

Tumores productores de inmunoglobulinas.

Mieloma múltiple IgA en el perro

A. Font
I. Durall
J.M. Closa
J. Mascort
Ars Veterinaria, Barcelona

Gran Premio
Premios AVEPA-PURINA 1987

Resumen. Los tumores productores de inmunoglobulinas en el perro están principalmente asociados a procesos linfoproliferativos. Entre estos tumores, el mieloma múltiple en el perro es uno de los más comunes y la causa más frecuente de una gammopatía monoclonal. Este tipo de tumor tiene una incidencia baja y su diagnóstico suele ser difícil en base de la poca especificidad y gran variedad de signos clínicos. En este trabajo se describe un caso clínico de un mieloma múltiple IgA, su presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución.

Palabras Clave: Mieloma múltiple; Tumores hematopoyéticos; Oncología.

Aceptado para publicación:
Octubre 1987.

Correspondencia:
Ars Veterinaria,
Cardedeu 3,
08023 Barcelona.

Abstract

Immunoglobulin-producing tumors in the dog are usually associated with lymphoproliferative disorders. The multiple myeloma is the most common and it is the more frequent cause of a monoclonal gammopathy. This tumor has a very low incidence and the diagnosis is quite difficult. The clinical signs sometimes are vague and non-specific. In this paper we describe a case of a multiple myeloma IgA in a dog, its history, diagnosis, treatment and evolution.

Key Words: Multiple myeloma; Haematopoietic tumors; Oncology.

Introducción

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) son moléculas proteicas producidas por las células plasmáticas como resultado de una interacción entre los linfocitos B previamente sensibilizados por el antígeno, y este antígeno específico propiamente dicho. Estos anticuerpos se encuentran por todo el organismo, pero su mayor concentración la vamos a encontrar en el suero sanguíneo⁽²⁵⁾.

Es bien conocida la capacidad de un animal de producir una reacción inmunitaria ante un antígeno, sin embargo debemos diferenciar dos tipos de respuestas: la producción de anticuerpos a través de los

linfocitos B y la inmunidad celular mediada por los linfocitos T.

Las células B poseen receptores en su superficie específicos contra antígenos. Estos receptores son moléculas de inmunoglobulinas las cuales atrapan el antígeno desencadenando luego una respuesta inmunitaria. No obstante, esta unión antígeno receptor no es suficiente para el sistema inmunitario y es necesario que el antígeno previamente haya sido procesado por ciertos macrófagos, que de esta manera permite que permanezcan residuos de este antígeno en la membrana celular provocando una respuesta inmunitaria superior. Tanto los linfocitos B como los T responden a los antígenos solamente si existe evidencia de antígeno en la membrana de estos macrófagos. Una vez se ha producido la interacción en la superficie de las células B, éstas se dividen y se diferencian en dos tipos: las células plasmáticas que son las encargadas de producir grandes cantidades de anticuerpos (inmunoglobulinas), y otras células memoria que son las que permanecen durante mucho tiempo y se van a encargar de volver a producir una respuesta inmunitaria más fuerte si se produce una segunda exposición con el mismo antígeno⁽²⁵⁾.

Las células plasmáticas son células de forma ovoide, de 8 a 20 mm de diámetro, que se encuentran distribuidas por todo el organismo pero en mayor concentración en el bazo, la médula de los ganglios linfáticos y la médula ósea. Poseen un núcleo redondeado y un citoplasma muy rico en ribosomas que producen los anticuerpos. Poseen también un complejo aparato de Golgi por donde son rápidamente

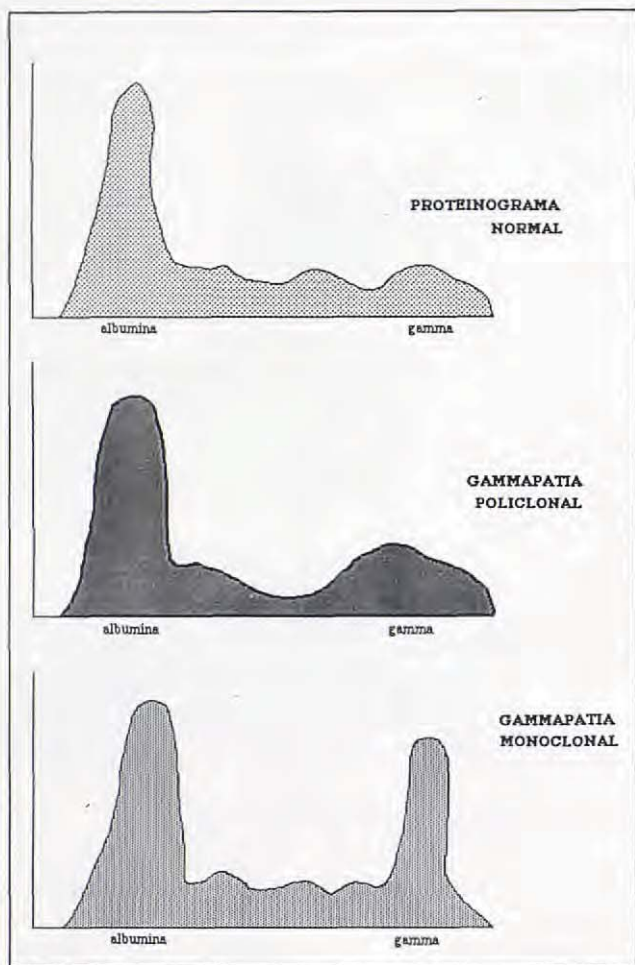


Fig. 1.

excretadas estas inmunoglobulinas. Estas células son capaces de sintetizar más de trescientas moléculas de anticuerpos por segundo. Las células plasmáticas viven un promedio de tres a seis días⁽²⁵⁾.

En el perro existen cuatro clases de inmunoglobulinas; IgG, IgM, IgA, y la IgE. La IgG es la que se encuentra en mayor concentración en el suero. El perro posee cuatro subclases: IgG₁, IgG₂, IgG_{2b}, IgG_{2c}. Su principal acción reside en la defensa de los espacios tisulares debido a su pequeño tamaño que le permite escapar del torrente circulatorio más fácilmente que otras clases. La IgM es la mayor y se encuentra confinada prácticamente en el sistema vascular. La IgA se encuentra solo en pequeñas cantidades en el suero animal, pero es la que más se encuentra en las secreciones externas del organismo, y su principal acción es prevenir que se adhieran los antígenos a las superficies celulares. La IgE se encuentra en pequeñas concentraciones en el suero canino, pero tiene no obstante mucha importancia en las reacciones de hipersensibilidad tipo I (alergias y anafilaxis) así como en las infestaciones parasitarias⁽²⁵⁾.

Estas inmunoglobulinas producidas por las células plasmáticas que nos encontramos en el suero, son una mezcla compleja de anticuerpos contra una am-

plia gama de antígenos. Debido pues a esta heterogeneidad es imposible realizar un análisis específico de su estructura.

Las células B pueden llegar a ser cancerosas con el resultado de una línea clonal de células plasmáticas cancerosas. Debido a su origen monoclonal, todas estas células sintetizan y eliminan una molécula de inmunoglobulina, la cual aparece en el suero del animal afectado en altas concentraciones. Este tumor de células plasmáticas es conocido como mieloma. Las proteínas de los mielomas se conocen como paraproteínas⁽²²⁾.

El término gammopatía o hipergammaglobulinemia se utiliza para cualquier proceso en el cual se produce un incremento patológico de los niveles de inmunoglobulinas. Tenemos dos tipos de gammopatías, la monoclonal en la cual hay un incremento de un tipo de moléculas de inmunoglobulinas (forma de pico en el proteinograma) (Fig. 1), y la policlonal caracterizada por una subida general de las gammaglobulinas⁽²⁵⁾.

Los tumores que producen inmunoglobulinas en el perro normalmente están asociados a trastornos linfoproliferativos⁽¹³⁾. Estos procesos con líneas clonales malignas de células B incluyen los siguientes procesos: mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria (Waldenström's) y linfosarcoma con fabricación monoclonal de cualquier clase de inmunoglobulina. Existen también en el perro otros procesos como la gammopatía monoclonal asociada a la Ehrlichiosis⁽²⁾, así como la gammopatía monoclonal benigna no asociada con ningún tipo de malignidad⁽⁶⁾ pero difícil de realizar el diagnóstico diferencial de la «latente» presentación del mieloma⁽⁸⁾.

Por otro lado, se han descrito tumores de células plasmáticas no productores de inmunoglobulinas, en el hueso y el aparato gastrointestinal⁽¹⁴⁾.

Mieloma múltiple en el perro

La incidencia de los tumores de células plasmáticas en el perro guarda relación con la del hombre^(12, 15). Aproximadamente, el mieloma múltiple corresponde a un 8 % del total de los tumores hematopoyéticos. Se le considera un tumor poco frecuente, aproximadamente menos de un 1 % de todos los tumores malignos⁽¹⁷⁾ y un 3,6 % de todos los tumores primarios y secundarios de hueso diagnosticados por biopsia⁽¹²⁾.

La etiología del tumor es desconocida, aunque varios factores se ha demostrado experimentalmente que están involucrados; predisposición genética, estimulación genética crónica y varios tipos de virus han sido estudiados⁽¹³⁾. Lo que sí parece bastante probable es que una inmunestimulación permanente pueda resultar en una proliferación de una línea clonal de células con el resultado de células tumorales plasmáticas⁽¹³⁾.

Las manifestaciones clínicas de este proceso aparecen en perros viejos, de edades normalmente superiores a los nueve años, sin diferencia entre raza

Tabla I

		Día			
		1	6	16	51
Urea	mg/dl	298	241	37	370
Creatinina	mg/dl	2.7	2.3	0.5	2.3
Potasio	meq/dl	3.8	N.D	N.D	3.7
Calcio	mg/dl	10.4	N.D	N.D	9.4
Proteínas totales	gr/100	7	N.D	N.D	12
SEDIMENTO					
Color y aspecto		amarillo normal	amarillo normal	amarillo normal	amarillo normal
Peso específico		1.015	1.012	1.015	1.016
pH		6.5	6.0	6.5	7.0
Proteínas		+++	+++	+++	+++
Cuerpos cetónicos		negativo	negativo	negativo	negativo
Glucosa		negativo	negativo	negativo	negativo
Bilirubina		negativo	+	+	+
Sangre		++	+++	++	+++
Bacterias		Mod.	Mod.	Oc.	Mod.
Cristales		Oc.	Oc.	negativo	Oc.
Hematíes	(por campo)	3-4	5-6	3-4	6-8
Glóbulos blancos	"	2-3	4-5	10	10-15
Células epiteliales		Oc.	Oc.	Mod.	Mod.
Cilindros		negativo	negativo	negativo	negativo
Proteínas Bence Jones		N.D	N.D	N.D	+++

N.D.— No determinado
Mod.— Moderado

Oc.— Ocasionales
Valores semicuantitativos de 0 a 4

Determinaciones bioquímicas realizadas mediante un espectrofotómetro Grisel RDJ-55.

La detección de las proteínas de Bence Jones fue realizado mediante acidificación de la orina con ácido acético y posterior calentamiento al baño maría formándose un enturbamiento indicativo de la presencia de este tipo de proteínas.

y sexo⁽¹³⁾.

El curso insidioso de la enfermedad puede dar lugar a una sintomatología no muy clara, que junto con la poca especificidad muchas veces de los signos clínicos, puede enmascarar el proceso durante mucho tiempo, a veces hasta un año⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la mayoría de los signos clínicos típicos aparecen en un espacio de tiempo aproximado de treinta días⁽¹⁶⁾.

Los signos clínicos que podremos encontrar son consecuencia de:

— El efecto de la paraproteína producida por estas células malignas: hemorragias, hiperviscosidad, nefrotoxicidad.

— La infiltración de células B tumorales en los distintos órganos: lesiones óseas, infecciones, anemia.

La presencia de inmunoglobulinas monoclonales (paraproteína o proteína M) se produce en un 75 % de animales afectados de tumor de células plasmáticas⁽¹³⁾. Esta proteína M puede interferir con la agregación plaquetaria y la liberación del factor III plaquetario y dar lugar a hemorragias a pesar de que el número de plaquetas sea normal⁽²⁰⁾. También se ha demostrado que esta proteína M puede interferir y alterar diversos factores de coagulación⁽²¹⁾, dando lugar a prolongaciones en el tiempo de protrombina y el parcial de tromboplastina sin aparente reducción en los niveles de estos factores de coagulación⁽²²⁾. Esta tendencia a hemorragias aparece aproximadamente un tercio de los perros con mieloma múltiple y clínicamente se traduce en epistaxis, hemorragias en las encías, petequias y equimosis subcutáneas y hemorragias gastrointestinales⁽¹⁶⁾.

El aumento de proteínas en el suero puede dar lugar a que la viscosidad de éste aumente, dependiendo del tipo, tamaño, forma y concentración de esta proteína M en la sangre. Normalmente esta hiperviscosidad del suero va asociada a gammapatías monoclonales IgA e IgM⁽²³⁾. Aproximadamente un 30 % de los animales afectados de mieloma múltiple presentan un aumento de la viscosidad sérica⁽¹⁶⁾. El aumento de la viscosidad en la sangre provoca también tendencia a las hemorragias debido a la inhibición de la conversión fibrinógeno a fibrina⁽²³⁾. Por otro lado, el aumento del volumen intravascular como resultado de una elevación de la presión oncotica de las proteínas provoca una distensión vascular, trombosis y ruptura mecánica de los pequeños capilares sanguíneos dando lugar a la aparición de más hemorragias⁽²⁴⁾. Otras manifestaciones clínicas de este aumento de la viscosidad son también defectos de visión y audición, desmayos, fatiga y depresión, distensión de las venas periféricas, ataxia, demencia, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca^(24, 13, 1, 4, 18).

Todas las inmunoglobulinas están compuestas de una subunidad básica compuesta de cuatro cadenas polipeptídicas unidas, pertenecientes a dos tipos: una cadena larga llamada pesada o H y una cadena corta o ligera o L⁽⁹⁾. Estas proteínas de Bence-Jones de tamaño pequeño son filtradas por el glomérulo y aparecen en la orina donde pueden ser detectadas por varios métodos. La presencia de estas proteínas pueden provocar lesiones en los túbulos renales o sencillamente precipitados proteicos que provocan obstrucciones de estos túbulos, interfiriendo con la

Tabla 2

		Día				
		1	6	16	51	
Viscosidad de la sangre		N.D	N.D	N.D	1.39	centipoise
PROTEINOGRAMA						
Proteínas totales	gr/dl	N.D	N.D	N.D		10.5
Albumina		N.D	N.D	N.D	23.10 %	24.25 gr/dl
Globulina alfa ₁		N.D	N.D	N.D	2.70 %	2.83 gr/dl
Globulina alfa ₂		N.D	N.D	N.D	3.30 %	3.46 gr/dl
Globulina beta		N.D	N.D	N.D	3.10 %	3.21 gr/dl
Globulina gamma		N.D	N.D	N.D	67.80 %	71.19 gr/dl
Globulinas totales		N.D	N.D	N.D	76.90 %	80.74 gr/dl
Coefficiente albumina-globulina		N.D	N.D	N.D		0.3

N.D. — No determinado

La determinación y separación de las proteínas séricas y en la orina se realizó mediante electroforesis y en un medio de acetato de celulosa. La medición cuantitativa se realizó mediante espectrofotometría.

La viscosidad de la sangre fue valorada con un viscosímetro de Hess con doble capilar simultáneo y unos valores control de 1.10 a 1.22 centipoises.

Tabla 3

		Día				
		1	6	16	21	51
Hematíes (millones)		4.4	3.6	3.4	6.5	6.4
Hemoglobina gr/100		12.3	7.2	6.98	13	12.9
Hematocrito %		39.8	21.6	20.94	39	38.7
V.C.M.	p.g	90.4	60	60	60	60
H.C.M.	gr/dl	27.9	20	20	20	20
C.H.C.M.	%	30.9	33.3	33.3	33.3	33.3
Morfología		Am. pilas de moneda	Am. pilas de moneda	Am. pilas de moneda	Am. pilas de moneda	Am. pilas de moneda
Reticulocitos	%	2	3	5	5	N.D
Leucocitos (mil)		6	11.4	3.6	8.2	9.2
Basófilos	%	0	0	0	0	0
Eosinófilos	%	0	0	1	0	0
Mielocitos	%	0	0	0	0	0
Metamielocitos	%	0	0	0	0	0
Neutrófilos cayado	%	6	6	5	3	8
Neutrófilos segmentados		%	78	81	77	88
Linfocitos	%	14	16	12	18	4
Monocitos	%	2	0	1	2	0
Células plasmáticas	%	0	0	0	0	0
Morfología leucocitos		N	N	N	Granulaciones Tóxicas	N
Plaquetas (mil)		270	250	A.d.	A.d.	A.d.
Médula ósea		N.D	N.D	N.D	N.D	10 % plasmática Racimos

Ad. — Adecuadas

N.D — No determinado

Am. — Aumentado

N. — Normal

Valores determinados mediante cámara de Neubauer. Tinción con Hemacolor.
E. Merck: D-6100 Darmstadt, R.F.A.



Fig. 2. Aspecto general del animal. Depresión generalizada.

reabsorción celular a estos niveles⁽¹³⁾. Entre un 30 % y 40 % de perros afectados de mieloma múltiple, muestra la presencia de proteínas de Bence-Jones en la orina⁽¹³⁾.

Aproximadamente la mitad de los animales afectados de mieloma múltiple tienen lesiones en los huesos, provocando diversos grados de cojeras y parálisis⁽¹³⁾. Este tumor produce un factor que activa a los osteoclastos⁽¹⁹⁾, provocando una osteoporosis y osteolisis que se puede detectar radiológicamente, principalmente en las costillas, columna vertebral, pelvis y huesos largos⁽¹³⁾. Estas lesiones pueden favorecer la presentación de fracturas espontáneas, debilidad, dolor, cojeras e incluso parálisis^(13, 27). Los signos neurológicos son debidos a las lesiones compresivas extradurales de la médula espinal por la extensión del tumor del cuerpo vertebral⁽²⁷⁾. Esta actividad de los osteoclastos puede dar lugar en algunos casos a una hipercalcemia, sin embargo debe tenerse muy presente que la función renal también interviene en la regulación del calcio⁽¹⁶⁾.

Una predisposición a las infecciones es una complicación frecuente como causa de muerte de un mieloma múltiple⁽¹³⁾. Se han descrito dos razones principales de este alto riesgo de infecciones; la pri-



Fig. 3. Toma cercana del glóbulo ocular. Obsérvese la gran distensión de los vasos de la conjuntiva.

mera es que los niveles normales de inmunoglobulinas se encuentran disminuidos debido a la proliferación de células tumorales en la médula ósea sustituyendo a las células normales, provocando una verdadera granulocitopenia⁽¹³⁾; y la segunda la de un factor producido por estas células malignas que inducen a los macrófagos a suprimir la producción de anticuerpos⁽¹⁰⁾.

Fundamentalmente por la misma razón expuesta anteriormente, existe una disminución en la médula ósea de células de la serie roja. Por otro lado, la tendencia a las hemorragias provocará una pérdida de sangre frente a la cual la médula ósea se verá incapaz de reaccionar⁽¹³⁾. En las manifestaciones clínicas debidas al efecto de la paraproteína hemos citado la tendencia a las hemorragias por la interferencia con la agregación plaquetaria. Debemos añadir que en casos muy avanzados se puede ver afectada la serie plaquetaria, produciéndose una trombocitopenia cuando la extensión tumoral a nivel de la médula ósea es muy grande, acompañada generalmente de una anemia aplásica⁽²⁰⁾.

Mieloma múltiple IgA en el perro: Caso Clínico

Un perro de raza Foxterrier, macho, de 14 años de edad y de 10 kg de peso, que padecía una insuficiencia cardíaca valvular desde Julio de 1983, fue visitado en Septiembre de 1986 con una historia de tos, anorexia y depresión progresiva. El animal estaba tomando Digoxina y Furosemida y durante este espacio de tiempo había tenido algunas descompensaciones con tos fundamentalmente, que se habían resuelto ajustando las dosis y añadiendo broncodi-



Fig. 4. Radiografía de la región pélvica en posición ventro dorsal. Obsérvese la presencia de zonas radiolúcidas en las alas del íleo.



Fig. 5. Fotografía desde más cerca de la región pélvica (íleon) en la que se puede observar que estas zonas radiolúcidas corresponden a lisis del hueso.

latadores (Aminofilina 10 mg por kg de peso) y Antitusígenos (Codeína 5 mg) tres veces al día.

En la exploración clínica el animal presentaba buen aspecto, las mucosas y el estado de hidratación eran normales, tenía una temperatura rectal de 38° C y los ganglios así como la palpación de la cavidad abdominal no presentaban ninguna anormalidad aparente. En la auscultación cardíaca nos encontramos con la existencia de un soplo sistólico en el lado izquierdo grado II, con su punto de máxima intensidad en la zona de la válvula mitral, así como la presencia de rales en la auscultación pulmonar. Se realizó una primera valoración rutinaria consistente en un recuento y hemograma completo, proteínas totales, función renal, electrolitos y radiografías de tórax.

Los análisis revelaron una anemia regenerativa (Tabla 3), una gran elevación de la urea y la creatinina (Tabla 1) junto con una orina hipostenúrica (1015) que sugerían la presencia de una insuficiencia renal. El potasio, las proteínas totales y el calcio se encontraban dentro de los límites considerados normales. La radiografía torácica revelaba un edema de pulmón y un agrandamiento global del tamaño del corazón

(cardiomegalia generalizada).

No se realizaron más pruebas y se dispuso un cambio de medicación retirando la digoxina, debido a que los niveles sanguíneos aumentan cuando la función renal no es correcta provocando intoxicaciones. Se añadió un vasodilatador mixto, el Prazosin 0,25 mg tres veces al día. La dosis de Furosemida fue aumentada a 40 mg cada 8 h. También se recetaron complejos vitamínicos totales, sulfato ferroso 250 mg una vez al día y un anabolizante esteroideo 20 mg cada siete días.

A los seis días (día 6) el animal presentaba el mismo cuadro clínico de anorexia y tos. Persistía la anemia (Tabla 3), así como la presencia de la urea y la creatinina altas junto con una orina que seguía hipostenúrica, si bien por otro lado el edema pulmonar había disminuido considerablemente.

A los diez días (día 16) se produjo una mejoría clínica, el animal se encontraba más animado y activo, estaba comiendo con cierta regularidad y la tos prácticamente había desaparecido. Los análisis demostraban que la urea y la creatinina se encontraban dentro de los límites normales, si bien persistía la anemia y aparecía una leucopenia. Se mantuvie-



Fig. 6. Aproximación desde muy cerca de la región de la cresta ilíaca en la que se puede observar claramente la pérdida de la estructura ósea normal de esta zona.

ron los mismos medicamentos y se añadió un antibiótico: Amoxicilina 200 mg dos veces al día.

El siguiente control sanguíneo a los cinco días (día 21) era ya normal (Tabla 3). Se retiró el antibiótico y se mantuvo el resto de los fármacos.

Al mes (día 51) el animal fue visitado con un cuadro de anorexia, debilidad generalizada, cojera y dolor acusado en el tercio posterior. La exploración revelaba la presencia de mucosas normales pero una gran congestión de los vasos de la esclerótica (Fig. 2), dolor en la región lumbar, preferentemente a nivel de la articulación coxofemoral, junto con la presencia de un ritmo normal a la auscultación y presencia de soplos sistólicos grado III en ambas regiones precordiales. Se procedió a realizar un electrocardiograma, recuento y hemograma, proteínas totales, valoración de la función renal, electrolitos y radiografías de la región lumbar y pélvica. El electrocardiograma reflejaba la presencia de un bloqueo de primer grado (espacio P-R > 0,13 seg.) aparición de contracciones prematuras ventriculares (10 en cinco minutos), recuento y hemograma, calcio y potasio en valores normales. En cambio la urea, crea-

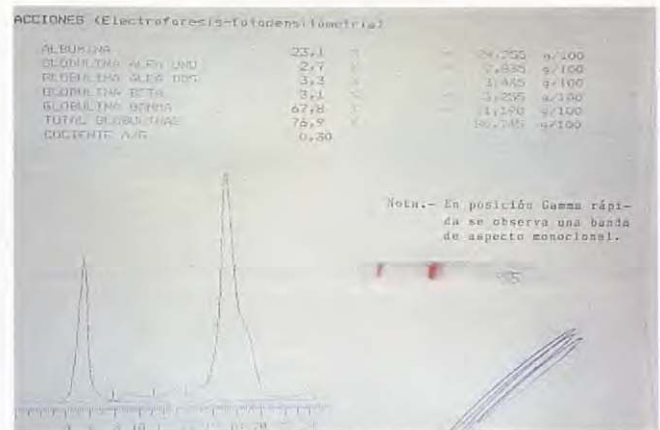


Fig. 7. Proteinograma en sangre. Se observa claramente una elevación en forma de pico típica en la región de las gammas de aspecto monoclonal. Gammopatía monoclonal.

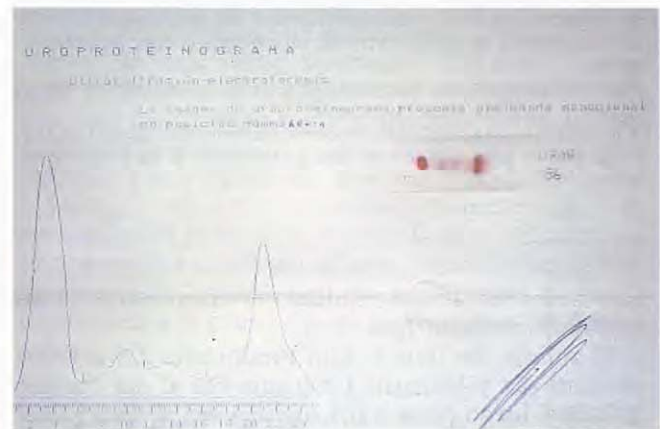


Fig. 8. Proteinograma en orina. Presencia de una banda monoclonal en la región gamma en forma de pico. Gammopatía monoclonal. Se corresponde perfectamente con el proteinograma sérico.

tinina y proteínas totales se encontraban muy aumentadas (Tabla 1). Las radiografías de la región lumbar eran normales pero en la toma de la región pélvica se observaban zonas radiolúcidas que correspondían a zonas de osteólisis, concretamente en la zona ilíaca. El siguiente paso fue determinar mediante electroforesis la elevación de las proteínas totales séricas. El proteinograma indicó una gammopatía monoclonal.

Los datos de que disponíamos hasta el momento eran suficientes para sospechar la presencia de un mieloma múltiple, sin embargo se procedió a hacer una valoración de las proteínas de Bence-Jones en la orina, electroforesis de las proteínas de la orina, evaluación de la médula ósea mediante punción en la cresta ilíaca y la determinación de la viscosidad de la sangre.

Se detectaron proteínas de Bence-Jones en la orina y el proteinograma presentaba una elevación monoclonal en la zona gamma, así como numerosa presencia de grandes e inmaduras células plasmáticas en la preparación de la médula ósea. La posterior determinación mediante inmunoelectroforesis de la pa-



Fig. 9. Inmunoelectroforesis en medio de acetato de celulosa, con Anticuerpos Anti-suero humano. Las imágenes inmunoelectroforéticas muestran un doble arco concéntrico de IgG corto en la región rápida no significativo, debido posiblemente a un exceso de antígeno y a la no total especificidad del anticuerpo. Un arco IgA centrado a la aplicación y de morfología propia de paraproteínas. Muestra asimismo una disminución y ausencia de cadenas ligeras Kappa y Lambda respectivamente. A pesar de la inespecificidad relativa antígeno/anticuerpo, el suero canino es compatible con una gammapatía A de cadenas pesadas.

raproteína dió como resultado el diagnóstico de un mieloma múltiple IgA.

El animal fue tratado con Prednisona 2,5 mg dos veces al día y Melfalán 1 mg una vez al día durante 10 días y luego pasar a 0,5 mg una vez al día 15 días.

A los dieciséis días de la instauración del tratamiento, el animal fue ingresado en un estado de depresión total, deshidratación de un 10 %, vómitos, diarreas, declinando el propietario hacer ningún tipo de medicación procediéndose a realizar la eutanasia. Asimismo no se permitió la necropsia y posterior estudio anatomopatológico.

Discusión

El caso clínico descrito representa un ejemplo claro de signos clínicos asociados a la proliferación de células tumorales y a la presencia de proteínas monoclonales; anemia, anorexia, depresión, debilidad generalizada, cojera, dolor, congestión conjuntiva esclerótica, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la poca especificidad de la sintomatología inicial y la insuficiencia valvular, hacen que sea difícil la sospecha del proceso tumoral.

La aparición de signos como el dolor y la cojera no relacionados con la insuficiencia cardíaca son determinantes para proceder a investigar la causa de esta nueva sintomatología. La utilización de los rayos X y la presencia de lesiones de osteolisis a nivel del ala del ilion nos pueden hacer pensar en la presencia de un mieloma múltiple. No obstante, estas zonas de lisis ósea, a pesar de ser una región del esqueleto considerada como hematopoyética, implica



Fig. 10. Célula plasmática en mitosis en el centro de la fotografía. A la derecha, otra célula plasmática de tamaño más reducido. Las células nucleadas restantes son polimorfonucleados neutrófilos.



Fig. 11. Células plasmáticas grandes de tamaño variable, con citoplasma abundante y basófilo. También se observan polimorfonucleares neutrófilos.

un diagnóstico diferencial con varios tumores como carcinomas, reticulosarcomas y otras lesiones no tumorales⁽²⁷⁾.

En enfermedades crónicas como en nuestro caso, a veces no se realiza un seguimiento y protocolo correcto, existiendo la posibilidad de que pueda haber simultáneamente dos procesos que pueden confundir fácilmente al clínico.

La determinación rutinaria de las proteínas totales va a dar la entrada para la determinación de un proteinograma y posterior descubrimiento de una gammapatía monoclonal, lo cual va a ser decisivo para el diagnóstico definitivo, teniendo en cuenta que para diagnosticar un mieloma múltiple en el perro se considera que por lo menos deben cumplirse dos de las siguientes condiciones⁽¹³⁾.

- 1.— Presencia de una gammapatía monoclonal en el proteinograma sérico.
- 2.— Evidencia de lesiones de osteolisis.
- 3.— Proteínas de Bence-Jones en la orina.
- 4.— Aumento del número de células plasmáticas en la médula ósea.

La aparición de proteínas de Bence-Jones en la orina debe realizarse por métodos específicos debido a que las tiras comerciales para la detección de albúmina no detectan este tipo de proteínas.

La presencia de una gammapatía monoclonal en el proteinograma de la orina es un dato más que nos ayuda en el diagnóstico definitivo.

Aunque exista ya evidencia de un mieloma múltiple debe realizarse siempre sistemáticamente el diagnóstico diferencial de las gammapatías monoclonales, detectar la paraproteína⁽¹³⁾, y examinar la médula ósea⁽⁸⁾. La leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia primaria y la ehrlichiosis son procesos que cursan con gammapatías monoclonales pero no presentan lesiones óseas⁽¹³⁾.

El examen de la médula ósea revela un 10 % de células plasmáticas (valores normales entre 1 % y 2 %)⁽²¹⁾, abundantes formas inmaduras y aparición de racimos.

La inmunoelectroforesis en este caso no se pudo realizar con antígeno específico canino por no estar disponible en nuestro país, sin embargo, la aparición de un arco IgA centrado propio y típico de paraproteínas es altamente sugestivo de una gammapatía tipo A, a pesar de la inespecificidad antígeno-anticuerpo.

La existencia antes del diagnóstico del proceso de una anemia regenerativa, la ausencia de hemorragias y la relativa respuesta al tratamiento hacen suponer que esta anemia es consecuencia de la infiltración celular a nivel de la médula ósea⁽¹³⁾. Los complejos vitamínicos de hierro y anabolizantes esteroideos se utilizaron para estimular el apetito y la eritropoyesis. Es importante recordar que los anabolizantes derivados de la testosterona estimulan los tumores de células plasmáticas, por lo que estos derivados deben ser evitados hasta que otros estudios sean realizados⁽⁵⁾.

El ligero aumento de la viscosidad plasmática (ver Tabla 2) en este caso, clínicamente correspondía con la distensión de venas periféricas (vasos de la conjuntiva) y en el agravamiento de la insuficiencia cardíaca debido a que el corazón soportaba un esfuerzo extra al tener que bombear un volumen anormal de sangre más espesa⁽²⁴⁾. La utilización de un vasodilatador mixto permitía una disminución de la presión de carga y de descarga disminuyendo con ello la regurgitación valvular. Asimismo la Furosemida, al disminuir la hipervolemia que existía debido al aumento de la presión venosa oncótica de las proteínas, bajaría la presión venosa favoreciendo de esta manera el trabajo del corazón.

A pesar de la gravedad del proceso, teniendo en cuenta la edad del animal, presencia de una insuficiencia renal y evidencia de graves lesiones óseas, se instauró un tratamiento médico.

Los objetivos terapéuticos principales eran: reducir el número de células tumorales, control de las infecciones secundarias y control sistemático de los órganos afectados⁽²⁴⁾.

Una combinación de productos alquilantes y corticosteroides es la que se ha demostrado como más efectiva hasta ahora⁽¹⁶⁾. Otras combinaciones como

la Vincristina y la Doxorubicina están siendo estudiadas basándose en el fenómeno de aumento de actividad observado en las células tumorales después del tratamiento alcalinizante y los mecanismos inmunoreguladores que funcionan como mediadores del crecimiento del tumor⁽¹⁾.

Una vez diagnosticado y tratado con este tipo de fármacos, puede haber una supervivencia superior a los dieciocho meses^(13, 16). No obstante, el estado clínico de cada animal, presencia de lesiones óseas, hipercalcemia y proteínas de Bence Jones en la orina, son fundamentales para conocer el pronóstico de cada animal enfermo⁽¹⁶⁾.

A pesar de que más de un 90 % de perros con la terapéutica adecuada tienen una buena respuesta clínica inicial, se producen células resistentes a los fármacos. Los animales que no responden al tratamiento médico (menos de un 10 %) o recidivan durante el tratamiento, es debido a la presencia de esta fracción de células resistentes. En estos casos el pronóstico va directamente relacionado con el estado clínico de cada perro afectado⁽¹⁷⁾.

El Melfalán y la Prednisona se utilizaron en este caso, no recurriendo a otros métodos como la Plasmáféresis (eliminación parcial de las proteínas plasmáticas) por carecer del material apropiado⁽¹⁵⁾.

La mala respuesta médica fue consecuencia de lo avanzado del proceso y principalmente de la instauración de una insuficiencia renal probablemente irreversible por las lesiones de los túbulos y atrofia secundaria a la presencia de las proteínas de Bence-Jones⁽¹⁷⁾.

Bibliografía

1. BARLOGIE B, SMITH L, y ALEXANIAN R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *New Engl. J. Med.* 310:1353-1356, 1984.
2. BREITSCHWERT E.B., WOODY B.J., ZERBE C.A., DE BUYSSCHER E.V., BARTA O. Monoclonal gammopathy associated with naturally occurring canine Ehrlichiosis. *J. Vet. Internal Medicine.* 1:1-2-9, 1987.
3. CAMPBELL K.L., LATIMER K.S. Polysystemic manifestations of plasma cell myeloma in the dog: A case report and review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 21, 1:59-65, 1985.
4. CENTER S.A., y SMITH J.E. Ocular lesions in a dog with serum hyperviscosity secondary to an IgA myeloma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 181:811-813, 1982.
5. COUTO C.G., RUEHL W., MUIR S. Plasma cell leukemia and monoclonal (IgG) gammopathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184, 1:90-92, 1984.
6. DEWHIRST M.W., STAMP G.L., y HURVITZ A.I. Idiopathic monoclonal (IgA) gammopathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 170:1313-1316, 1977.
7. ETTINGER S.J. (editor). *Textbook of Veterinary internal medicine*. Second edition, Pag. 2158-2185. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1983.
8. GRIEP P.R., y KYLE R.A. Clinical morphological and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma. *Blood*, 62:166-171, 1983.
9. HURVITZ A.I., KEHOE J.M., CAPRA J.D. et al. Bence-Jones proteinemia and proteinuria in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 159:1112-1116, 1971.
10. KENNARD J., y ZOLLA-PAZNER S. Origin and function of suppressor macrophages in multiple myeloma. *J. Immunol.* 124:268-273, 1980.
11. KYLE R.A. Long-term survival in multiple myeloma. *N. Eng. J. Med.* 308:314-316, 1983.

12. LIU S.K., DORFMAN H.D, HURVITZ A.I, et al. Primary and secondary bone tumors in the dog. *J. Small. Anim. Pract.* 18:313-326, 1977.
13. MACEWEN E.G, y HURVITZ A.I. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies. *Vet. Clin. North Am. (small animal practice)*, 71:119-131, 1977.
14. MACEWEN E.G, PATNAIK A.K, JOHNSON G.F, et al. Extra medullary plasmacytoma of the gastrointestinal tract in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184:1396-1398, 1984.
15. MATUS R.E, LEIFER C.E, GORDON B.R, et al. Plasmapheresis and chemotherapy of hyperviscosity syndrome associated with monoclonal gammopathy in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183:215-218, 1983.
16. MATUS R.E, LEIFER C.E. Immunoglobulin-producing tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*. Vol. 15, 4:741-753, 1985.
17. MATUS R.E, LEIFER C.E, MACEWEN G, HURVITZ A.I. Pro-nostic factors for multiple myeloma in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 188, 11:1288-1291, 1986.
18. MILLER C, FISH M.B, y DANIELSKI T.F. IgA multiple myeloma in the dog. A case report. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 18:53-56, 1982.
19. MUNDY G.R, RAISZ L.G, COOPER R.A, et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New Engl. J. Med.*, 291: 1041-1046, 1974.
20. ORR C.M, HIGGINSON J., BAKER J.R, et al. Plasma cell myeloma with IgG paraproteinemia in a bitch. *J. Small Anim. Pract.*, 22:31-37, 1981.
21. PERKINS H.A, MACKENZIE M.R, y FUDEMBERG H.H. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood*, 35:695-707, 1970.
22. SCHALM O.W., JAIN N.C., CARROLL E.J. *Veterinary Hematology* (3rd edition) pag. 107-108, 309-323 y 602-621, Lea and Febiger. Philadelphia 1975.
23. SHEPPARD V.J., DODDS-LAFFIN R.J. Gamma-A myeloma in a dog with defective hemostasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 160:1121-1127, 1972.
24. SHULL R.M, OSBORNE C.A., BARRETT R.E et al. Serum hyperviscosity syndrome associated with IgA multiple myeloma in two dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 14:58-70, 1977.
25. TIZARD I. *An Introduction to Veterinary Immunology* (second edition). Pag. 38-92 y 339-342 W.B. Saunders Company. Philadelphia 1982.
26. TROY G.C, VULGAMOTT J.C, TURNWALD G.H. Canine Ehrlichiosis: A retrospective study of 30 naturally occurring cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 16:181-187, 1980.
27. VAN BREE H., POLLET L., COUSEMENT W., et al. Cervical cord compression as a neurologic complication in an IgA multiple myeloma in a dog. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.*, 19:317-323, 1983.