

Mieloma Múltiple en Felinos: 1º caso reportado en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias

Pereira, M1; Pretti, R1; Fidanza, M1; Gonzalez, S1; Gabriele, C1; Nosach, N1; Maubecin, E1; Mira, G1.

Resumen.

El Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de linfocitos B, en su diferenciación a célula plasmática, las que intervienen en la producción de inmunoglobulinas. Se caracteriza por la infiltración de células neoplásicas en médula ósea y por la producción y secreción en la mayoría de los casos de una inmunoglobulina completa o fracción de la misma, identificable y mensurable en suero y/u orina por electroforesis. La incidencia en felinos se desconoce, pero es mucho menor que en caninos. Afecta a felinos añosos, domésticos de pelo corto y sin predilección sexual, no encontrándose hasta el momento una asociación con infección con PIF, ViLeF o VIF. Los signos clínicos reflejan la distribución sistémica de las células malignas al diagnóstico y al tipo y cantidad de inmunoglobulinas secretada por las mismas. El tratamiento quimioterápico incluye la combinación Melfalán/Prednisolona, Ciclofosfamida como único agente o en combinación con Melfalán y Lomustine, con una respuesta parcial en el 60% los casos y una sobrevivida de cuatro meses según la bibliografía consultada.

Summary.

Multiple Myeloma (MM) is a B-lymphocyte neoplasm, in the last stage of differentiation as plasma cell, that produce immunoglobulins. It is characterized by the infiltration of neoplastic cells in bone marrow, production and secretion in most of the cases of a complete immunoglobulin or portion of it. It can be detected and measured in serum and urine by electrophoresis. The incidence of MM in cat is unknown, however, it is a much rarer diagnosis than in the dog. MM affects aged cats, most commonly in domestic short hairs, and no sex predilection. MM has not been associated with either FeLV or FIV. The clinical signs associated with MM is a result of systemic distribution from the malignant cells and type and quantity of immunoglobulins secreted at the time of the diagnosis. Chemotherapy includes Melphalan and Prednisone, Cyclophosphamide like only agent or in combination with Melphalan and Lomustine. The response was partial in 60% the cases and the survival time was four months according to the consulted bibliography.

1 Área de Patología Clínica y Enfermedades Médicas. Hospital Escuela. Facultad de Ciencias Veterinarias UBA, Chorroarin 280, Buenos Aires, Argentina.
mpereira@fvet.uba.ar

Introducción.

Mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de linfocitos B, en su diferenciación a célula plasmática, las que están involucradas en la producción de inmunoglobulinas. Se caracteriza por la infiltración en médula ósea de células plasmáticas neoplásicas o de sus precursores y por la producción y secreción en la mayoría de los casos de una inmunoglobulina completa o fracción de la misma, identificable y mensurable en suero y/u orina por electroforesis. La infiltración plasmática a nivel medular es fundamental para el diagnóstico de MM. (Tabla N°1) La incidencia en felinos se desconoce, pero es mucho menor que en caninos. Representa según dos largas compilaciones el 0,9% de todas las neoplasias felinas y el 1,9% de las neoplasias hematológicas. Afecta a felinos añosos (12 a 14 años), domésticos de pelo corto y sin predilección sexual, no encontrándose hasta el momento una asociación con infección con ViLeF o VIF. Los signos clínicos y hallazgos físicos son variables y reflejan la distribución sistémica de las células malignas al diagnóstico y al tipo y cantidad de inmunoglobulinas secretada por las mismas. Los pacientes pueden estar inmunocomprometidos y por lo tanto susceptibles a contraer enfermedades infecciosas. La enfermedad renal se ha informado en un 30% de los casos y es el resultado de la proteinuria de Bence Jones, infiltración renal por células neoplásicas, hipercalcemia, amiloidosis, disminución de la perfusión debida al síndrome de hiperviscosidad, deshidratación o infección ascendente del tracto urinario por inmunosupresión. La hipercalcemia se ha documentado en 25% de los casos y es el resultado de la producción por parte de las células neoplásicas de factores que inducen a la reabsorción ósea, lo que lleva a lesiones osteolíticas, las cuales fueron reportadas en el 50 a 65% de los casos, siendo las vértebras, costillas, pelvis, cráneo y huesos largos los más afectados. El tratamiento está dirigido a reducir la infiltración celular y los efectos sistémicos secundarios. La carga tumoral al diagnóstico determina el estadio y subestadio clínico los que se determinan según la clasificación de Durie- Salmon. (Tabla N°2)

Los protocolos quimioterápicos más empleados incluyen la combinación Melfalán/Prednisolona, Ciclofosfamida como único agente o en combinación con Melfalán y Lomustine. En cuanto al pronóstico según la bibliografía consultada el 60% responden parcialmente a los protocolos antes mencionados con una sobrevivencia de cuatro meses en la mayoría de los casos.

El objetivo de este trabajo es reportar el primer caso de MM en un felino atendido en el servicio de Oncohematología del Hospital Escuela. Facultad Ciencias Veterinarias UBA.

Presentación del caso clínico.

Se presentó a la consulta un felino macho, doméstico de pelo corto, de 11 años de edad con serología negativa para VIF y ViLeF, con anorexia parcial y pérdida de peso. Al examen clínico general se observó un aumento de tamaño de los ganglios

poplíteos. Se indicó perfil hematológico y bioquímico completo, punción-aspiración con aguja fina de ganglios poplíteos, análisis de orina y ecografía abdominal. A nivel bioquímico se detectó una calcemia de 21mg/dl (VR:8-12mg/dl), proteinemia de 10,4mg/dl (VR:5,6-7,8mg/dl) y una albuminemia de 1,4mg/dl (VR:2,1-3,6mg/dl). El resto de los estudios fueron normales. Para confirmar el diagnóstico de MM se indicaron radiografías de apófisis espinosas de vértebras cervicales y lumbares y de huesos largos, corrida electroforética en suero y orina y punción-aspiración con aguja fina de médula ósea. No se observaron lesiones osteolíticas, pero se detectó la presencia de componente monoclonal en suero (Gráfico N°1) y una infiltración en médula ósea de células plasmáticas superior al 15% con células atípicas en su mayoría y la presencia de plasmoblastos (ver fotos). El paciente se ubicaba en un estadio II subestadio A. (Tabla N°2) Se instauró como tratamiento quimioterápico el protocolo que combina Melfalán/Prednisolona (Melfalán 0,1mg/kg/día/oral y Prednisolona 2mg/kg/día/oral) hasta normalizar la proteinemia y luego se continuó con Melfalán 0,05mg/kg/día/oral y Prednisolona 1mg/kg/día por medio/oral). A este protocolo se le incorporó el uso de un protector de la mucosa gástrica (Ranitidina 4mg/kg/día/oral) y para reducir la calcemia un diurético (Furosemida 1mg/kg/día/oral). Se realizaron controles hematológicos y bioquímicos mensualmente y se evaluaron los niveles de inmunoglobulinas séricas y la infiltración en médula ósea cada tres meses. El paciente tuvo una sobrevida global de 13 meses.

Conclusión.

El MM es una patología oncohematológica poco frecuente de felinos gerontes que debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales asociados a gammapatía monoclonal como los son otros tumores linforreticulares y algunas infecciones crónicas.

Bibliografía.

1. BIENZLE D, SILVERSTEIN DC, CHAFFIN K.: Multiple myeloma in cats: variable presentation with different immunoglobulin isotypes in two cats. *Vet Pathol*;37(4):364-9, . 2000
2. DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. HANNA, F: Multiple myelomas in cats. *J.Feline Med Surg*;7, 275-287, 2005
4. HELFAND SC, MODIANO JF: Plasma cell tumor. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, editors. *Schalm's veterinary hematology*. 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; p. 511-519, 2010.
5. HENRY, CJ; HIGGINBOTHAM, ML: *Cancer Management in Small Animal Practice*. Saunders Elsevier, chapter 25, 2010
6. MORRIS, J; DOBSON, J: *Small Animal Oncology*. Blackwell Science, chapter 15, p228-251, 2001

7. NORTH, S; BANKS, T: Introduction to Small Animal Oncology. Saunders Elsevier. Chapter 22,p. 225-236, 2009
8. PATEL,RT; CACERES, A; FRENCH , AE; et al: Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. Vet Clin Pathol, 34:341-352, 2005
9. TONON, G.: Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am;21(6):985-1006, 2007
10. VAIL, DM: Plasma cell neoplasm. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology,4th edition. Elsevier; p.769-784, 2007.
11. WEBB J, CHARY P, NORTHRUP N, et al. Erythrophagocytic multiple myeloma in a cat. Vet Clin Pathol;37(3):302-307, 2008
12. WEISS, DJ; WARDROP, KJ: Schalm´s: Veterinary Hematology, 6º edition. Wiley-Blackwell. Chapter65, p.456-466, 2010
13. WERNER,JA; WOO,JC; VERNAU,W ; et al: Characterization of feline immunoglobulin heavy chain variable region genes for the molecular diagnosis of B-cell neoplasia. Vet Pathol, 42:596-607, 2005.

**Tabla
Nº1**

***Criterios mínimos para el diagnóstico de mieloma múltiple
(Kyle 1992)***

Más del 5% de células plasmáticas en médula ósea o plasmocitoma en biopsia, más uno de los siguientes:

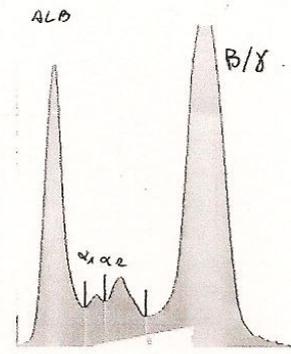
- *pico monoclonal en suero*
- *pico monoclonal en orina*
- *lesiones osteolíticas*

Estos hallazgos no deben estar relacionados a: carcinoma metastásico, linfoma, enfermedad del tejido conectivo, o infección crónica. Además, el paciente debe presentar cuadro clínico habitual de mieloma múltiple.

Tabla N°2	
Estadio	Criterios
I	<p><i>Infiltración medular: entre 5 y 10%</i> <i>Todos los siguientes criterios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Ausencia de anemia</i> ➤ <i>Normocalcemia (< 12mg/dl)</i> ➤ <i>Radiografías óseas normales o una sola lesión lítica.</i> ➤ <i>Ausencia de gamapatía monoclonal o con muy bajos niveles en suero.</i> ➤ <i>Ausencia de cadenas livianas libres en orina o con muy bajos niveles.</i>
II	<p><i>Infiltración medular intermedia: entre 10 y 30%</i> <i>No cumple los criterios de I ni de II</i></p>
III	<p><i>Infiltración medular: >del 30%</i> <i>Debe tener uno o más de los siguientes criterios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Anemia</i> ➤ <i>Calcemia >12mg/dl</i> ➤ <i>Múltiples lesiones osteolíticas</i> ➤ <i>Gamapatía monoclonal</i> ➤ <i>Cadenas livianas libres en orina</i>
Sub estadio	<i>A-sin insuficiencia renal (creatinina < 2mg/dl)</i>
	<i>B- con insuficiencia renal (creatinina > 2mg/dl)</i>

Gráfico N°1

Fracción proteica	Valor hallado (%)	Rango de referencia del laboratorio (%)
Albúmina	26,3	40,0 – 48,0
Alfa-1 globulina	3,4	4,0 – 6,0
Alfa-2 globulina	8,4	8,0 – 15,0
Beta-1 globulina	61,9	10,0 – 15,0
Beta-2 globulina		9,0 – 14,0
Gamma globulina		6,0 – 10,0
Relación albúmina/globulina	0,35	0,6 – 1,2



En la corrida electroforética se observa una banda homogénea en la fracción de beta/gamma globulinas compatible con componente monoclonal.



