

## **GAMMAPATÍA BICLONAL EN UN PERRO CON MIELOMA MÚLTIPLE**

Marta Blanchart Llucà<sup>1</sup>, Mireia Fernandez Aragonès<sup>1</sup>, Noelia Dominguez Martinez<sup>2</sup>, Núria Durall Rivas<sup>1</sup>, Artur Font Utset<sup>1</sup>

1) Ars Veterinaria 2) Hospital Sant Mori

### INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna producida por una proliferación sistémica de células plasmáticas o de sus precursores. En la mayoría de casos esta población es monoclonal, derivan de una célula única, puesto que producen un único tipo de inmunoglobulina o un único tipo de componente de dicha inmunoglobulina<sup>1</sup>. No obstante, hay algunos ejemplos de mielomas con gammapatía biclonal, concretamente existen sólo seis casos descritos en la bibliografía<sup>2-7</sup>.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO/S CLINICO/S

Una maltesa hembra castrada de 12 años de edad es referida a nuestro centro para reevaluar posible mieloma múltiple. El animal fue visitado por problema corneal cuatro meses antes en su veterinario habitual, el cual descubrió hemorragias retinianas. A partir de dicho hallazgo se realizaron análisis sanguíneos, urianálisis y medición de presión arterial. Se observó leucopenia, con neutropenia, hiperproteinemia con hiperglobulinemia y gammapatía biclonal, orina mínimamente concentrada (densidad urinaria de 1016), proteínas de Bence-Jones en orina negativas, radiografías esqueléticas normales. La presión sistólica media fue de 200 mmHg. Se administraron varios tratamientos: benaceprilo (0.5 mg/kg/24h) y doxiciclina (10 mg/kg/24h/28 días) inicialmente, sulfametoxazol-trimetoprima (20 mg/kg/12h/15 días) y dieta renal posteriormente.

A su llegada a nuestro centro, cuatro meses después de la primera valoración por su veterinario, el animal es valorado de nuevo. El examen físico es normal, salvo leve molestia en musculatura lumbar caudal. En el examen oftalmológico de retina se observan vasos retinianos engrosados y petequias multifocales. Medición de presión arterial sistólica de 140 mmHg. Se observa leucopenia con neutropenia hiperproteinemia con hiperglobulinemia y gammapatía biclonal en región de las beta-globulinas, orina mínimamente concentrada (densidad de 1018), sedimento urinario inactivo, cultivo de orina negativo, proteinuria moderada (ratio UPC = 2,3), leve azotemia, calcio y fósforo normales. Se realizan varias citologías de médula ósea en las que se observa baja celularidad, en baja presencia de espículas y megacariocitos; 40% de células plasmáticas (algunas en llama) en una de las citologías; 15-20% de células plasmáticas y 4% de células plasmáticas en el resto. Se realizan de nuevo radiografías esqueléticas, sin observarse osteólisis aparente. Se cursan serologías de *Ehrlichia canis*, *Babesia*, *Anaplasma*, negativas; PCR *Bartonella*, *Babesia*, *Anaplasma* en sangre negativas; PCR *Ehrlichia* y *Leishmania* en médula ósea, negativas. Se realizan citologías de bazo e hígado ecoguiadas, previas pruebas de coagulación normales. En la citología de bazo se observa población incrementada de células plasmáticas (>50%). Se procede a cuantificación de IgM, IgG e IgA, resultando en valores inferiores a los rangos de referencia. Se realiza electroforesis en orina, en la que se observa presencia clara de proteínas de alto y bajo peso molecular. Se realiza medición de presión arterial sistólica en diferentes visitas, con una media de 140 mmHg. Hay disminución del número de petequias retinianas. Los niveles de creatinina/urea se mantienen estables.

Con los resultados mostrados, se diagnostica un mieloma múltiple e insuficiencia renal estadio I con proteinuria moderada.

Se inicia tratamiento con melfalan (régimen por pulsos a dosis de 7 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 3 semanas) y prednisona (0,5 mg/kg/día durante 10 días y posteriormente cada 48h durante 60 días). La respuesta post-tratamiento, al mes y medio, es satisfactoria, habiéndose normalizado las proteínas totales y el proteinograma. La leucopenia mejora, llegando a valores normales. La función renal se mantiene estable (creatinina, urea y ratio UPC). La presión arterial sistólica incrementa a 190 mmHg de media, con lo que se incrementa la dosis de benaceprilo a 0,5 mg/kg/12h/PO.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en una historia y signos clínicos compatibles así como la demostración de plasmocitosis en médula ósea, presencia de lesiones osteolíticas y la presencia de paraproteínas en suero o orina<sup>1</sup>.

Hemorragias retinianas ocurren en anemia, coagulopatías, hipertensión sistémica, hiperviscosidad y enfermedades infecciosas<sup>8</sup>. Con el diagnóstico diferencial planteado se procedió a un plan diagnóstico. La hipertensión observada juntamente con la posibilidad de padecer un síndrome de hiperviscosidad, podían explicar dichas hemorragias.

La gammapatía biclonal fue el hallazgo que orientó nuestro diagnóstico diferencial y posteriormente el plan diagnóstico. En el diagnóstico diferencial de la gammapatía monoclonal/biclonal se encuentra la amiloidosis cutánea, macroglobulinemia, gastroenteritis plasmocítica, agentes infecciosos como *Ehrlichia*, *Leishmania* y *Bartonella*, neoplasias como linfoma, plasmocitoma extramedular, leucemia linfocítica, mieloma múltiple y finalmente la gammapatía monoclonal/biclonal idiopática<sup>1,9</sup>.

En nuestro caso las enfermedades infecciosas fueron descartadas. Para mayor caracterización del desorden monoclonal, puede realizarse inmunoelectroforesis en suero y orina. En nuestro caso se realizó medición de inmunoglobulinas A (ELISA), G y M (Inmunodifusión radial), todas ellas resultaron bajas. Este hecho podría explicarse si las paraproteínas fueran producidas por cadenas ligeras o cadenas pesadas de cierta inmunoglobulina y no por la inmunoglobulina entera. La electroforesis en orina no puede precisar si la proteinuria caracterizada corresponde a cadenas ligeras o pesadas. Se precisaría realización de inmunoelectroforesis para su detección<sup>1-7</sup>. Los diferentes porcentajes de células plasmáticas observados en las citologías de médula ósea pueden ser debidos a que las células plasmáticas se distribuyen de manera desigual en dicha médula, por lo que es importante examinar diferentes áreas. La baja presencia de espículas conlleva a la baja celularidad observada<sup>10</sup>. A pesar de no tener una calidad óptima, la observación de población incrementada de células plasmáticas, siendo algunas de ellas en llama, es altamente sugestiva de mieloma múltiple, juntamente con la gammapatía biclonal y la población incrementada de células plasmáticas en bazo.

Nuestra hipótesis en este caso es que el mieloma es producido por cadenas pesadas y/o ligeras, diagnóstico de las cuales no se hace de forma rutinaria y requeriría pruebas como inmunoelectroforesis o PCR para gen receptor de antígeno. Existe una baja incidencia de gammapatía biclonal descrita en mieloma múltiple y todavía menos incidencia de mieloma múltiple biclonal por fragmentos de inmunoglobulinas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5<sup>th</sup> ed. St Louis: Saunders, 2013; 665-677.
2. Jacobs RM, Couto CG, Wellman ML. Biclonal Gammopathy in a dog with myeloma and cutaneous lymphoma. Vet Pathol 1986; 23:211-213.
3. Kato H, Momoi Y, Omori K, et al. Gammopathy with two M-Components in a dog with IgA-type multiple myeloma. Vet Immunol Immunopath 1995; 49:161-168.
4. Peterson EN, Meininger AC. Immunoglobulin A and immunoglobulin G biclonal gammopathy in a dog with multiple myeloma. J Am Anim Hosp Assoc 1997; 33:45-47.
5. Ramaiah SK, Seguin MA, Carwile HF, et al. Biclonal gammopathy associated with immunoglobulin A in a dog with multiple myeloma. Vet Clin Pathol. 2002; 31:83-89.
6. Giraudel JM, Pagès JP, Guelfi JF. Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986-1999) and literature review. J Am Anim Hosp Assoc 2002; 38:135-147.

7. Facchini RV, Bertazzolo W, Zuliani D, et al. Detection of biclonal gammopathy by capillary zone electrophoresis in a cat and a dog with plasma cell neoplasia *Vet Clin Pathol* 2010; 39/4 :440–446.
8. Maggs D, Miller P, Ofri R. *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, 4d ed. St Louis: Saunders, 2008; 300.
9. Gough, A. *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*, 1<sup>st</sup> ed. Blackwell Publishing Ltd, 2007; 307.
10. Grindem C, Neel J, Juopperi T. Cytology of bone marrow. *Vet Clin Small Anim* 2002; 32: 1313–1374.

