

Sección
patrocinada por

Caso clínico de **MEDICINA INTERNA**

M. Suárez, D. Barreiro, L. Espino, G. Santamarina

Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias. Hospital Universitario Rof Codina.
Facultad de Veterinaria. Universidad de Santiago de Compostela.

Historia clínica

Un perro macho no castrado de 17 años de edad, de raza Pastor Vasco, acude a la consulta para evaluación de polidipsia (PD) y poliuria (PU) de dos meses de duración. El paciente muestra como única sintomatología obsesión por el consumo de agua y pérdidas urinarias. Su propietario relata pérdida de peso progresiva pese a un consumo normal de alimento. El examen físico mostró un paciente alerta, con disminución de la actividad y pobre condición corporal (CC 1.5/5). Los hallazgos más destacables fueron la auscultación de un soplo sistólico de intensidad 3/6 sobre ápex izquierdo, esclerosis de cristalino, presencia de un pequeño nódulo en testículo derecho y respuesta álgida en la zona espinal lumbar con leve déficit de propiocepción en la extremidad posterior izquierda. El resto de la exploración física no mostró ninguna anormalidad.

Se realizó en el propio centro un hemograma que reveló leucopenia (3,45 K/ μ l; valores de referencia 5.50-16.90 K/ μ l), la bioquímica sérica mostró elevación del BUN (56 mg/dl; valores de referencia 7-27 mg/dl) y la creatinina (2.9 mg/dl; valores de referencia 0.5-1.8 mg/dl), hipercalcemia (>16 g/dl; valores de referencia 7.9-12 g/dl) e hiperglobulinemia (6,9 g/dl; valores de referencia 2.5-4.5 g/dl). Los electrolitos se presentaron dentro del rango de normalidad. En el urianálisis destacó una baja densidad urinaria (1.012) y presencia de proteínas (1+) detectadas mediante tira.

En base a la historia clínica, examen físico y resultados de la analítica sanguínea, ¿cuáles serían los diagnósticos diferenciales más probables?

La presencia de hipercalcemia junto con hiperglobulinemia coloca al mieloma múltiple como primer diferencial a considerar y en este sentido se deberían orientar las pruebas complementarias adicionales.

Se tendrán en consideración también otras causas de hipercalcemia, como son otras neoplasias (principalmente linfoma y adenocarcinoma del saco anal), el propio fallo renal, un hiperparatiroidismo primario y, con menos probabilidad, una enfermedad de Addi-

son, procesos inflamatorios de tipo granulomatoso e intoxicación por vitamina D. En líneas generales se puede decir que en perros la hipercalcemia está asociada en más de un 50% de los casos a neoplasias y estas deben ser siempre investigadas en primer lugar.¹

La hiperglobulinemia, por su parte, requiere un estudio electroforético para determinar su patrón monoclonal (generalmente causada por tumores linfoproliferativos o infecciones crónicas como leishmaniosis, erhlichiosis o dirofilariosis) o policlonal (característica de procesos infecciosos o inflamatorios crónicos).

En base a los diagnósticos diferenciales, ¿qué pruebas complementarias realizarías para llegar al diagnóstico?

Teniendo en cuenta los resultados, ¿cómo manejarías el caso?

* Contacto: maruska.suarez@vsc.es



En base a los diagnósticos diferenciales, ¿qué pruebas complementarias realizarías para llegar al diagnóstico?

Teniendo en cuenta que el diagnóstico de mieloma múltiple requiere del cumplimiento de ciertos criterios (gammapatía monoclonal, lesiones líticas sin bordes escleróticos a nivel óseo, presencia de citología medular compatible y/o presencia de proteínas ligeras en orina) se hace necesario ponerlas en evidencia. Por ello, sería recomendable la realización de radiografías de columna vertebral y esqueleto apendicular, electroforesis de sangre y orina y citología medular.

Puesto que el diferencial contempla otras posibilidades, un estudio de imagen detallado de la cavidad torácica y abdominal en busca de linfadenopatías o masas que puedan sugerir neoplasias, junto con un panel paratiroideo (PTH, PTHrP, 25-Vit D) serían también pruebas a tener en consideración como una segunda línea de investigación.

Aunque, teóricamente, ante un paciente con hipercalcemia el primer paso consiste en determinar si depende o no de la glándula paratiroides (valores de PTH elevados o por encima del segundo tercio del rango de referencia en el caso de hiperparatiroidismo primario, mientras que valores indetectables o en el rango bajo en caso de hipercalcemia no PTH dependiente), no es fácil disponer de laboratorios que rutinariamente determinen estos parámetros con fiabilidad. Por ello, si la historia clínica (raza, hipofosfatemia, urolitos de calcio) sugiere posible hiperparatiroidismo, se puede recurrir a la ecografía de la región cervical: glándulas paratiroides superiores a 4 mm de longitud se consideran adenomas y glándulas entre 2-4 mm están en el límite de la normalidad y puede sugerir hiperplasia.¹ Estos son datos generales y no se puede descartar totalmente una hipercalcemia dependiente de la paratiroides por la ausencia de agrandamiento en la misma; en caso de fuerte sospecha, se deberían hacer esfuerzos por obtener una medición de la PTH a la par que el calcio ionizado.

En este caso, se procedió a la realización de una electroforesis y un aspirado de médula ósea en costilla. La electroforesis (Fig. 1) mostró un pico monoclonal en la región gamma (64,11% de las proteínas totales) y el aspirado medular (Fig. 2), aunque de baja calidad, mostraba predominio de células con núcleo redondo en posición excéntrica y con citoplasma intensamente basófilo (células plasmáticas).

A la vista de estos resultados se realizó un estudio radiográfico de la columna vertebral (Figs. 3 A y B) y del esqueleto apendicular, apreciándose focos de osteólisis multifocales generalizados en todas las vértebras cervicales y lumbares, fácilmente visibles a nivel del pedículo vertebral y apófisis espinosas. En algunas vértebras es posible identificar la imagen lítica en patrón de sacabocados de tamaño variable sin borde esclerótico periférico.

El aspecto radiográfico de las lesiones descritas sugiere la presencia de una lesión agresiva, sin reacción perióstica activa y con distribución poliostótica generalizada (afectación de varios huesos). Estos hallazgos colocan

al mieloma como primer diferencial; no obstante, otras neoplasias óseas primarias de origen hemolinfático o vascular (sarcoma histiocítico diseminado, hemangiosarcoma o linfoma) o tumores metastáticos (carcinomas) podrían generar una imagen semejante, aunque sin un patrón de distribución tan generalizado.

Los hallazgos laboratoriales, en conjunción con la historia clínica y las alteraciones radiográficas observadas, fueron altamente sugerentes de mieloma.

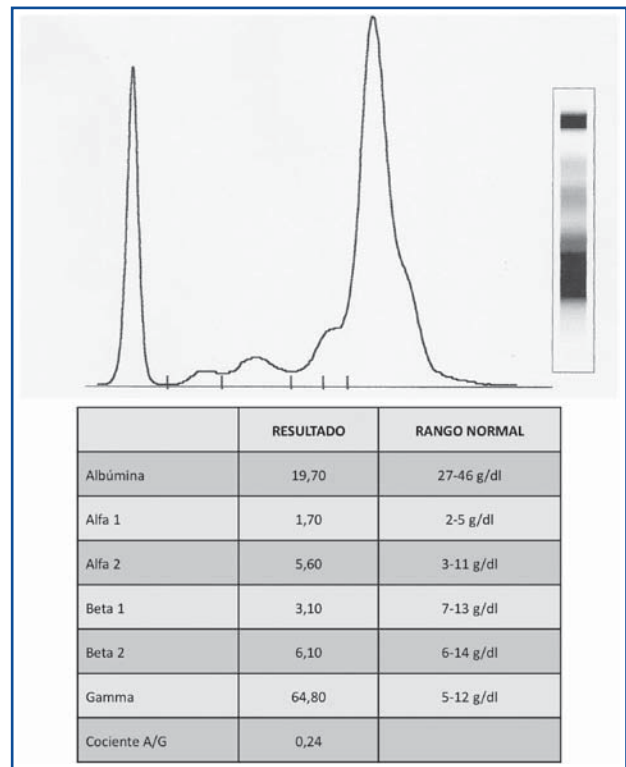


Figura 1. Electroforesis con pico monoclonal en la región gamma. Esta proteína anormal que se muestra en la electroforesis se denomina de forma genérica inmunoglobulina monoclonal, proteína M o paraproteína. En nuestro caso no se realizó inmuno-electroforesis para determinar el tipo exacto de inmunoglobulina presente.

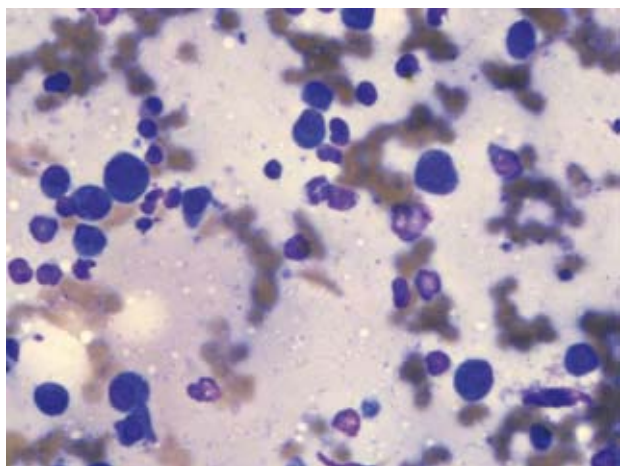


Figura 2. Aspirado medular. Se observa predominio de células con núcleo redondo en posición excéntrica y con citoplasma intensamente basófilo (células plasmáticas) Diff-Quick 100x.



Teniendo en cuenta los resultados, ¿cómo manejarías el caso?

Dos son los aspectos fundamentales a tratar en este paciente y que se encuentran en estrecha relación; por un lado, la hipercalcemia y fallo renal; y por otro, la causa subyacente de ambos, que es el mieloma. La eliminación de la causa subyacente se considera el tratamiento definitivo, pero esto no siempre es posible de forma inmediata.

El tratamiento sintomático de la hipercalcemia se basa en favorecer la excreción urinaria de calcio y evitar la resorción ósea. Para ello se indica como primera línea fluidoterapia y, una vez hidratado el paciente, administración de furosemida. En aquellos pacientes refractarios a este tratamiento puede administrarse corticosteroides, que serán útiles transitoriamente en pacientes con trastornos linfoproliferativos o hipoadrenocorticismo. Una tercera línea de actuación sería el uso de un bifosfonato como el

pamidronato disódico, a razón de 1-2 mg/kg IV en perfusión lenta cada tres a cuatro semanas. Este fármaco sería de utilidad en caso de hipercalcemia idiopática, en pacientes con tumores no tratables o como protocolo de estabilización previo a cirugía.^{1,2}

En nuestro caso el paciente fue hospitalizado 48 horas, durante las cuales se administró por vía endovenosa una solución de ClNa al 0.9%. Una vez hidratado se consideró oportuno añadir furosemida a dosis de 2 mg/kg IV cada 12 horas para favorecer la diuresis de calcio y reducir una posible sobrecarga de volumen.

Para el manejo del mieloma se recomendó tratamiento oral con melfalan y prednisona, pero los propietarios no accedieron y optaron por un manejo conservador con esteroides (prednisona 1 mg/kg dos veces al día y reducción gradual), furosemida (2 mg/kg una vez al día) y analgesia (tramadol 2 mg/kg dos veces al día).

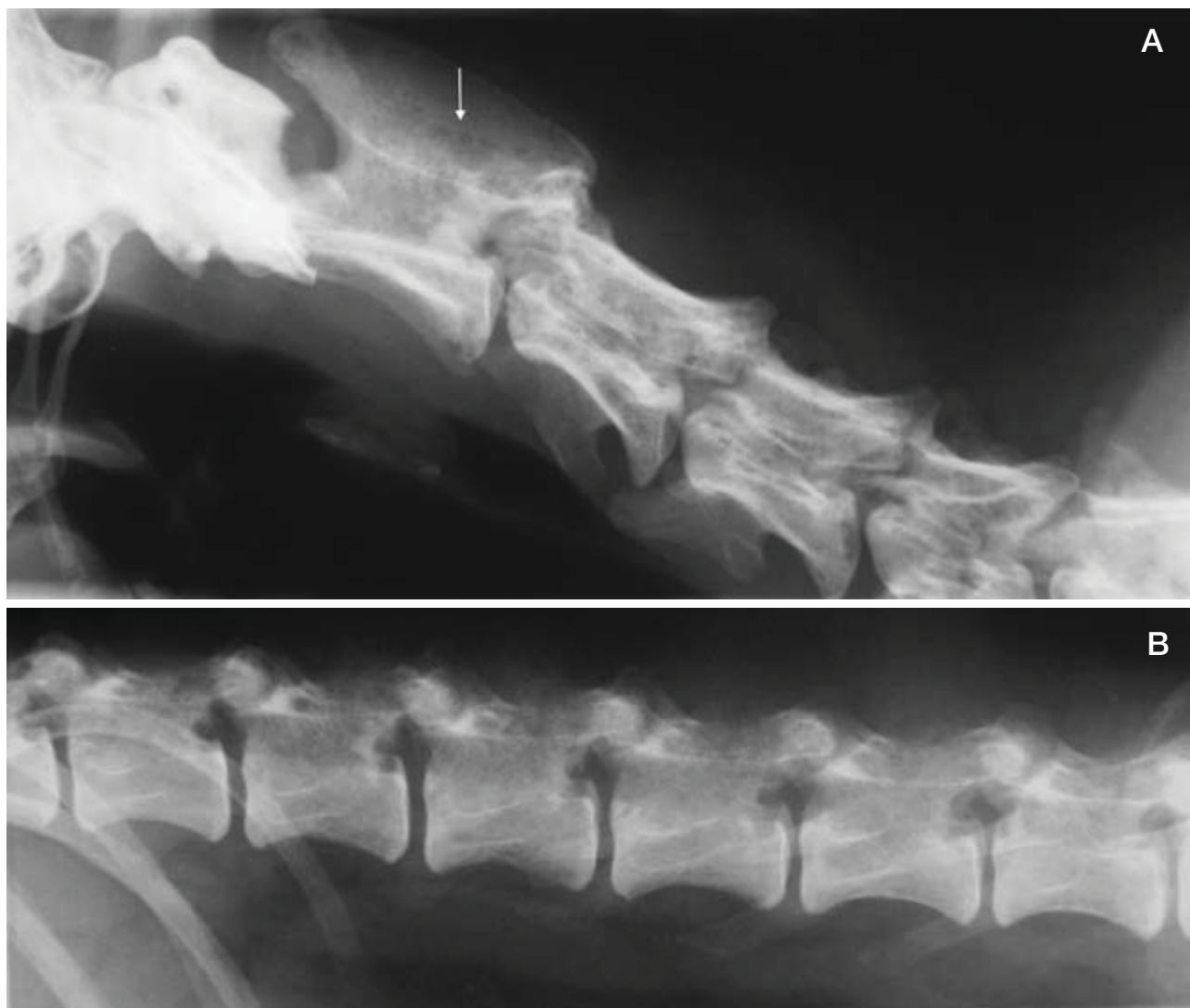


Figura 3. Radiografía en proyección lateral derecha de la columna cervical (A) y lumbar (B) en la que se observa una disminución de la opacidad ósea debido a la presencia de focos de osteólisis multifocales generalizados en todas las vértebras, aunque más destacados a nivel pedículo vertebral y apófisis espinosos. A nivel de la apófisis espinosa del axis (flecha) se observa una imagen en sacabocados, caracterizada por la presencia de múltiples lesiones líticas redondeadas y sin bordes escleróticos en su contorno.



Tres meses más tarde fue eutanasiado en una clínica cercana a su domicilio debido a una debilidad generalizada y síncope. El paciente disfrutó en todo momento, en opinión de los propietarios, de buena calidad de vida, y la única sintomatología que presentó hasta el momento del fallecimiento fue la PU/PD y un progresivo adelgazamiento.

Discusión

Este paciente presentaba valores de creatinina compatibles con fallo renal que podrían haber justificado la PU/PD en base a un diagnóstico de enfermedad renal crónica, pero la identificación de niveles anormales de calcio junto con la elevación de globulinas fue un elemento importante dentro del proceso diagnóstico.² Un porcentaje importante de pacientes con mieloma múltiple muestra fallo renal en el momento de presentación o durante la evolución de la enfermedad.^{3,4} La lesión renal suele ser secundaria a una tubulopatía mielomatosa causada por una eliminación excesiva de proteínas de Bence-Jones junto con la hipercalcemia. La hipercalcemia, a su vez, es debida a la producción de factores activadores de los osteoclastos por las células neoplásicas.^{2,4}

El mieloma múltiple es una hemopatía maligna de los linfocitos B que consiste en una proliferación monoclonal de células plasmáticas que invade la médula ósea hematopoyética que se manifiesta por:^{3,4}

- Aparición de un incremento en las globulinas, provocando lo que denominamos a nivel electroforético gammapatía monoclonal.
- Aumento de la reabsorción osteoclástica que causa las manifestaciones óseas de la enfermedad y la hipercalcemia.
- Inhibición de la actividad de los osteoblastos.

La causa de mieloma múltiple es desconocida. Afecta a animales de edad avanzada y no parece existir ningún tipo de predilección racial ni sexual.^{3,4}

Los síntomas sistémicos de la enfermedad están relacionados con los efectos de las proteínas secretadas y con la

disfunción de la médula ósea por la proliferación de células plasmáticas. Los síntomas pueden ser muy inespecíficos e incluyen depresión, tendencia a las infecciones, tendencia a los cuadros hemorrágicos, dolor óseo, paresia y/o PU/PD. Las anomalías patológicas asociadas a este proceso incluyen lisis ósea u osteoporosis difusa, fracturas óseas espontáneas, citopenias (anemia 67%, trombocitopenia 33%, leucopenia 25%), coagulopatías, síndrome de hiperviscosidad, hipoalbuminemia, hipercalcemia, fallo renal y fallo cardíaco.^{3,5}

El diagnóstico de mieloma en perros requiere que se identifiquen al menos dos de los siguientes criterios:^{3,4} gammapatía monoclonal, existencia de lesiones osteolíticas a nivel radiográfico (fundamentalmente en aquellos huesos o regiones con más actividad hematopoyética), existencia de >5% de células neoplásicas o >10-20% de células plasmáticas normales en la médula ósea y/o presencia de proteínas ligeras en orina.

El tratamiento del mieloma múltiple contempla dos aspectos fundamentales: la administración de quimioterapia para detener el crecimiento tumoral o provocar la total remisión, y el tratamiento de las complicaciones que el tumor ha ocasionado, que suelen ser la causa de la mayor parte de los fallecimientos.^{2,3}

El fármaco de elección para el manejo del mieloma múltiple es el melfalan (0,1 mg/kg/24h PO durante 10 días y posteriormente 0.05 mg/kg/24h hasta remisión o aparición de mielosupresión rpeligrosa), que se suele combinar con prednisona y con profilaxis antibiótica por el elevado riesgo de infección en estos pacientes. Se describe una tasa de remisión completa (concentraciones de globulinas normales o inmunoglobulina monoclonal indetectable) próxima al 43% y porcentajes de remisión parcial (reducción de tan sólo el 50% de la concentración de proteínas) de aproximadamente el 50%. La supervivencia media de los pacientes manejados con este protocolo puede superar el año y el principal factor pronóstico negativo es el fallo renal, la hipercalcemia y las infecciones secundarias.^{3,5}

Fuente de financiación: Esta investigación no se realizó con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brito Galvao JF, Chew D, Schenck, P. Hipercalcemia: diagnóstico y tratamiento en el perro y el gato. *Vet Focus* 2011; 21: 27-34.
2. Lucas P, Lacoste H, Lorimier LP, Fan T. Treating paraneoplastic hypercalcemia in dogs and cats. *Vet Medicine* 2007; 102: 314-331.
3. Sternberg R, Wypij J, Barger AM. An overview of multiple myeloma in dogs and cats. *Vet Medicine* 2009; 104: 468-476.
4. Vail DM. Plasma cell neoplasms. En: Withrow, SJ, Vail, DM, eds. *Withrow and MacEwen's. Small animal clinical oncology*. 4th ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2007; 769-779.
5. Font A, Durall, I, Closa JM, Mascort J. Tumores productores de inmunoglobulinas. Mieloma múltiple IgA en el perro. *Revista Avena* 1987; 7: 153-162.