine nasal adenopapilloma: incidence and clinicopathologic studies. *Am J Vet Res*. 1978; 39: 1850-2.
17. Rings M, Robertson JT. Nasal adenocarcinoma in a ewe. *J Am Vet Med Assoc*. 1981; 178: 737-8.
18. Young S, Lovelace SA, Hawkins WW, Catlin JE. Neoplasms of the olfactory mucous membrane of sheep. *Cornell Vet*. 1961; 51: 96-112.
19. Nascimento EF, Reis R, Carvalho AU, Leite RC, Simplicio AA. Tumor etimoidal enzootico em ovinos. *Arqs Esc. Vet. Minas Gerais*. 1979; 31: 337-42.
20. Vohradsky F. Adenocarcinoma of the olfactory mucosa of sheep and pigs in Ghana. *Acta Univ Agric Fac Vet Brno*. 1974; 43: 243-9.
21. Moulton J.E. *Tumors in Domestic Animals*. Berkley: University of California Press. 1978; 2nd Ed. pp. 212-5.
22. Nierble K, Cohrs P. *Textbook of Special Pathologic Anatomy of Domestic Animals*. London: Pergamon Press. 1966; 1st English Edition. pp. 184-5.
23. Njoku CO, Shannon D, Chineme CN, Bida SA. 1978. Ovine nasal adenopapilloma: Incidence and clinicopathologic studies. *Am J Vet Res* 39: 1850-2.
24. De las Heras M, Sharp JM, Ferrer LM, Garcia de Jalon JA, Cebrian LM. Evidence for a type D- like retrovirus in enzootic nasal tumor of sheep. *Vet Rec*. 1993; 132- 441.
25. DeMartini JC, York DF. Retrovirus-associated neoplasms of the respiratory system of sheep and goats. Ovine pulmonary carcinoma and enzootic nasal tumor, *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1997; 13: 55–77.

26. Aydoğan A, Halıgür M, Özmen Ö. The expression of caspase-3, caspase-7, caspase-9 and cytokeratin AE1/AE3 in goats with enzootic nasal adenocarcinoma: An immunohistochemical study. *Vet Med.* 2013; 58: 417-421.
27. Stowe DM, Anderson KL, Guy JS, Linder KE, Grindem CB. A case of enzootic nasal adenocarcinoma in a ewe. *Hindawi Publishing Corporation.* 2012; 347193.