

UN CASO DI PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE NEL GATTO

STEFANO BO*, CARLO MASSERDOTTI**

*Libero Professionista, Torino - **Libero Professionista, Brescia

Riassunto

Gli autori riferiscono di un caso di plasmocitoma in un soggetto di specie felina, con caratteristiche clinico-patologiche peculiari. Il dosaggio e l'elettroforesi delle proteine sieriche e l'indagine citologica hanno permesso di diagnosticare questa rara condizione, successivamente confermata dall'esame istopatologico dei tessuti. Gli autori discutono inoltre i dati clinici e clinico-patologici del caso in questione comparandoli con quelli desunti dalla revisione della bibliografia.

Summary

The authors describe a case of plasmacytoma in a cat with peculiar clinico-pathologic characteristics. The serum protein and electrophoretic values and the cytological exam supported the diagnosis of this rare pathology of the cat. The diagnosis was confirmed by the histopathologic exam. The clinical, clinico-pathological data and a review of the literature are discussed.

SEGNALAMENTO

Gatto europeo femmina, sterilizzata, di 13 anni.

ANAMNESI

Il gatto era presentato alla visita clinica per debolezza e anoressia perduranti da 3-4 giorni e per la comparsa, negli ultimi 2 giorni, di barcollamento sul treno posteriore. Erano inoltre presenti polidipsia e poliuria (PD/PU) da alcuni giorni.

ESAME CLINICO

Alla visita l'animale era debole, dimagrito ed in stato di disidratazione (5%).

All'esame obiettivo generale si osservavano mucose subitteriche, frequenza cardiaca (Fc) di 180 bpm, frequenza respiratoria (Fr) di 42 apm, temperatura 38,9 °C; il fegato era aumentato di volume con margini arrotondati a sinistra. Rumori respiratori nella norma. L'esame oftalmico evidenziava una lesione pigmentata localizzata all'iride

dell'occhio sinistro. La lesione risultava essere presente da almeno 6 anni. Il fondo dell'occhio presentava vasi irregolari, tortuosi e dilatati.

QUADRO RIASSUNTIVO DEI PROBLEMI

Disidratazione, epatomegalia, subittero, PU/PD, tortuosità vasi retinici, lesione iridea pigmentata.

ESAMI COLLATERALI

All'esame emocromocitometrico si rilevava lieve anemia normocitica normocromica non rigenerativa; il profilo biochimico evidenziava un leggero aumento delle transaminasi, della bilirubina totale e della creatinina. Era inoltre presente iperproteinemia con grave ipoalbuminemia (Tab. 1). Al quadro proteico elettroforetico (QPE) era rilevabile iper γ -globulinemia con la presenza di un picco monoclonale in corrispondenza dell'area di distribuzione delle IgG (Fig. 1). Il Test ELISA per FIV e FeLV ha fornito esito negativo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Plasmocitoma/mieloma, linfoma, FIP

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 15/9/2003 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 30/10/2003”.

Tabella 1
Profilo di laboratorio eseguito nel gatto

	Risultati	Reference range
Eritrociti/ μ l	4.52×10^6	$5.0-10.0 \times 10^6$
Leucociti/ μ l	5.2×10^3	$5-19 \times 10^3$
Neutrofili/ μ l	2900	2500-12000
Eosinofili/ μ l	358	0-1500
Linfociti/ μ l	1494	1500-7000
Monociti/ μ l	448	0-850
MCV (fL)	44	35-50
PCV %	0.21	0.25-0.45
Hb (g/dl)	6.8	8-15
Reticolociti %	0.6	<1
RDW %	14.5	<14
Creat. (mg/dl)	2.0	<1.6
BUN (mg/dl)	15	5-25
P (mg/dl)	3.9	1.7-7
K (mEq/l)	4.1	3.2-5.3
Na (mEq/l)	150	143-158
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	8.9	8-12
Prot. T. (g/dl)	17	5.5-7.8
A/G	0.07	0.5-1.4
Alb. (g/dl)	1.15	2.1-3.3
Glob. (g/dl)	14.7	2.6-4.5
AST (U/L)	89	Fino a 75
ALT (U/L)	97	Fino a 75
Bil. T. (mg/dl)	1.22	Fino 0.5
GGT (U/L)	4	Fino a 7
LDH (U/L)	358	Fino a 70
Glic. (mg/dl)	109	75-130

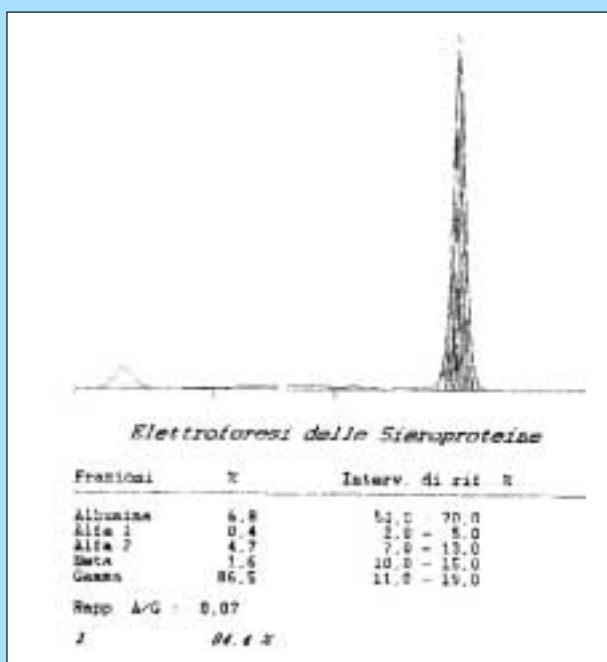


FIGURA 1 - Quadro proteico elettroforetico sierico del caso in esame.

ULTERIORI ACCERTAMENTI

Radiograficamente si evidenziava epatomegalia; non si rilevava alcuna alterazione evidente a carico dei tessuti molli e delle ossa.

All'esame ecografico si apprezzava intensa iperecogenicità del parenchima epatico, in assenza di lesioni nodulari. Gli altri organi interni risultavano nella norma.

Con animale in anestesia veniva eseguito un esame citologico per agoaspirato (FNA) ecoguidato del fegato e della lesione iridea (ago da 23 G) ed un prelievo di midollo ematopoietico eseguito con ago da biopsia midollare da 15G a livello della fossa trocanterica del collo del femore.

Esame citologico: I campioni citologici erano caratterizzati dall'esfoliazione di elementi rotondocellulari ad ampio citoplasma basofilo e nucleo a cromatina coartata. In sede perinucleare era evidente nella maggior parte degli elementi neoplastici un'ampia area acromatica, corrispondente verosimilmente ad un voluminoso apparato del Golgi; le cellule esfoliate manifestano frequenti binucleazioni con caratteristiche cariologiche sovrapponibili a quelle descritte (Figg. 2 e 3).

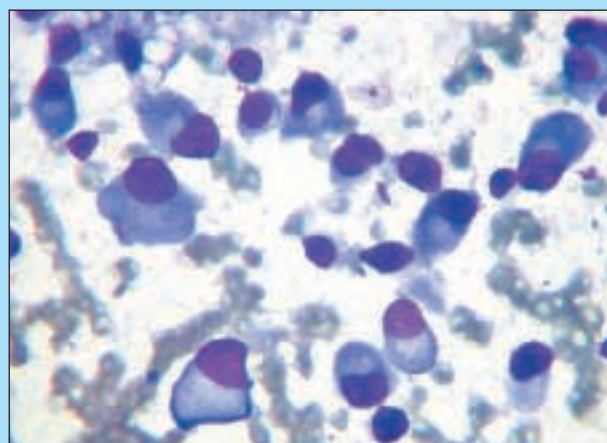


FIGURA 2 - FNA del fegato: elementi plasmocellulari ad ampio citoplasma intensamente basofilo dotato di evidente alone chiaro perinucleare e nucleo eccentrico rotondo moderatamente dismetrico a cromatina coartata (ingr. 40X, col. MGG).

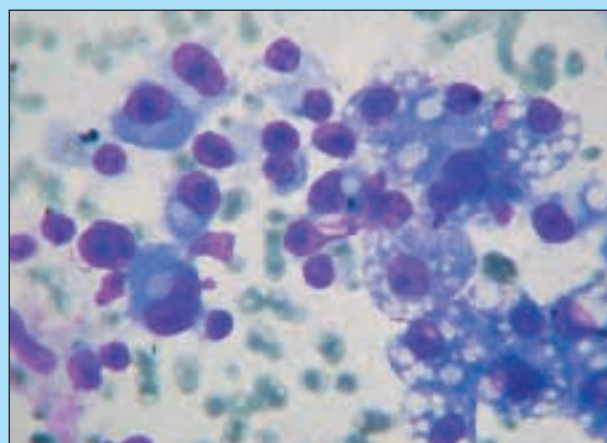


FIGURA 3 - FNA del fegato: accanto ad epatociti a citoplasma basofilo vacuolizzato, si osserva l'esfoliazione di numerosi elementi plasmocellulari (ingr. 40X, col. MGG).

Il quadro citologico risultava diagnostico di neoplasia a cellule rotonde, e suggestivo di plasmocitoma. Nell'ago aspirato dell'iride si osservavano melanociti con citoplasma infarcito di materiale melanico, privi di atipie citocariologiche.

Midollo ematopoietico; esame microscopico: il campione è risultato di buona qualità e adeguatamente cellulare, composto da piccole spicole midollari con abbondante componente eritrocitaria e scarso quantitativo di detrito cellulare. La componente ematopoietica era normocellulare con la proporzione attesa di megacariociti, la maggioranza dei quali di aspetto maturo. La maturazione della linea eritroide e granulocitaria era normale e completa ed il rapporto mieloideritroide (M/E) nella norma (1:1,5).

EVOLUZIONE CLINICA

L'animale per decisione dei proprietari era sottoposto ad eutanasia per scadimento progressivo delle condizioni cliniche pochi giorni dopo l'esecuzione dell'esame citologico. All'esame necroscopico si osservava un fegato nettamente aumentato di volume, con margini arrotondati, colore bruno-giallastro variegato ed irregolare. I reni figuravano nella norma, mentre i linfonodi mesenterici presentavano volume moderatamente aumentato.

ESAME ISTOLOGICO

Fegato: si evidenziavano estesi e gravi aspetti di degenerazione vacuolare epatocitaria di tipo glicogenosico, associati a stasi biliare intraepatocitaria. Il parenchima risultava diffusamente infiltrato e scompaginato nella sua architettura da una popolazione neoplastica di tipo rotondocellulare a citoplasma ampio, nucleo eccentrico, frequentemente doppio, recante cromatina zollata a "ruota di carro". I sinusoidi epatici, soprattutto in sede di proliferazione neoplastica, erano congesti e frequenti gli aspetti di microemorragia locale (Fig. 4).

rene: in sede corticale si osservavano strutture glomerulari interessate da ispessimento della capsula del Bowman e da grave glomerulite membranosa. Lo stroma periglomerulare, oltre ad essere coinvolto da imponenti aspetti di proliferazione linfocitaria, che a tratti assume carattere nodulare, manifestava la deposizione di abbondante materiale eosinofilo amorfo in sede extracellulare. Le cellule tubulari erano interessate da estesi fenomeni di degenerazione vacuolare, la membrana basale era ispessita, per effetto della deposizione del medesimo materiale amorfo eosinofilo, mentre il lume risultava frequentemente repleto da materiale eosinofilo di aspetto proteinaceo (Fig. 5).

Intestino: era presente una moderata proliferazione di tipo linfoplasmocellulare localizzata nello spessore della mucosa. La sottomucosa e gli strati muscolari erano esenti da alterazioni istologiche evidenti.

Milza: il parenchima splenico, fortemente congesto, era infiltrato da elementi rotondocellulari ad ampio citoplasma eosinofilo e nucleo a cromatina zollata "a ruota di carro", organizzati in aggregati lassi ed irregolari, che sostituivano in maniera pressoché completa la normale cellularità splenica.

Linfonodo: l'indagine presentava iperplasia follicolare, in assenza di ulteriori lesioni (Fig. 6).

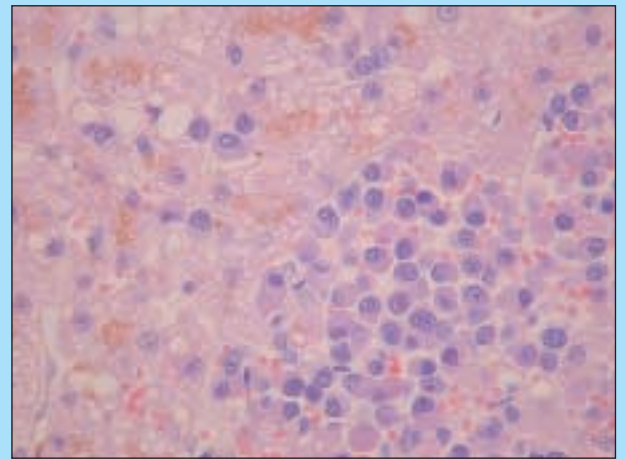


FIGURA 4 - Fegato: le filiere di epatociti risultano scompagnate dall'infiltrazione disordinata di elementi plasmocellulari (ingr. 40X, col. Ematossilina Eosina).

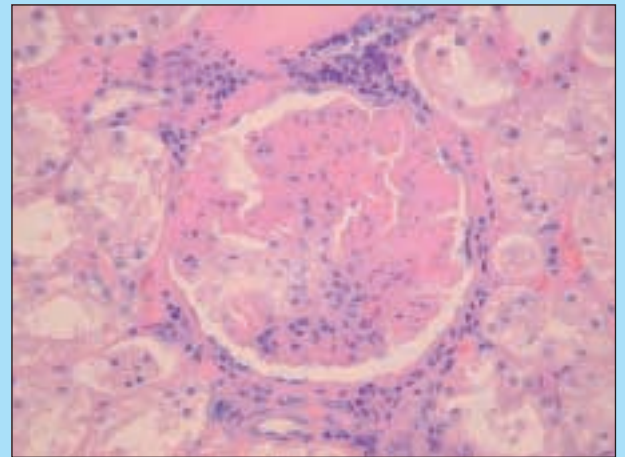


FIGURA 5 - Rene: flocculo glomerulare interessato da abbondante deposizione di materiale eosinofilo denso in sede mesangiale; presenza di infiltrato linfoplasmocellulare in sede interstiziale (ingr. 40X, col. Ematossilina Eosina).

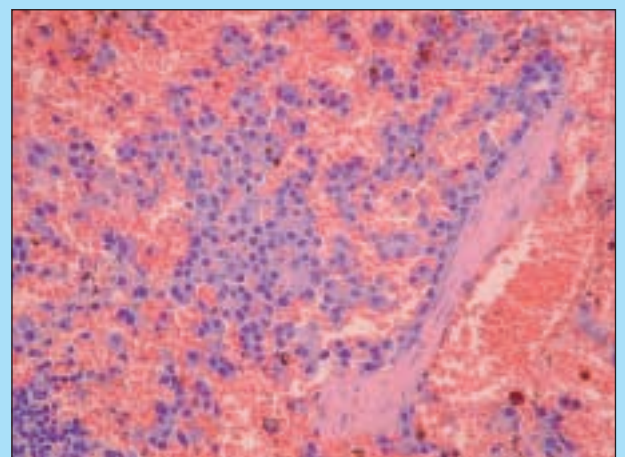


FIGURA 6 - Milza: parenchima splenico occupato da abbondante proliferazione di elementi plasmocellulari (ingr. 40X, col. Ematossilina Eosina).

DIAGNOSI

I reperti clinici, confermati dall'esame istologico, erano diagnostici di plasmocitoma extramidollare con localizzazione epatica e splenica. Il quadro istologico a carico del parenchima renale indicava una grave glomerulonefrite causata da depositi di materiale eosinofilo proteico in sede glomerulare ed interstiziale e da danno tubulare conseguente.

Non è stato possibile eseguire la colorazione con il Congo Red utile per identificare la natura proteica del materiale eosinofilo, probabilmente amiloide, depositato in sede renale.

DISCUSSIONE

Il mieloma multiplo ed il plasmocitoma extramidollare sono due rari tumori dovuti alla proliferazione maligna di plasmacellule in siti anatomici differenti. Il primo coinvolge il midollo osseo, ma la proliferazione di plasmacellule può assumere carattere multicentrico e spesso coinvolgere anche fegato, rene, milza, o linfonodi. Il plasmocitoma extramidollare è invece considerato un raro tumore dei tessuti molli, non coinvolgente il midollo osseo; esso è generalmente benigno se localizzato a carico della cute, degli arti, delle orecchie, del cavo orale e dell'apparato gastroenterico, ed è occasionalmente associato al mieloma multiplo o ad un linfoma^{1,3,4}. Il plasmocitoma epatico si caratterizza per la presenza di masse o noduli di differenti dimensioni, singoli o, raramente, multipli^{1,4}.

Entrambe le forme possono indurre la produzione di immunoglobuline monoclonali omogenee. Sono tuttavia segnalati alcuni mielomi non secernenti^{1,2}.

Le manifestazioni cliniche variano in base al sito neoplastico; nel caso del mieloma multiplo spesso comportano disordini muscoloscheletrici come fratture patologiche, zoppie, dolore osseo.

Altri segni clinici comuni sono la presenza di ipoalbuminemia, ipercalcemia, anemia, leucopenia, azotemia e trombocitopenia; occasionalmente si osservano segni clinici associati ad iperviscosità.

La sindrome da iperviscosità, con diminuzione della fluidità del sangue, causa polidipsia, segni a carico del SNC, retinopatie (tortuosità dei vasi retinici, distacco o emorragie retiniche), disturbi della vista, problemi renali e insufficienza cardiaca congestizia. Lo scompenso renale spesso precede l'amiloidosi renale o la proteinuria di Bence-Jones; inoltre l'aumento della viscosità sierica diminuisce la perfusione renale e viene alterata la capacità di concentrare le urine^{1,2,5,6,7}.

I segni neurologici compaiono quando, in seguito all'alterata circolazione del sangue, diminuisce l'ossigenazione al tessuto nervoso e si verifica ipossia del SNC.

L'ipercalcemia può anch'essa essere causa di una grave nefropatia.

La diagnosi di mieloma multiplo è confermata quando sono presenti 2 dei 4 criteri seguenti:

- aumento della concentrazione sierica di immunoglobuline monoclonali;
- proteinuria di Bence-Jones;
- evidenze radiografiche di osteolisi;

- presenza di più del 20% di plasmacellule nel midollo osseo^{1,8,9}.

La presenza di un picco monoclonale nel QPE è spesso il parametro clinico-patologico di maggiore rilevanza. Esso è il risultato della presenza di un singolo clone plasmacellulare in grado di produrre una singola classe di immunoglobuline; nel cane e nel gatto solitamente IgG e IgA. Altre patologie associate alla presenza di un picco monoclonale sono il linfoma e la FIP nel gatto, mentre nel cane esso è correlato a patologie quali l'erlichiosi, la leishmaniosi e l'amiloidosi^{8,9}.

Un doppio picco monoclonale (in β e γ o entrambi in γ) è stato raramente segnalato in soggetti con due plasmocitomi distinti, coinvolgenti fegato o organi differenti^{4,8,9}.

Un test solitamente utilizzato per confermare la diagnosi di mieloma è la ricerca di proteine di Bence Jones (BJP) nelle urine¹⁰. Purtroppo solamente il 17-30% dei gatti con mieloma ha tale tipo di proteinuria¹⁰. Le metodiche di routine (dipstick) non permettono di evidenziarle a causa della ridotta concentrazione di proteine nelle urine. Al fine di individuare le stesse alterazioni evidenziabili al QPE sierico è necessario quindi ricorrere a test più sensibili come la immunoelettroforesi (IEP), l'immunofissazione o l'elettroforesi su gel di agarosio SDS (metodica SDS-Page), utili anche per la individuazione precoce e la localizzazione della proteinuria. In particolare la SDS-Page consente di separare le proteine urinarie in base al peso molecolare e distinguere le proteine di origine glomerulare da quelle di origine tubulare, di identificare proteine a catene leggere libere (25 kD) e di quantificare la presenza di un picco monoclonale simile a quello riscontrabile al QPE sierico con il quale deve essere sempre comparato^{8,11,12}.

In conclusione l'esame citologico e la conferma istologica mantengono un ruolo importante nella definizione della patologia, a cui associare altri esami clinico-patologici utili ma non diagnostici.

Bibliografia

1. Vail DM. Plasma cell neoplasm. In: Withrow SJ, MacEwen G.: Small Animal Clinical Oncology, 2001, Third Edition, Saunders ed.
2. Breuer W, Colbatzky F, Platz S, Hermanns W. Immunoglobulin-producing tumours in dogs and cats. *J Comp Pathol.* 1993 Oct; 109(3):203-16.
3. Ward DA, McEntee MF, Weddle DL. Orbital plasmacytoma in a cat. *J Small Anim Pract.* 1997 Dec; 38(12):576-8.
4. Larsen AE, Carpenter JL. Hepatic plasmocytoma and biclonal gammopathy in a cat. *JAVMA*, 1994; 205:708-710.
5. Zikes CD, Spielman B, Shapiro W, Roth L, Ablin L. Gastric extramedullary plasmacytoma in a cat. *J Vet Intern Med.* 1998 Sep-Oct; 12(5):381-3.
6. Dru Forrester S., Deborah S. Greco, Redford RL. Serum hyperviscosity syndrome associated with multiple myeloma in two cats. *JAVMA* 1992;200; 79-82.
7. Carothers MA, Johnson GC, DiBartola SP, Liepnicks J, Benson MD. Extramedullary plasmacytoma and immunoglobulin-associated amyloidosis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1989 Dec 1; 195(11):1593-7.
8. Thomas J. S. Protein electrophoresis. in: Schalm's: Veterinary Hematology. Ed. BF Feldman, JG Zinkl, NC Jain. 2000, Lippincot W & W.
9. Rogers KS, Forrester SD. Monoclonal gammopathy. in: Schalm's: Veterinary Hematology. Ed. BF Feldman, JG Zinkl, NC Jain. 2000, Lippincot W & W.
10. Boone LI. Bence-Jones Protein. in: Schalm's: Veterinary Hematology. Ed. BF Feldman, JG Zinkl, NC Jain. 2000, Lippincot W & W.
11. Meyer-Lindenberg A, Wohlsein P, Trautwein G, Nolte I. [Urine protein analysis with the sodium-dodecyl-sulfate-polyacrylamide gel-electrophoresis (SDS-PAGE) in healthy cats and cats with kidney diseases] *Zentralbl Veterinarmed A* 1997 Mar; 44(1):39-54.
12. Meyer-Lindenberg A, Westhoff A, Wohlsein P, Nolte I. [Validity of diagnostic methods for kidney function tests in the cat] *Tierarztl Prax* 1996 Aug; 24(4):395-401.