

Mieloma múltiplo em felino

Multiple Myeloma in a Feline

Taina dos Santos Alberti, Fabiano da Rosa Venancio, Rosimeri Zamboni, Haide Valeska Scheid, Carolina Buss Bruner, Margarida Buss Raffi & Eliza Simone Viégas Sallis

ABSTRACT

Background: Multiple myelomas (MM) are malignant neoplasms originating in the bone marrow plasmacytes, and are characterized by the presence of persistent hyperglobulinemia. Although they are rarely found in domestic animals, the canine species is most affected. In felines, they represent less than 1% of hematopoietic neoplasms, and mainly occur in older animals aged 10-12 years. The aim of the present study was to report a case of multiple myeloma, with extramedullary plasmacytosis in a feline.

Case: A 3-year-old feline, female, mixed breed, with a history of apathy, anorexia, halitosis, and vomiting was referred to the Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) at the Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Oral examination revealed a cyanotic oral mucosa and ulcerative lesions on the gingiva. The necropsy showed generalized lymphadenomegaly, splenomegaly, and hemorrhagic diathesis. Organ fragments were collected and fixed in 10% buffered formalin. After 48 h, the samples were cleaved, embedded in paraffin, and stained using the routine hematoxylin and eosin technique. Selected sections were subjected to immunohistochemistry (IHC) using the streptavidin-biotin method. The CD79a, CD138, CD3, and MUM1 antibodies were used. Histopathological evaluation of the bone marrow revealed hypercellularity with predominant round pleomorphic cells (90%), which presented an eccentric basophilic nucleus and abundant eosinophilic cytoplasm. The same neoplastic cells infiltrated the gingival mucosa, lymph nodes, spleen, liver, kidneys, heart, lungs, and brain. The IHC showed positive immunostaining for MUM1 and CD138 antibodies.

Discussion: The diagnosis of MM in the present study was based on histopathology and by IHC. According to the literature, the presence of neoplastic plasmacytes in the bone marrow (>20%), osteolytic lesions, monoclonal gammopathy, and Bence-Jones proteinuria should be investigated in suspected MM cases. The presence of two or more of these characteristics is necessary for confirmed diagnosis. However, studies show that only 50% of felines with MM have two or more of these characteristics, with cell morphology and neoplastic infiltration in other organs being important parameters for the definitive diagnosis of MM in them. For MM diagnosis by IHC, CD79a, CD138, and MUM1 can be used. In this report, there was positive immunostaining for MUM1 and CD138, which allowed the exclusion of other neoplasms of hematopoietic origins. The origin of MM is unknown, but chronic immune stimulation is believed to be involved in humans. In felines, although infection by the feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia (FeLV) is commonly associated with the occurrence of lymphomas, the same is not described for MM. This was corroborated in the present study, since the animal in this report tested negative for FIV and FeLV. In cats, MM has no apparent predilection for race or sex, and mainly affects older animals (average age, 10 years). Although MM is rare, it has been described not only in this case, but also in young cats. The infiltration of neoplastic plasmacytes in the extramedullary tissues (extramedullary plasmacytosis) is observed more frequently in felines than in canines, and mainly occurs in the lymph nodes, spleen, and liver. In this case, there was disseminated extramedullary plasmacytosis involving multiple organs, such as the brain, lungs, heart, and kidneys. Persistent hyperglobulinemia is the main clinical manifestation of MM observed in 87.7% of cats with this neoplasm. However, this variation can also be observed in other pathologies, such as chronic lymphocytic leukemia, B cell lymphoma, primary macroglobulinemia, and chronic infections (e.g., ehrlichiosis, leishmaniasis, and heartworm disease). Hence, MM should always be considered as differential diagnosis when diagnosing the aforementioned diseases.

Keywords: hyperglobulinemia, hematopoietic neoplasia, immunohistochemistry, bone marrow.

Descritores: hiperglobulinemia, neoplasia hematopoiética, imunohistoquímica, medula óssea.

DOI: 10.22456/1679-9216.106859

Received: 28 August 2020

Accepted: 18 November 2020

Published: 15 December 2020

Departamento de Patologia Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: T.S. Alberti [taina_alberti@yahoo.com] & R. Zamboni [rosi_zamboni@yahoo.com.br]. Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), Faculdade de Veterinária - UFPEL. Campus Universitário s/n. CEP 96010-900 Capão do Leão, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Mielomas múltiplos (MM) são neoplasias malignas, com origem em células linfóides da medula óssea (plasmócitos), caracterizados pela produção excessiva de imunoglobulinas monoclonais [1,7]. Em animais domésticos são tumores pouco frequentes, sendo a espécie canina a mais afetada [1,4,9]. Em felinos, os MM correspondem a menos de 1% das neoplasias hematopoiéticas e não apresentam relação com a infecção pelos vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV). Ocorrem principalmente em gatos idosos, com idade entre 10 e 12 anos [2,3,5].

Os MM se desenvolvem de forma insidiosa, com manifestação clínica inespecífica, sendo letargia, depressão, anorexia, perda de peso e vômito os sinais clínicos mais frequentes [2,5]. Disfunções orgânicas como osteopatias, pancitopenia, aumento da viscosidade sanguínea, hipercalemia e doença renal são quadros secundários

frequentemente observados em decorrência da infiltração das células neoplásicas e da hiperglobulinemia [1].

O objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de mieloma múltiplo, com plasmocitose extramedular em um felino de três anos de idade encaminhado ao Laboratório Regional de Diagnóstico, da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas.

CASO

Foi encaminhado para necropsia ao Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), da Faculdade de Veterinária, da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) cadáver de um felino, fêmea, sem raça definida, de 3 anos de idade, com histórico de apatia, anorexia, halitose e vômito. Segundo o médico veterinário responsável o animal era FIV e FELV negativo.

No exame externo, o animal apresentava mucosas cianóticas e lesões ulcerativas na gengiva. Na necropsia, observou-se linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e hemorragias petequiais e equimoses

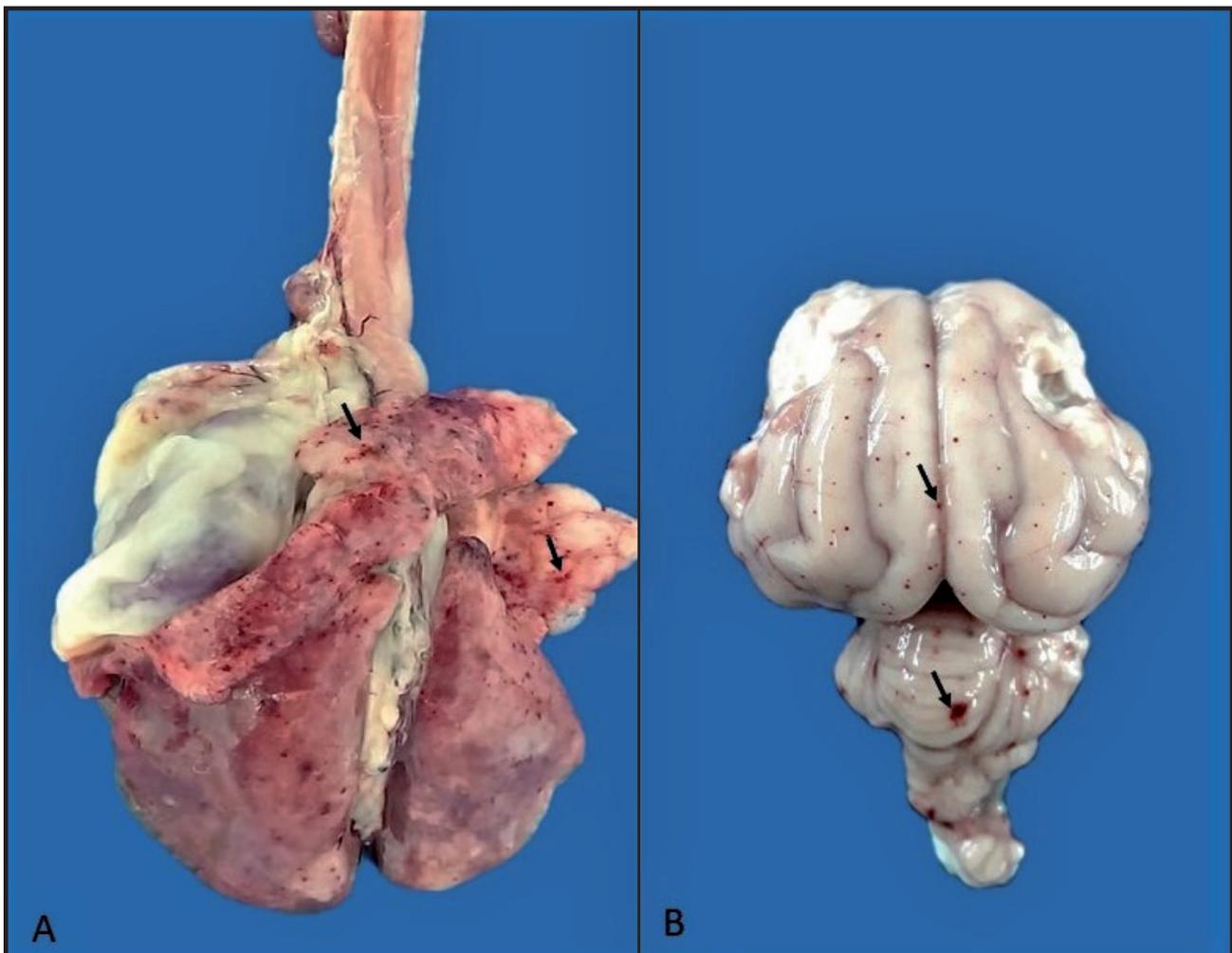


Figura 1. Felino com MM demonstrando quadro de diátese hemorrágica. Petéquias e equimoses na superfície pleural do pulmão (A) e no encéfalo (B) [setas].

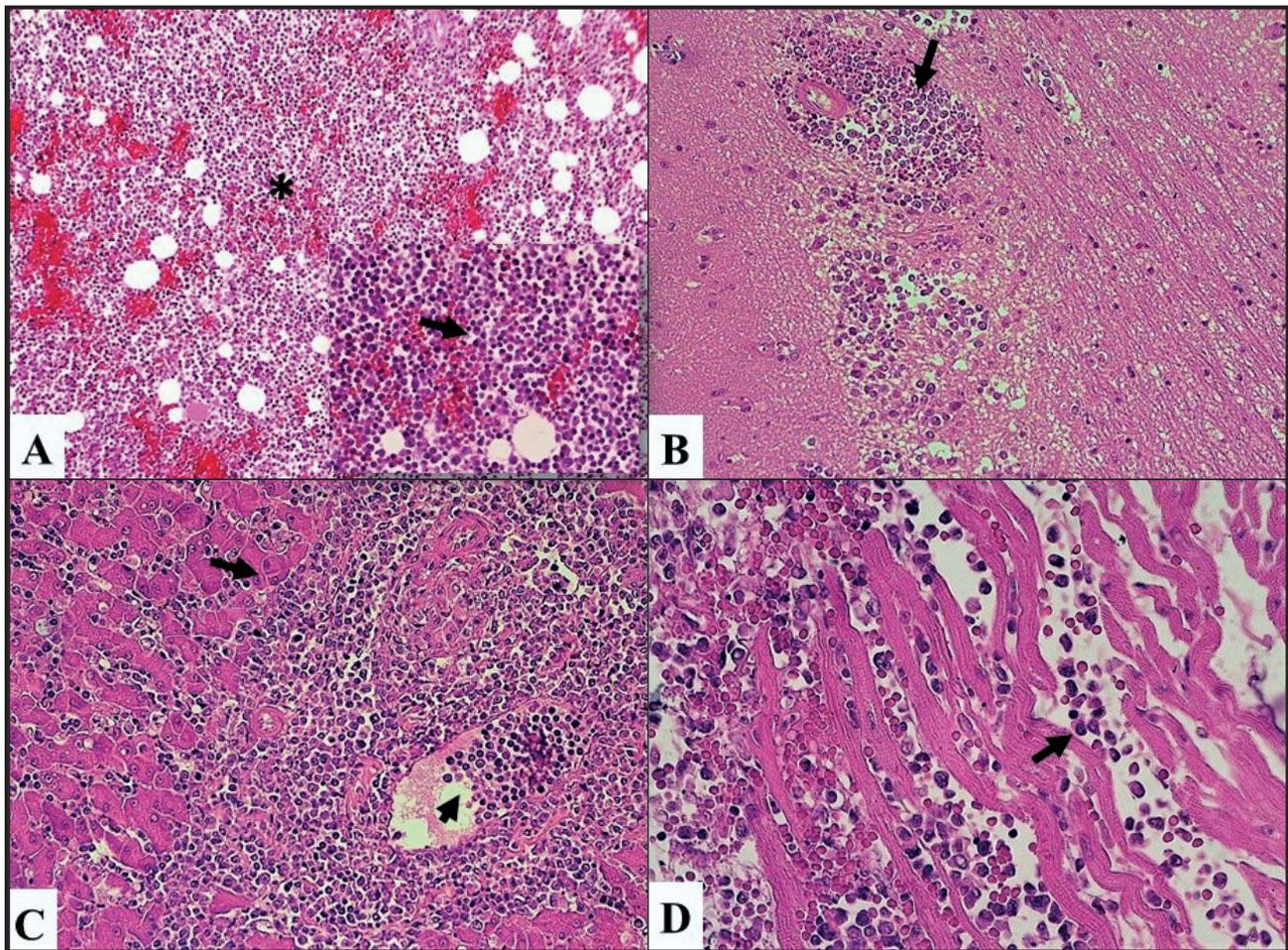


Figura 2. Mieloma múltiplo com plasmocitose extramedular em felino. A- Medula óssea apresentando hiper celularidade (*), com predomínio de células redondas, núcleo hiper cromático excêntrico e citoplasma eosinofílico (inset) [HE; obj.20x]. B- Encéfalo com presença de células neoplásicas, correspondente a metástase de MM (seta) [HE; obj.20x]. C- Fígado com infiltração de células neoplásicas no parênquima (seta) e no interior da veia centro-lobular (cabeça de seta) [HE; obj.20x]. D- Coração com presença de plasmócitos neoplásicos em meio aos cardiomiócitos (seta) [HE; obj.40x].

na superfície pleural, no pericárdio e no encéfalo (Figura 1A e B). Fragmentos dos órgãos das cavidades abdominal e torácica, encéfalo e medula óssea foram coletados e fixados em formalina tamponada 10%. Após 48 h, as amostras de tecido foram clivadas, incluídas em parafina, cortadas em secções de 3 µm de espessura e coradas pela técnica de rotina Hematoxilina e Eosina (HE)¹.

Cortes selecionados da medula óssea e linfonodos foram colhidos em lâminas positivadas e submetidos à técnica de imunohistoquímica (IHQ), pelo método streptavidina-biotina. Os anticorpos primários utilizados foram o CD79a (Clone HM47/A9)², CD3 (Clone 4C7)², CD138 (Clone B-A38)² e MUM 1 (Clone BC5)², todos na diluição de 1:100. Para a visualização das imunomarcações foi utilizado como cromógeno o 3-3' diaminabenzidina (DAB)³. As secções foram contracoradas com Hematoxilina de Harris⁴. Como controle negativo, de cada caso, utilizou-se uma seção de tecido analisado, incubado apenas com o diluente do anticorpo, PhosphateBuffered Saline (PBS)².

No exame histopatológico da medula óssea observou-se uma hiper celularidade, composta por células redondas pleomórficas, com núcleo hiper cromático, arredondado e excêntrico e abundante citoplasma eosinofílico. Havia 2 a 3 figuras de mitose por campo de maior aumento (40x). Este padrão celular correspondia a 90% da população de células presentes na medula. Células neoplásicas foram observadas, também, no interior de vasos linfáticos e infiltrando a mucosa gengival, linfonodos, baço, fígado, rins, pulmão, coração e encéfalo (Figura 2A, B, C e D). Na técnica de IHQ houve imunomarcação das células neoplásicas para MUM1 e CD138. Nas secções incubadas com os anticorpos CD79a e CD3 não houve imunomarcações (Figura 3A, B, C e D).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de MM no presente caso foi baseado nos achados histopatológicos e confirmado pela IHQ. Segundo a literatura, para estabelecer

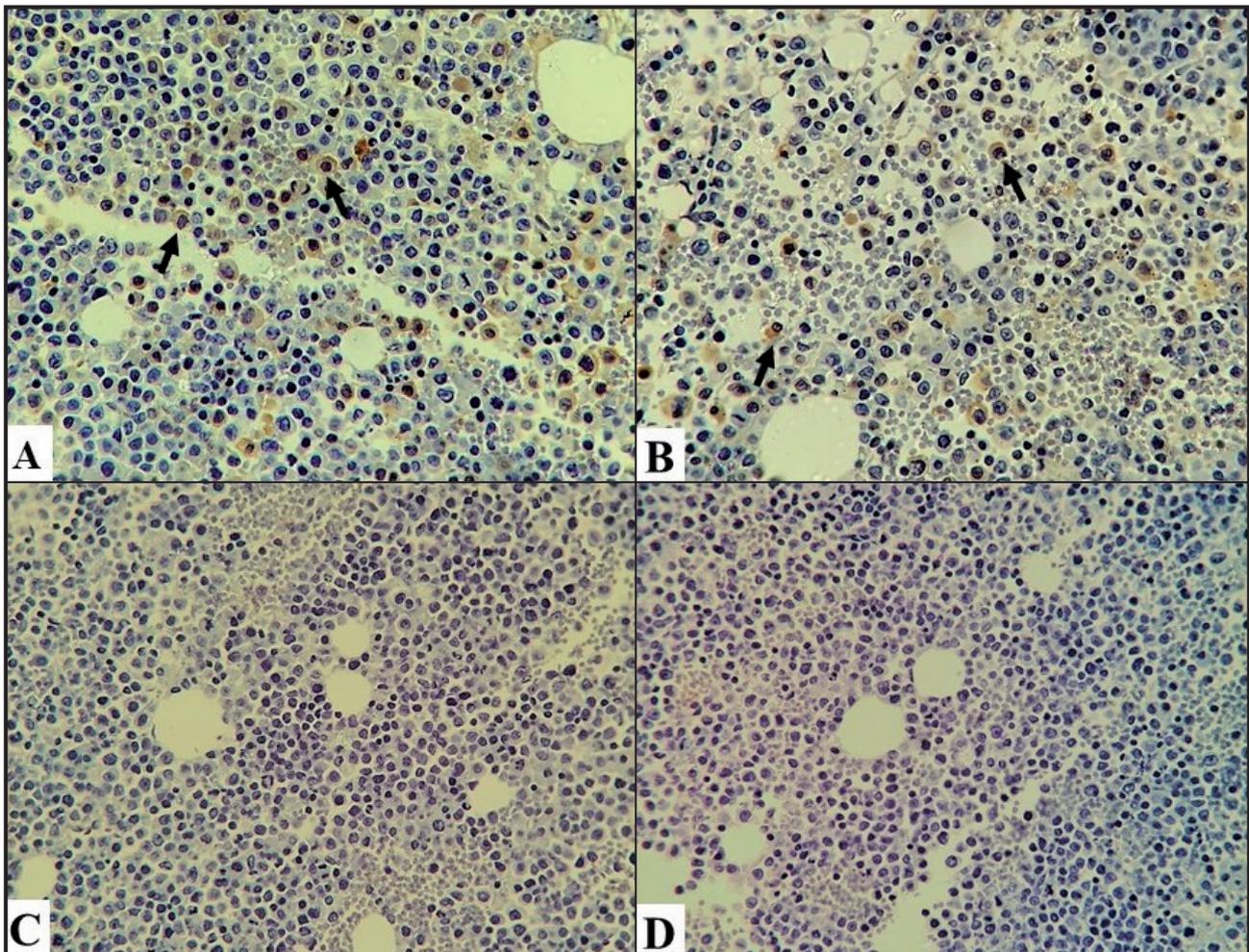


Figura 3. Imunohistoquímica da medula óssea do felino com MM. A- Imunomarcagem positiva das células neoplásicas para MUM1 (setas) [Obj.40x]. B - Imunomarcagem das células tumorais para CD138 [Obj.40x]. C- Ausência de imunomarcagem para CD79a [Obj. 20x]. D- IHQ negativa para CD3 [Obj.20x].

o diagnóstico de MM deve haver mais de 20% de plasmócitos neoplásicos na medula óssea, lesões osteolíticas, gamopatia monoclonal e proteinúria de Bence-Jones, sendo necessária a presença de duas ou mais destas características [3,9]. Entretanto, Patel *et al.* [5] descrevem que apenas 50% dos felinos apresentam duas ou mais dessas características, sendo a morfologia das células neoplásicas e o acometimento de outros órgãos parâmetros fundamentais para o diagnóstico definitivo de MM nesta espécie [5]. No presente caso as alterações clínicas não foram avaliadas devido a manifestação inespecífica e evolução rápida do quadro clínico para a morte, sendo o exame histopatológico e IHQ determinantes para o diagnóstico do neoplasma.

Em animais a IHQ é pouco utilizada nos casos de MM, porém esta técnica pode auxiliar na confirmação do diagnóstico, principalmente quando as células são anaplásicas [9]. Nesses casos a IHQ pode ser realizada através da utilização dos anticorpos CD79a, CD138 e MUM1, sendo o CD79a expresso

em 80% das neoplasias de plasmócitos e o MUM1 em 90% dos casos de MM. Os anticorpos CD20, CD38 e CD3, utilizados na rotina diagnóstica de linfomas, não expressam imunomarcagem positiva para MM [6,9]. No presente caso houve imunomarcagem positiva para MUM1 e CD138 o que permitiu descartar outras origens hematopoiética das células neoplásicas.

Nas diferentes espécies a origem do MM é desconhecida, porém em humanos acredita-se que a estimulação imunológica crônica esteja envolvida, como nos casos de infecção das células dendríticas por herpesvírus 8, as quais secretam altos níveis de interleucina 6, o que resulta em diferenciação de plasmócitos e possivelmente transformação maligna destas células [4,9]. Em felinos a ocorrência de linfomas está relacionado com a infecção por FIV e FeLV, porém, nos casos de MM não há associação com estes vírus [3,9]. No caso relatado o animal era FIV e FeLV negativo, reforçando a ausência de relação na ocorrência deste neoplasma com essas infecções virais.

Nos felinos o MM não apresenta predileção aparente por raça ou sexo e ocorre principalmente em animais idosos, com 10 a 12 anos de idade [3]. Apesar de pouco frequente, também, há relatos desse tipo de neoplasma em animais jovens [2], assim como no presente caso, devendo a ocorrência do MM ser considerada em qualquer faixa etária.

A plasmocitose extramedular, caracterizada pelo infiltrado de células neoplásicas do MM em tecidos extramedulares, é observada com maior frequência em felinos do que em caninos, ocorrendo principalmente nos linfonodos, baço e fígado [5,9]. No presente relato além de se observar plasmocitose extramedular nos órgãos descritos, verificou-se, também, no encéfalo, pulmão, coração e rins, nos quais não há descrição na literatura.

Nas diferentes espécies a manifestação clínica é inespecífica, sendo a hiperglobulinemia persistente o principal indicativo clínico de MM [5]. Em gatos a hiperglobulinemia é observada em 87,7% dos casos, porém outras patologias como leucemia linfocítica

crônica, linfoma de células B, macroglobulinemia primária ou infecções crônicas, como erliquiose, leishmaniose e dirofilariose também podem cursar com essa alteração clínica, devendo ser realizado o diagnóstico diferencial [5,8]. No caso descrito não havia diagnóstico presuntivo devido à ausência de exames complementares, sendo o diagnóstico estabelecido somente *post mortem*.

Embora o MM seja mais frequente em felinos idosos, pode ser observado em animais de qualquer idade e de forma disseminada.

MANUFACTURERS

¹Easyway Comercio e Servicos em Informática Ltda. São Bernardo do Campo, SP, Brazil.

²Biocare Medical LLC. Pacheco, CA, USA.

³Merck/Sigma Aldrich Co. Saint Louis, MO, USA

⁴Prograu - Produtos para Laboratórios Ltda. Recife, PE, 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 Abreu C.B., Nogueira R.B., Oliveira L.E.D., Paiva F.D., Lacrete Junior A.C.C. & Seixas J.N. 2016. Mieloma múltiplo em cão: relato de caso. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44: 146.
- 2 Appel S.L., Moens N.M.M., Abrams-Ogg A.C.G., Woods J.P., Nykamp S. & Bienzle D. 2008. Multiple myeloma with central nervous system involvement in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 233(5): 743-747.
- 3 Hanna F. 2005. Multiple myelomas in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 7: 275-287. DOI: 10.1016/j.jfms.2004.12.005
- 4 Munhoz T.D., Martins M.R., Pinto M.L., Dias V.S.V. & Dias W.O. 2016. Mieloma múltiplo num cão: relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. 38(3): 231-234.
- 5 Patel R.T., Caceres A., French A.F. & Mcmanus P.M. 2005. Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*. 34(4):341-352.
- 6 Ramos-Vara J.A., Miller M.A. & Valli V.E.O. 2007. Immunohistochemical Detection of Multiple Myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4 (MUM1/IRF-4) in Canine Plasmacytoma: Comparison with CD79a and CD20. *Veterinary Pathology*. 44: 875-884.
- 7 Salema C.L.Z. & Carvalho C. 2019. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. *Revista de Ciências da Saúde*. 4(1): 1-9.
- 8 Santos R.S., Luz C.C., Rocha V.M., Larangeira D.F. & Barrouin-Melo S.M. 2017. Mieloma múltiplo em cão com apresentação clínica atípica de paralisia facial bilateral: relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 69(5): 1225-1230. DOI: 10.1590/1678-4162-8182.
- 9 Valli V.E., Bienzle D. & Meuten D.J. 2017. Tumors of the Hemolymphatic System. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th. edn. Ames: Iowa State University Press, pp.203-321.