

Mieloma Múltiplo em Cão

Multiple Myeloma in a Dog

Claudine Botelho de Abreu¹, Rodrigo Bernardes Nogueira¹, Luiz Eduardo Duarte de Oliveira¹,
Flávia Dada Paiva², Antônio Carlos Cunha Lacrete Junior² & Josilene Nascimento Seixas³

ABSTRACT

Background: The multiple myeloma is a neoplasia characterized by the uncontrolled proliferation of plasma cells (plasmacytes) in the bone marrow and in other tissues. The infiltration of the neoplasia cells associated to the high level of anomalous immunoglobulin production (M protein) results in a variety of clinic-pathologic anomalies. It is a rare disease in dogs, corresponding to 0.3% of all malignant neoplasia and 2% of the hematopoietic, with few literature descriptions. So, the present paper aims at properly report a multiple myeloma in a dog of non-defined breed, emphasizing the clinic, laboratorial, radiographic and pathologic aspects.

Case: In a Veterinary Teaching Hospital, an 11-year-old dog of non-defined breed was admitted, weighing 10.8 kg of body mass. The clinic history was claudication of the right thoracic member, hyporexia and lethargy in the past 20 days. The main abnormalities in the physical examination were holosystolic cardiac murmur III/VI on mitral focus, and high sensibility to touch in the right humerus. Laboratory tests showed pancytopenia, serum hypercalcemia and Bence-Jones proteinuria. Radiographic examination confirmed polyostotic punctate osteolysis on the right humerus; pelvic, femurs and vertebrae bones from L2 to L7, on generalized condition. Cytology by aspiration puncture from the left femur marrow bone did not confirm neoplasia cells. The clinic condition of the referred animal was progressively getting worse and euthanasia was performed. At the dog's necropsy it was spotted tumor infiltrations on the femur, the humerus and the vertebrae canal. Histopathological exam of the bone marrow revealed diffuse occupation by distinguished plasmacytes, in some areas reaching around 100% of cell population. Metastases on the primary tumor were found on the liver, kidney and spleen.

Discussion: The diagnosis of multiple myeloma in this dog was confirmed by bone marrow histopathological exam. It is confirmed when there is more than 20% of plasmacytes in the examined structure. In this report, certain areas were spotted with 100% occupation of neoplasia cells. On the other hand, the first cytological assess did not reveal any abnormalities, suggesting that the place which received the puncture (aspiration) was not infiltrated by tumor cells. It is described that in the bone marrow may occur grouping of plasmacytes, as it was observed the animal's necropsy of this report. This aspect point out that the diagnosis cannot be discarded only with a negative cytological exam from the bone marrow; especially if there are clinic, laboratorial and radiographic signs compatible to the illness. The spotted clinic signs by this patient are frequent in dogs with multiple myeloma, as well as the laboratory results, except to the monoclonal gammopathy. Due to a no realization of electrophoresis, this abnormality cannot be confirmed. At the initial assessment of the disease, the radiographic exam is considered golden standard as it was observed in this dog. The radiographic abnormalities were determinant, once they conducted the diagnosis towards the suspected neoplasia. According to current diagnosis criteria, on this present case, the pancytopenia, serum hypercalcemia and Bence-Jones proteinuria also helped towards the suspicion of multiple myeloma. However, the evaluation of the bone marrow was decisive to the final diagnosis; and a special attention was given to puncture more than one place in the bone marrow, which improved/enhanced the diagnosis possibility in this patient.

Keywords: plasma cells, bone marrow, pancytopenia, osteolysis, radiography.

Descritores: plasmócitos, medula óssea, pancitopenia, osteólise, radiografia.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia caracterizada pela proliferação descontrolada de plasmócitos (linfócitos B) na medula óssea e em outros tecidos [6]. A infiltração das células neoplásicas associada à produção de altos níveis de imunoglobulinas anômalas (proteína M) resulta em uma variedade de anormalidades clínico-patológicas [8]. Osteopatias, pancitopenia, aumento da viscosidade sanguínea, hipercalemia e doença renal são alterações comumente observadas [6].

A etiologia é desconhecida e não há predileção sexual. Entretanto, acomete animais com idade entre 8 e 9 anos e algumas raças parecem estar mais predispostas, como o Pastor Alemão [8]. É considerada uma enfermidade rara em cães, correspondendo a 0,3% de todas as neoplasias malignas e 2% das hematopoiéticas, com poucos relatos na literatura [5]. Assim, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de mieloma múltiplo em um cão sem raça definida, enfatizando os aspectos clínicos, laboratoriais, radiográficos e patológicos.

CASO

Foi atendido em um Hospital Veterinário de Ensino, um animal sem raça definida, de 11 anos de idade e 10,8 kg de peso corporal. A principal queixa era claudicação de membro torácico direito há aproximadamente duas semanas, devido a um possível trauma ocorrido há dois meses. Além disso, o animal também apresentava hiporexia e letargia há 20 dias e estava recebendo tratamento para hemoparasitose desde então, porém sem sinais de recuperação. Ao exame físico foi observado desidratação de 5%, taquipneia e sopro holossistólico de grau III/VI em foco mitral. Ao exame ortopédico pode-se observar dor em região de úmero direito durante estiramento do membro.

O hemograma evidenciou pancitopenia. Os exames bioquímicos estavam dentro da normalidade, exceto a dosagem sérica de cálcio, que encontrava-se discretamente elevada (11,4 mg/dL). A urinálise revelou isostenúria (1010) e proteinúria (+), com precipitação e posterior dissolução após aquecimento, sugerindo a presença de proteinúria de Bence-Jones. Ao ecocardiograma havia discreta degeneração da valva mitral. A radiografia do membro torácico direito (Figura 1A) revelou presença de osteólise puntiforme

poliostótica (lesões em saca-bocado). Esse padrão radiográfico levou a suspeita de mieloma e, dessa maneira, outras projeções foram realizadas, evidenciando o mesmo padrão em fêmures, pelve (Figura 1B) e vértebras de L2 a L7.

Diante disso, foi realizada punção aspirativa da medula óssea de fêmur esquerdo para avaliação citológica, a qual não evidenciou células neoplásicas. Animal estava recebendo tratamento à base de omeprazol¹ (Omeprazol® - 1 mg/kg, VO, SID), doxiciclina² (Doxifin® - 5 mg/kg, VO, BID), prednisona¹ (Prednisona® - 0,5 mg/kg, VO, BID), tramadol¹ (Tramadol® - 4 mg/kg, VO, TID) e ciproproetadina³ (Cobavital® - 4 mg/animal, VO, BID) desde a primeira consulta. Uma semana após a punção da medula, o cão foi internado, pois estava em anorexia, desidratação e já não conseguia mais deambular. O tramadol foi substituído por morfina⁴ (Dimorf® - 0,5 mg/kg, SC, TID) e iniciou-se dieta enteral via sonda nasoesofágica. Entretanto, apesar de todos os esforços, o quadro do paciente foi se agravando progressivamente, principalmente a hiperestesia óssea que era cada vez mais intensa. Dessa maneira, a eutanásia foi indicada e realizada com o consentimento do proprietário em 30 dias após o primeiro atendimento.

O animal foi encaminhado à necropsia, onde foi observada, macroscopicamente, a presença de calos ósseos entre 5^a e 7^a costelas do lado direito e 10^a costela do lado esquerdo, com fragilidade óssea. À abertura da medula óssea do fêmur (Figura 2), úmero e canal vertebral, notou-se discreta irregularidade do endóstio, com focos esbranquiçados compatíveis com infiltração tumoral. Também foi constatado aumento das paratireoides, moderada esplenomegalia e discreta endocardiose da valva mitral.

O exame histopatológico da medula óssea revelou ocupação difusa por plasmócitos bem diferenciados (Figura 3), em algumas áreas representando cerca de 100% da população celular; em outras, com pelo menos 50% de plasmócitos entremeados às demais células hematopoiéticas. Associadas à proliferação tumoral, observaram-se áreas de destruição do osso cortical, bem como de trabéculas, com evidente atrofia trabecular e/ou desaparecimento das mesmas. Metástases do tumor primário foram observadas no baço com infiltração difusa, e em rins e fígado (Figura 4) com aglomerados neoplásicos multifocais.



Figura 1. Radiografias de membro torácico direito (A), pelve e fêmures (B). Observa-se osteólise difusa e irregularidade da cortical (setas) de úmero direito e fêmures.

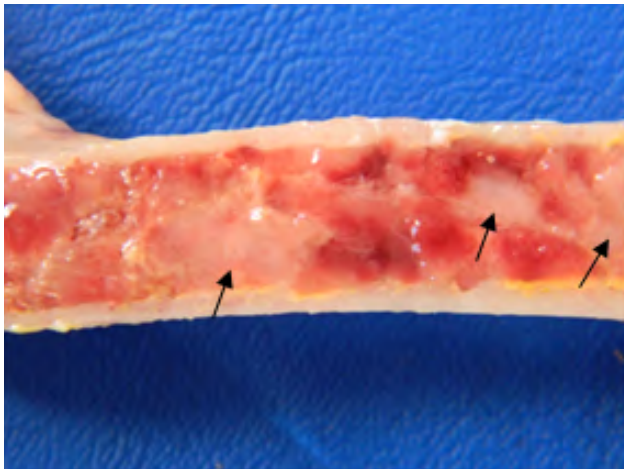


Figura 2. Discreta irregularidade do endóstio, com focos esbranquiçados (setas) compatíveis com infiltração tumoral à abertura da medula óssea do fêmur esquerdo.

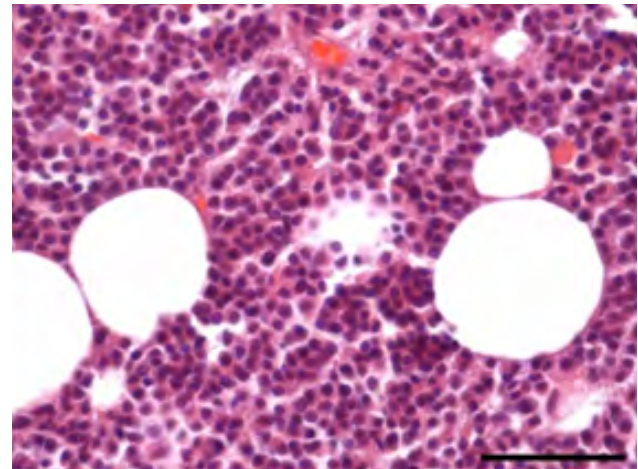


Figura 3. Corte histopatológico da medula óssea de um dos fêmures. Observar a predominância de células com núcleo hiper cromático, nucléolo evidente, pouco citoplasma, anisocitose e anisocariose discreta [Objetiva de 40x].

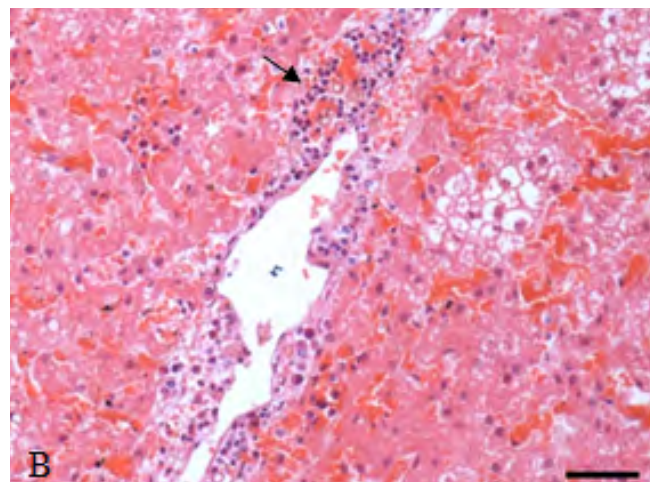
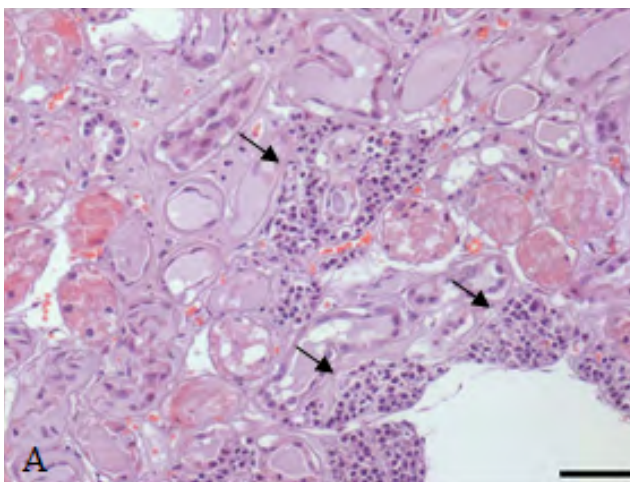


Figura 4. Corte histopatológico de um dos rins (A) e fígado (B), evidenciando aglomerados neoplásicos multifocais (setas). Em B, também se observa autólise acentuada e acúmulo de glicogênio em hepatócitos [Objetiva de 20x].

DISCUSSÃO

O diagnóstico de mieloma múltiplo neste cão foi confirmado por meio de exame histopatológico da medula óssea. Para tal, a exigência é que se tenha mais de 20% de plasmócitos na mesma [8]. Em algumas áreas, foi observada ocupação por 100% de células neoplásicas, assim como relatado [7]. O fato da primeira avaliação citológica não ter revelado alterações, mostra que o local punccionado não era infiltrado por células tumorais. Os plasmócitos distribuem-se de forma agrupada na medula óssea [8], conforme observado à necropsia do animal. Dessa maneira, o diagnóstico não pode ser descartado apenas por uma citologia negativa, principalmente se há sinais clínicos, laboratoriais e radiográficos compatíveis com a enfermidade [8].

Sinais clínicos, como letargia, claudicação, dor óssea e fraturas patológicas são bastante frequentes [6], os quais foram manifestados pelo paciente. Dos relatos encontrados na literatura, em um deles também houve claudicação em membro torácico direito com dor em úmero à palpação em um cão sem raça definida [2]. Em outro, foi observado claudicação em membro torácico esquerdo em uma cadela West Highland White Terrier [1]. E um terceiro relato, havia letargia durante seis semanas em um Border Collie [7], semelhante ao presente caso. Outro sinal observado no presente caso foi o sopro em foco de valva mitral, que ocorre na maioria das vezes, devido à hiperviscosidade sanguínea provocada pelos altos níveis de proteína M circulantes [8]. Porém, como havia alterações da respectiva valva aos exames ecocardiográfico e patológico, o sopro provavelmente era secundário à degeneração mitral. Além disso, não foi realizado exame laboratorial que confirmasse o aumento da viscosidade sanguínea neste paciente, o que não permite afirmar a relação desta com o sopro.

Os exames laboratoriais do paciente revelaram a presença de pancitopenia, proteínas do mieloma no soro ou urina (proteinúria de Bence-Jones) e hipercalcemia, como descrito na literatura em cães com mieloma múltiplo [6]. Entretanto, a falta da realização

de eletroforese neste cão não permitiu afirmar a presença de gamopatia monoclonal como citado em outro relato [2]. Alguns autores relataram a ausência de hiperglobulinemia, caracterizando a neoplasia como não secretória [1,7] que é considerada ainda mais rara [4]. A presença de hipercalcemia sérica também foi observada em outro relato [7]. Alguns autores relataram apenas anemia discreta [2,7] e outro não observou mudanças hematológicas [1]. Diferentemente deste caso, em que havia anemia, trombocitopenia e neutropenia, alterações frequentes em cães com mieloma múltiplo [2].

O exame radiográfico é considerado padrão ouro na avaliação inicial de pacientes com essa enfermidade [3]. Assim como observado no presente relato, onde as alterações radiográficas foram de extrema importância em conduzir a suspeita da neoplasia. As radiografias evidenciaram lesões líticas em saca-bocudo em vértebras, arcos costais, pelve, úmero e fêmur, conforme descrito na literatura [3]. Outros autores também relataram a presença de lesões osteolíticas em pelve, vértebras, fêmures [7], úmero [2] e rádio [1].

A determinação diagnóstica, segundo Muñoz *et al.* [5], requer a associação de dois dos seguintes critérios: proliferação de plasmócitos na medula óssea (>20%), lesões osteolíticas, gamopatia monoclonal e proteinúria de Bence-Jones. No presente caso, a pancitopenia, hipercalcemia sérica e proteinúria de Bence-Jones associadas às alterações radiográficas foram fundamentais para a suspeita diagnóstica de mieloma múltiplo. A avaliação da medula óssea foi decisória para o diagnóstico final, salientando que a punção em mais de um ponto foi necessária para a determinação diagnóstica neste paciente.

MANUFACTURERS

¹Medley Indústria Farmacêutica Ltda. Campinas, SP, Brazil.

²Ouro Fino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

³Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Elliott J.W. 2014. Atypical, non-secretory presentation of multiple myeloma in a dog. *Veterinary Record Case Reports*. 2(1): 110-111.
- 2 Geigy C., Riond B., Bley C.R., Grest P., Kircher P. & Lutz H. 2013. Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy. *Veterinary Clinical Pathology*. 42(1): 47-54.

- 3 **Hungria V.T.M. 2007.** Doença óssea em Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 29(1): 60-66.
- 4 **Kristin L. 2012.** Multiple myeloma in a six year old Labrador Retriever. *Senior Seminar Paper Cornell University College of Veterinary Medicine*. [Fonte: < <http://hdl.handle.net/1813/28974>>]. [Accessed July 2015].
- 5 **Muñoz A., Riber C., Castejón F.M., Satué K., Gómez-Díez M. & Trigo P. 2013.** Multiple Myeloma in Horses, Dogs and Cats: A Comparative Review Focused on Clinical Signs and Pathogenesis. *INTECH Open Access Publisher*. [Fonte: <<http://cdn.intechopen.com>>]. [Accessed July 2015].
- 6 **Pinho M.C. 2008.** Mieloma múltiplo associado à produção de IgG em cão: relato de caso. 19f. Rio de Janeiro, RJ. Monografia (Pós-graduação Latu sensu em Patologia Clínica) - Universidade Castelo Branco.
- 7 **Souchon F., Koch A. & Sohns A. 2013.** Multiple myeloma with significant multifocal osteolysis in a dog without a detectible gammopathy. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*. 41(6): 413-420.
- 8 **Vail D.M. 2007.** Plasma Cell Neoplasms. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds). *Withrow and Macewen's small animal Clinical Oncology*. 4th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.769-784.