

Mieloma múltiplo num cão - Relato de caso*

Thiago Demarchi Munhoz¹⁺, Marcos Russomanno Martins², Mildre Loraine Pinto², Vinícius dos Santos Vieira Dias³ e Walder Oliveira Dias⁴

ABSTRACT. Munhoz T.D., Martins M.R., Pinto M.L., Dias V. dos S.V. & Dias W.O. [Multiple myeloma in a dog - Case report.] Mieloma múltiplo num cão - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(3):231-234, 2016. Centro Universitário Barão de Mauá, Av. Patriarca, 4700, Parque Ribeirão, Ribeirão Preto, SP 14031-580, Brasil. E-mail: thiago.munhoz@baraodemaua.br

Multiple myeloma is a most important plasma cell neoplasm based on incidence and severity. It is responsible for increased immunoglobulin production and the disease mechanism is associated mainly to the blood hyperviscosity syndrome (blood disorders, neurologic signs, increased cardiac input and renal disease). At least two in four diagnostic criteria must occur: lytic bone lesion, bone marrow cytology with more than 5% plasma cell, monoclonal gammopathy in the serum or urine and Bence-Jones proteinuria. This report described a case of multiple myeloma in dog, whose diagnostic procedure occurred from the evidence of an osteolytic lesion in the left forelimb, with subsequent combination of 3 of the 4 criteria used to definitive diagnosis of this disease.

KEY WORDS. Plasma cells, osteolysis, bone marrow, dog.

RESUMO. O mieloma múltiplo é uma neoplasia mais importante de plasmócitos quando se consideram incidência e severidade. É responsável pela síntese elevada de imunoglobulinas e a fisiopatogenia associada à doença ocorre, principalmente, em consequência da síndrome da hiperviscosidade sanguínea (diátese hemorrágica, sinais neurológicos, aumento do trabalho cardíaco e doença renal). Pelo menos dois de quatro critérios diagnósticos devem estar presentes: lesões ósseas líticas, aspirado de medula óssea com mais de 5% de plasmócitos, gamopatia monoclonal em soro ou urina e proteinúria de Bence-Jones. Este relato descreveu um caso de mieloma múltiplo em cão, conduta diagnóstica ocorreu a partir da evidência de uma lesão osteolítica em membro torácico esquerdo, com posterior combinação de 3 dos 4 critérios utilizados para o diagnóstico definitivo dessa enfermidade.

PALAVRAS-CHAVE. Plasmócito, osteólise, medula óssea, cão.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna caracterizada pela infiltração da medula óssea por plasmócitos neoplásicos. Compreende menos de 1% de todas as neoplasias que acometem os cães, 8% das neoplasias hematopoéticas e 3,6% dos tumores primários e secundários ósseos (Matus et al. 1986, Thompson 1997, Villiers & Dobson 1998). Não há predileção por sexo ou raça, ocorrendo mais comumente em animais com idade entre oito e nove anos. Sua etiologia, em cães, permanece desconhecida embora, em humanos, esteja relacionada com predisposição genética, infecção viral, estimulação imunológica crônica e exposição à carcinógenos (Santana et al. 2009).

* Recebido em 25 de setembro de 2015.

Aceito para publicação em 22 de janeiro de 2016.

¹ Médico-veterinário, DSc. Centro Universitário Barão de Mauá, Av. Patriarca, 4700, Parque Ribeirão, Ribeirão Preto, SP 14031-580. +Autor para correspondência. E-mail: thiago.munhoz@baraodemaua.br

² Médico-veterinário, MSc. Centro Universitário Barão de Mauá, Avenida Patriarca, 4700, Parque Ribeirão, Ribeirão Preto, SP 14031-580. E-mails: marcosrussomano@hotmail.com; mildre@mildre.com.br

³ Médico-veterinário, Residência Médica. Hospital Veterinário, Centro Universitário Barão de Mauá, Av. Patriarca, 4700, Parque Ribeirão, Ribeirão Preto, SP 14031-580. E-mail: visvd@hotmail.com

⁴ Médico-veterinário, MSc. Hospital Veterinário, Centro Universitário Barão de Mauá, Av. Patriarca, 4700, Parque Ribeirão, Ribeirão Preto, SP 14031-580. E-mail: walderdias@hotmail.com

Gamopatias monoclonais, também conhecidas como paraproteinemias, ocorrem em associação com um grupo heterogêneo de doenças em cães que se caracterizam por uma produção excessiva de um único clone de linfócitos B, resultando em síntese elevada de uma imunoglobulina (Ig) monoclonal ou de uma subunidade de Ig (cadeia leve ou cadeia pesada). Esta Ig (ou subunidade), chamada paraproteína, pode ser reconhecida como uma banda estreita, formando um pico, em traçado eletroforético de soro, urina ou ambos. O mieloma múltiplo, entre outras enfermidades (macroglobulinemia de Waldenström, leucemia Infocítica crônica, doenças não mielomatosas como erliquiose, gastroenterocolite plasmocitária), é a principal entidade em que se encontra uma gamopatia monoclonal (Giraudel et al. 2002).

Os sinais clínicos podem ser atribuídos aos efeitos das células tumorais diretamente nos tecidos circunjacentes ou às proteínas secretadas pelo tumor. Atribuídos às massas tumorais citam-se dor óssea e compressão da medula espinhal, com dor e/ou sinais neurológicos secundários (Villiers & Dobson 1998, Rusbridge et al. 1999, Baraúna Jr et al. 2006). Os sinais clínicos produzidos em decorrência de elevados níveis de paraproteína devem-se em grande parte à hiperviscosidade sanguínea (Hammer & Couto 1994, Thompson 1997, Grauer 2010).

Aproximadamente 60% dos cães exibem letargia e debilidade inespecíficas. Claudicação, mais provavelmente relacionada às lesões osteolíticas induzidas pelos plasmócitos neoplásicos, ocorre em aproximadamente 40 a 50% dos cães afetados. Diátese hemorrágica é observada em cerca de 30 a 40 % dos casos. Poliúria e polidipsia, decorrentes de insuficiência renal induzida pela excessiva produção de cadeias leves de imunoglobulinas, são observadas em aproximadamente 25% dos cães. Alteração no nível de consciência é observada em cerca de 10%, sendo considerada resultado direto da hiperviscosidade (Thompson 1997).

O diagnóstico de mieloma múltiplo requer a demonstração de dois ou mais dos seguintes critérios: evidências radiográficas de lesões osteolíticas, biópsia de medula óssea com mais de 5% de plasmócitos, gamopatia monoclonal em soro ou urina e proteinúria de Bence-Jones (Raskin & Krehbiel 1988, Rusbridge et al. 1999, Vail 2001, Ferrer et al. 2008).

Por se tratar de uma neoplasia que acomete a medula óssea como um todo, o tratamento do mieloma múltiplo é via quimioterapia e deve objetivar

a redução do número de plasmócitos neoplásicos, a diminuição da viscosidade sérica, a redução da hipercalcemia, a sustentação do paciente com fluidoterapia nos casos de insuficiência renal, o fornecimento de transfusão sanguínea, caso a anemia concomitante seja suficiente para indução dos sinais clínicos e o fornecimento de antibiótico, caso estejam presentes sinais de infecção (Thompson 1997).

O tempo médio de sobrevivência de cães com mieloma múltiplo tratados com quimioterapia é de 540 dias. Fatores prognósticos negativos incluem lesões ósseas extensas, hipercalcemia e proteinúria de cadeia leve. Insuficiência renal e baixa resposta inicial à quimioterapia, também pode estar associadas a uma diminuição na sobrevivência (Ramaiah et al. 2002).

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de mieloma múltiplo desenvolvido por uma cadela de 6 anos que manifestava claudicação de MTE, sem demais alterações sistêmicas, a partir de biópsia óssea.

HISTÓRICO

Foi atendida no Hospital Veterinário do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, uma cadela da raça Pit Bull, com seis anos de idade, apresentando claudicação do membro torácico esquerdo (MTE) e aumento de volume em terço distal de rádio-ulna, do mesmo membro. Recebeu tratamento com Meloxicam (0,1mg/kg, VO, SID, por 5 dias), evidenciando melhora clínica, mas retorno da claudicação após cessado o mesmo.

Ao exame físico, percebeu-se aumento de volume em terço distal de rádio-ulna de MTE, com sensibilidade dolorosa à palpação. Os parâmetros fisiológicos encontravam-se dentro da normalidade.

Alguns exames complementares solicitados não evidenciaram alterações, estando os resultados obtidos dentro dos valores de normalidade (hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, alaninoaminotransferase e albumina). A proteína total sérica apresentava-se elevada (8,6 g/dL).

Ao exame radiográfico do MTE, solicitado pela suspeita clínica de neoplasia óssea, nas projeções crânio-caudal e mediolateral de rádio e ulna, observou-se reação periosteal intensa e lise óssea na região distal, com aumento de volume, indicando possível osteomielite ou neoplasia óssea (Figura 1). Diante desse fato, o animal foi submetido à biópsia óssea e material encaminhado para exame histopatológico.

Os fragmentos ósseos enviados apresentavam neoplasia maligna invadindo e permeando trabéculas ósseas, caracterizada por células redondas, com núcleos pequenos e médios, hipercoreados, monótonas, com citoplasma moderado eosinofílico, ocorrendo também presença de megacariócitos e raros monócitos (Figura 2). O

diagnóstico obtido foi de neoplasia maligna osteolítica, morfológicamente sugestiva de mieloma (neoplasia de plasmócitos).

Diante do laudo histopatológico, novos exames complementares foram realizados na tentativa de se obter o diagnóstico definitivo de mieloma múltiplo: eletroforese das proteínas séricas (cujo fracionamento eletroforético evidenciou a presença de uma gamopatia monoclonal), pesquisa de proteinúria de Bence-Jones (que resultou negativa) e punção de medula óssea a partir do osso esterno. A citologia da mesma permitiu a visibilização de presença de inúmeros plasmócitos primitivos e atípicos.

Pela existência de três (quantidade significativa de plasmócitos na medula óssea, gamopatia monoclonal e lesão óssea lítica) dos quatro critérios exigidos para o diagnóstico definitivo de mieloma múltiplo, o animal deste relato de caso recebeu o referido diagnóstico.

DISCUSSÃO

Apesar dos diversos sinais clínicos descritos em cães com mieloma múltiplo dentre eles letargia, diátese hemorrágica, poliúria, polidipsia e alterações



Figura 1. Mieloma múltiplo em um cão. Projeções radiográficas crânio-caudal (A) e médio-lateral (B) de rádio e ulna de membro torácico esquerdo evidenciando reação periosteal intensa e lise óssea na região distal, com aumento de volume.

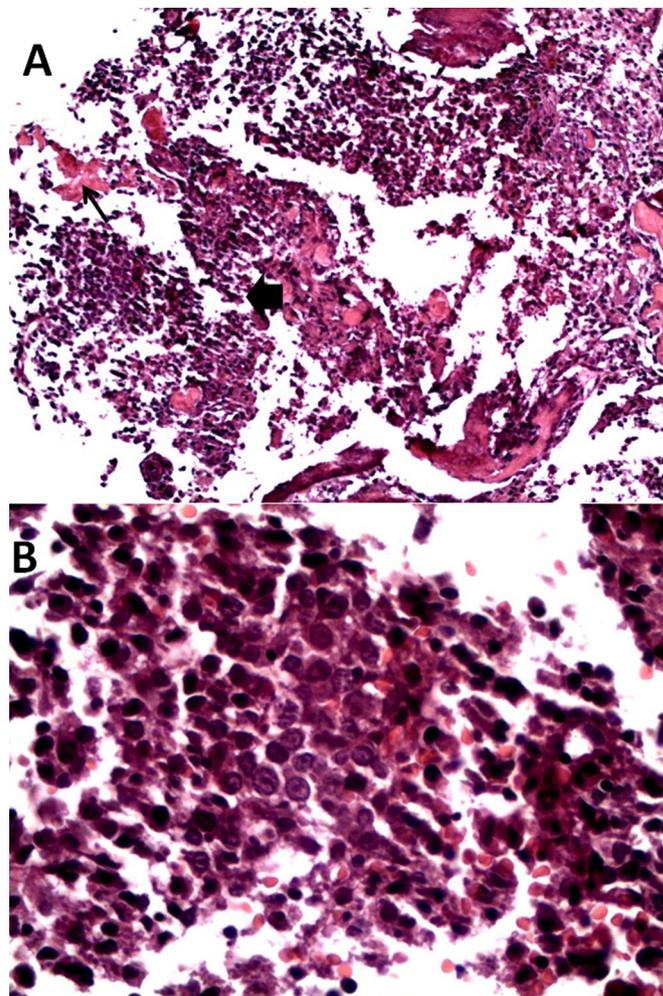


Figura 2. Mieloma múltiplo em um cão. Fotomicrografia de corte histológico de fragmento ósseo. A) Notar a presença de tecido ósseo (seta fina) permeado por células neoplásicas (seta grossa). 10X; B) Plasmócitos neoplásicos apresentando núcleos de diferentes tamanhos, alguns hipercoreados. 40X. HE.

neurológicas (Thompson 1997), o animal do presente relato manifestava somente claudicação com aumento de volume e dor à palpação no membro acometido, esta última justificada pela lesão osteolítica verificada no exame radiográfico. Sendo o rádio um osso longo, sua atividade hematopoética é elevada e, por isso, sítio de lesões líticas, justificando as alterações encontradas nesse local. Além dos ossos longos, outros podem ser sítio do mieloma múltiplo como vértebras, pelve, crânio e costelas (Santana et al. 2009).

A maioria das lesões osteolíticas estão relacionadas com neoplasias ósseas (Daleck et al. 2002). O osteossarcoma é o tumor ósseo primário mais observado em cães, sendo responsável por mais de 85% dos tumores com origem no esqueleto, principalmente os de raças grandes a gigantes (Hammer et al. 1995). Tendo em vista que o tratamento indi-

cado para esta neoplasia seria a amputação radical do membro (Daleck et al. 2006), a biopsia óssea incisiva mostrou-se de grande valia para descartar esta suspeita clínica inicial, já que o mieloma múltiplo é uma neoplasia incomum, que acomete somente 3,6% dos tumores primários e secundários ósseos e cujo tratamento quimioterápico permite a preservação do membro acometido.

A hiperproteinemia desenvolvida pela paciente pode ser justificada pela gamopatia monoclonal (paraproteinemia) evidenciada no traçado eletroforético das proteínas séricas realizado em gel de agarose. Esta gamopatia ocorre em associação com um grupo heterogêneo de doenças em cães que se caracteriza por uma produção excessiva de um único clone de linfócitos B, resultando em síntese elevada de uma imunoglobulina (Ig) monoclonal ou de uma subunidade de Ig (cadeia leve ou cadeia pesada). O mieloma múltiplo, entre outras enfermidades (macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica, doenças não mielomatosas como erliquiose, gastroenterocolite plasmocitária), é a principal entidade em que se encontra uma gamopatia monoclonal (Giraudel et al. 2002).

Juntamente com a hipóxia renal induzida por redução da perfusão vascular devido à hiperviscosidade sanguínea, as elevações nas concentrações séricas de proteínas podem resultar na degeneração dos túbulos renais em consequência da elevada concentração de proteínas no filtrado glomerular (Grauer 2010). Secundariamente a isso, pode ocorrer o aparecimento da proteína de Bence Jones na urina dos pacientes acometidos. O animal deste relato não apresentou esta alteração. Segundo Feldman (1997), a realização de urinálise em busca de cadeias leves da proteína do mieloma (proteína de Bence Jones) não tem sido de muita ajuda para o diagnóstico, não devendo o clínico apoiar-se somente neste fato para a confirmação da doença.

De acordo com Santana et al. (2009), uma contagem superior a 5% de plasmócitos neoplásicos na medula óssea confere um dos achados do mieloma múltiplo. No animal do presente relato, mais de 5% de plasmócitos imaturos e atípicos foram encontrados, confirmando mais um indicio da doença.

CONCLUSÃO

Conclui-se, com este trabalho, a importância da realização de exames complementares para o diagnóstico definitivo de afecções que comprometam o tecido ósseo. As alterações radiográficas indicati-

vas de neoplasia óssea serviram de suporte para a solicitação de biópsia óssea, essencial para o diagnóstico de mieloma múltiplo, evitando, de maneira desnecessária, o tratamento cirúrgico (no caso, amputação do membro). Além disso, exames pouco solicitados por médicos veterinários como eletroforese de proteínas séricas e citologia da medula óssea podem ter caráter definitivo no diagnóstico de algumas enfermidades, dentre elas o mieloma múltiplo.

REFERÊNCIAS

- Baraúna Jr D., Tudury E.A., Roehsig C., Rocha L.B. & Tenório A.P.M. Compressão da cauda equina em cão fila brasileiro com mieloma múltiplo. *Clínica Veterinária*, 65:34-37, 2006.
- Daleck C.R., Fonseca C.S. & Canola J.C. Osteossarcoma canino - revisão. *Revista de Educação Continuada do CRMVSP*, 5:233-242, 2002.
- Daleck C.R., Canola J.C., Stefanes S.A., Schocken P.F.L. & De Nardi A.B. Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 43:125-131, 2006.
- Feldman E.C. Distúrbios das glândulas paratireoides, p.1987-2024. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 3ª ed. Manole, São Paulo, 1997.
- Ferrer F., Oliveira N., Lopes K., Figueiredo A., Maia P. & Carreira A. Proteinúria: como valorizar o seu significado. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 24:235-247, 2008.
- Giraudel J.M., Pagès J.P. & Guelfi J.F. Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986-1999) and literature review. *Journal of the American Hospital Association*, 38:135-147, 2002.
- Grauer G.F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37:283-295, 2007.
- Hammer A.S. & Couto C.G. Complications of multiple myeloma. *Journal of the American Hospital Association*, 30:9-14, 1994.
- Hammer A.S., Weeren F.R., Weisbrode S.E. & Padgett S.L. Prognostic factors in dogs with osteosarcoma of the flat or irregular bones. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31:321-326, 1995.
- Matus R.E., Leifer C.E., MacEwen E.G. & Hurvitz A.I. Prognostic factors for multiple myeloma in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188:1288-1292, 1986.
- Ramaiah S., Seguin M.A., Carwile H.F. & Raskin R.E. Biclinal gammopathy associated with immunoglobulin A in a dog with multiple myeloma. *Veterinary Clinical Pathology*, 31:83-89, 2002.
- Raskin R.E. & Krehbiel J.D. Histopathology of canine bone marrow in malignant lymphoproliferative disorders. *Veterinary Pathology*, 25:83-88, 1988.
- Rusbridge C., Wheeler S.J., Lamb C.R., Page R.L., Carmichael S., Brearley M.J. & Bjornson P. Vertebral plasma cell tumors in 8 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13:126-133, 1999.
- Santana A.E., Seki M.C., Gama F.G.V. & Sobreira M.F.R. Neoplasias do sangue e dos órgãos formadores de sangue, p.508-524. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em cães e gatos*. 1ª ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Thompson J.P. Moléstias imunológicas, p.2766-2802. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 3ª ed. Manole, São Paulo, 1997.
- Vail D.M. Plasma cell neoplasms, p.626-638. In: Witrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology*. 3ª ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.
- Villiers E. & Dobson J. Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a german shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice*, 39:249-251, 1998.