

Radiologia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica nel mieloma multiplo del cane. “Review” della letteratura e casistica personale

RIASSUNTO

Il mieloma multiplo (MM) è una rara forma tumorale caratterizzata dalla proliferazione e dall'accumulo di un singolo clone di plasmacellule nel midollo osseo. I segni clinici sono secondari all'infiltrazione delle cellule neoplastiche nel midollo osseo e/o nei visceri. Per la diagnosi di mieloma multiplo sono necessari definiti riscontri patologici tra cui la presenza di lesioni osteolitiche. Vista l'importanza e la frequenza di queste alterazioni si è cercato nel presente lavoro di analizzare, in modo retrospettivo, diverse tecniche di diagnostica per immagini che ci consentono di studiare le lesioni ossee. Sono stati rivisti 8 cani con diagnosi certa di mieloma multiplo di cui uno valutato con esame radiografico, uno con tomografia computerizzata, due con radiologia e risonanza magnetica e quattro con radiologia e tomografia computerizzata. Sono state riscontrate imponenti lesioni osteolitiche a carico soprattutto del rachide e in minor misura a livello di scapola, coste, ileo e sacro. In un caso sono state evidenziate radiologicamente anche lesioni atipiche litico-proliferative.

In generale, radiologia convenzionale, Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) sono utili modalità diagnostiche in corso di MM. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica consentono di valutare meglio la localizzazione e l'estensione della neoplasia, in particolare riguardo l'invasione del canale vertebrale e la conseguente compressione midollare. La RM è superiore nella valutazione dei rapporti della neoplasia con il midollo spinale e dell'eventuale danno intramidollare. La tomografia computerizzata consente, inoltre, lo studio dell'intero paziente in un'unica seduta (“total body”) ed il prelievo mirato di tessuto neoplastico per esame citologico o istopatologico.

INTRODUZIONE

Il mieloma multiplo (MM) rientra tra le neoplasie definite tumori delle plasmacellule ed è caratterizzato dalla proliferazione di cellule appartenenti ad un singolo clone di plasmacellule nel midollo osseo e dall'accumulo di IgG e/o IgA o di un loro componente costitutivo (catene leggere κ , λ o catene pesanti). Il MM è raro nel cane e rappresenta meno dell'1% di tutte le neoplasie, l'8% circa dei tumori emopoietici e il 3,6% dei tumori ossei primitivi e secondari.^{1,2,3}

I cani di razza pura sono più a rischio dei meticci e i Pastori Tedeschi sembrano essere predisposti.³ Le ricerche più recenti sembrano smentire una predisposizione sessuale.^{3,4} I soggetti anziani sono più colpiti, con un'età media di insorgenza intorno agli 8-9 anni.^{3,5}

L'eziologia del MM non è stata ancora chiarita. Tra i fattori eziologici che possono influenzare la probabilità di sviluppare la neoplasia, sono compresi l'esposizione ad alcuni carcinogeni, la stimolazione cronica del sistema immunitario, la predisposizione genetica e le infezioni virali.^{2,4}

Simona Cancedda¹, Dr. Med. Vet., MS

Federica Rossi^{1,2}, Dr. Med. Vet., SRV, Dipl. ECVDI

Antonio Rapisarda², Dr. Med. Vet., MS, Dr. Ric., SPCAA

Rossella Terragni^{1,2}, Dr. Med. Vet., MS, SPCAA-

Gastroenterologia

Massimo Baroni³, Dr. Med. Vet., Dipl. ECVN

Cristian Falzone³, Dr. Med. Vet., Dipl. ECVN

Massimo Vignoli^{1,2}, Dr. Med. Vet., PhD, SRV, Dipl. ECVDI

¹ Centro Oncologico Veterinario, Sasso Marconi (BO)

² Clinica Veterinaria dell'Orologio, Sasso Marconi (BO)

³ Clinica Valdinievole, Monsummano Terme (PT)

Presentato come comunicazione breve al Congresso SCIVAC, Rimini, 2009.

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 01/08/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 01/09/2011”.

I segni clinici che si osservano in presenza di MM sono il risultato degli alti livelli circolanti d'immunoglobuline, dell'infiltrazione diffusa o nodulare da parte delle cellule neoplastiche del midollo osseo e/o dei visceri.² Le alterazioni patologiche associate includono emorragie, citopenia, lesioni ossee in prevalenza litiche e più raramente produttive, mielopatia, retinopatia, sindrome da iperviscosità, insufficienza renale, ipercalcemia, insufficienza cardiaca, immunodeficienza e conseguente suscettibilità alle infezioni, spesso causa di morte negli animali con MM.²

Per diagnosticare con certezza un MM è necessaria la presenza di almeno due dei seguenti quattro riscontri patologici:

- evidenza radiografica di lesioni osteolitiche
- proteinuria di Bence - Jones (catene leggere)
- iperprotidemia con gammopatia monoclonale
- plasmacitosi midollare (plasmacellule > 20% o plasmacellule atipiche > 10%).

Approssimativamente, da 1/4 a 2/3 dei cani con MM mostra segni radiografici di lisi o di diffusa osteoporosi a carico principalmente di ossa sede di ematopoiesi come pelvi, colonna, coste e ossa lunghe.³⁻⁶ Oltre a diffusa osteopenia e/o lesioni osteolitiche multiple, sono frequenti le fratture patologiche come conseguenza dell'osteopenia.^{3-5,7}

In medicina umana la patogenesi delle lesioni ossee in caso di MM non è stata ancora chiarita con precisione; tuttavia recenti studi hanno evidenziato che il meccanismo patogenetico consisterebbe in un aumento dell'attività osteoclastica e in un'inibizione della funzione osteoblastica da parte delle cellule tumorali. In particolare, il riassorbimento osseo è promosso da cellule stromali osteoblastiche che rispondono alla stimolazione cronica delle plasmacellule innalzando i livelli di "Receptor Activator for Nuclear Factor KB Ligand" (RANKL) e di altri fattori osteoclastici, con accelerazione quindi della maturazione dei progenitori degli osteoclasti.⁸

Poiché le lesioni ossee provocate da questa neoplasia sono abbastanza frequenti e hanno implicazioni di natura diagnostica, prognostica e terapeutica, è evidente la necessità di poterle identificare con certezza, valutarle accuratamente e poter giungere, correlandole con gli altri riscontri clinici, ad una diagnosi certa di MM.

Le metodiche di "imaging" utilizzate per lo studio di soggetti con sospetto mieloma multiplo sono la radiologia convenzionale, la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza magnetica (RM). Nell'uomo è disponibile un'ampia letteratura che tratta approfonditamente e mette a confronto le metodiche citate.^{9,10} In medicina veterinaria, i report disponibili riguardano soprattutto gli aspetti clinici ed eziopatogenetici della malattia,^{3,7,11,12} mentre scarseggiano i lavori che trattano in modo specifico ed approfondito di diagnostica per immagini¹⁰.

Scopo di questo lavoro è di descrivere l'applicazione di radiologia convenzionale, TC e RM per studiare le lesioni ossee che occorrono in caso di MM nel cane, alla luce della letteratura disponibile e della casistica osservata dagli autori negli ultimi anni.

MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi nello studio cani con diagnosi di Mieloma Multiplo accertato istopatologicamente, presentati presso le cliniche degli autori nel periodo Febbraio 2007 - Ottobre 2008. Le lesioni ossee dovevano inoltre essere inizialmente accertate mediante radiologia convenzionale, TC o RM. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esami di laboratorio (esame emocromocitometrico ed ematochimico, profilo coagulativo, elettroforesi delle proteine ed esame completo delle urine).

L'esame radiografico del torace e del rachide è stato effettuato nelle proiezioni standard (laterale e ventro-dorsale) e sono state eseguite proiezioni medio-laterali e cranio-caudali per le ossa lunghe con apparecchi Raffaello 1/4 SX (ACEM) e STATIX40 HF/AR (FMI). Lo studio mielografico è stato eseguito mediante iniezione di mezzo di contrasto (mdc) iodato non-ionico (Iodixanolo - Visipaque® 270 mg GE Healthcare) nello spazio subaracnoideo al dosaggio di 0,4 ml/kg, con accesso dalla cisterna magna.

L'esame TC è stato eseguito con apparecchio single-slice Prospeed SX (GE Healthcare). Il protocollo utilizzato ha previsto i seguenti parametri di scansione: 120-140 kV, 130-160 mA, collimazione da 1 a 3 mm, algoritmi di ricostruzione bone e soft tissue. Lo studio ha incluso sequenze pre- e post-contrasto eseguite prima e dopo l'iniezione endovenosa, con iniettore di potenza regolato a 5 ml/sec, di mdc non ionico alla dose di 600-800 mg/kg (Ioversolo iniettabile 64% - Optiray® Tycohealthcare). Il paziente era posizionato in decubito dorsale, allineato sul piano sagittale mediano ed è stata posta particolare attenzione affinché fosse garantita un'accurata simmetria delle strutture esaminate.

Le sequenze effettuate prima e dopo la somministrazione del mdc sono state confrontate per valutare l'eventuale incremento di densità (enhancement).

Nei casi in cui è stato eseguito sia l'esame radiografico sia la TC, gli studi sono stati confrontati per valutare quante e quali lesioni fossero visibili con le due metodiche.

Lo studio RM è stato effettuato con apparecchio a magnete permanente 0.25 T MRVET-GRANDE (ESAOTE). Sono state utilizzate sequenze SE T1 pesate (TR 520 msec, TE 26 msec, FOV 250 x 250 mm, matrice 352 x 208), FSE T2 pesate (TR 3000 msec, TE 120 msec, FOV 320 x 320 mm, matrice 288 x 208) e STIR (TR 2060 msec, TE 80 msec, TI

80 msec, FOV 250 x 250 mm, matrice 256 x 192). Le immagini sono state ottenute nei piani sagittale e trasverso. Le sequenze T1 pesate sono state ripetute dopo infusione endovenosa di mdc paramagnetico (Acido Gadopentetico 0,1 mmol/kg - Magnevist® Schering).

Per gli studi di diagnostica per immagini gli animali sono stati anestetizzati utilizzando come protocollo anestesiológico Diazepam (Diazepam 0,5% - Intervet) e Propofol (PropofolTM - veterinaria Esteve) per la fase di induzione mentre il mantenimento ha previsto l'impiego di Isoflurano (Isoflo[®] - veterinaria Esteve) in miscela di ossigeno, previa intubazione tracheale.

Durante l'esame TC si è provveduto ad eseguire biopsie osteomidollari TC-guidate per via percutanea di vertebre e ileo mediante ago tipo Jamshidi da 8-10G. Nei casi non sottoposti a TC, invece della biopsia sono stati eseguiti aspirati di midollo osseo utilizzando aghi appositi di 14-15G.

I campioni di midollo osseo prelevati sono stati immersi in formalina al 10% per l'esame istopatologico o in provette con K3-EDTA, oppure è stato effettuato uno striscio diretto su vetrino per valutazione citologica.

RISULTATI

Otto casi hanno rispettato i criteri di inclusione e sono quindi stati considerati nel presente studio. I soggetti, cinque maschi e tre femmine, avevano un'età compresa tra i 5 e gli 11 anni e appartenevano a diverse razze, in particolare 1 Labrador, 1 Epagneul Breton, 1 Boxer, 1 Pastore Tedesco e 4 meticci (Tabella 1).

I pazienti sono stati riferiti per problemi neurologici, che includevano:

- depressione del sensorio, causata da dolore, in assenza di alterazioni dei nervi cranici
- alterazioni dell'andatura
- deficit propriocettivi a carico degli arti posteriori
- algia alla palpazione del rachide
- ipotrofia muscolare generalizzata
- poliuria-polidipsia.

Radiologia

Sette casi sono stati studiati mediante radiologia diretta. In un solo soggetto la radiologia è stata l'unico metodo di "imaging" utilizzato, mentre 4 cani sono stati successivamente sottoposti ad esame TC e 2 ad esame RM. In un soggetto, allo studio radiografico diretto, sono seguiti mielografia e studio mielo-TC. Le lesioni vertebrali sono risultate sempre poliostotiche; il rachide toraco-lombare era interessato in tutti i soggetti (Fig. 1 e 2A). In 2 casi erano coinvolti anche la pelvi, una scapola, le coste e lo sterno (Fig. 2B). Le indagini radiografiche dirette hanno evidenziato in tutti i casi aree osteolitiche a margini netti, di dimensioni va-

TABELLA 1 Casi clinici ed indagini diagnostiche effettuate						
Caso n°	Razza	Sesso	Età (anni)	Radiologia	TC	RM
1	Meticcio	F	8	X		
2	Pastore Tedesco	M	9		X	
3	Meticcio	F	7	X	X	
4	Labrador	F	8	X (Mielo)	X	
5	Epagneul Breton	M	8	X	X	
6	Meticcio	M	11	X	X	
7	Boxer	M	5	X		X
8	Meticcio	M	9	X		X

riabili da pochi millimetri fino ad un massimo di alcuni centimetri di diametro. Le lesioni di piccole dimensioni tendevano a confluire tra loro per dare origine ad aree litiche più estese ed irregolari. In 2 soggetti, le aree litiche del corpo vertebrale si estendevano fino ad interessare il pavimento del canale vertebrale, che risultava così interrotto (Fig. 1). In un caso, le lesioni vertebrali, delle sternebre e della costa presentavano un aspetto misto litico e proliferativo, le aree di lisi erano circondate da una proliferazione ossea periostale con margini irregolari che facevano assumere alla lesione un aspetto espansivo (Fig. 2A e B). La proiezione laterale della colonna è stata più utile da un punto di vista diagnostico rispetto alla proiezione ventro-dorsale e ha messo in evidenza un maggior numero di lesioni ed aree litiche di più piccole dimensioni. Tali lesioni non erano visibili nella proiezione ventro-dorsale a causa della sovrapposizione con altre strutture scheletriche (coste e sterno) e con organi addominali e toracici.

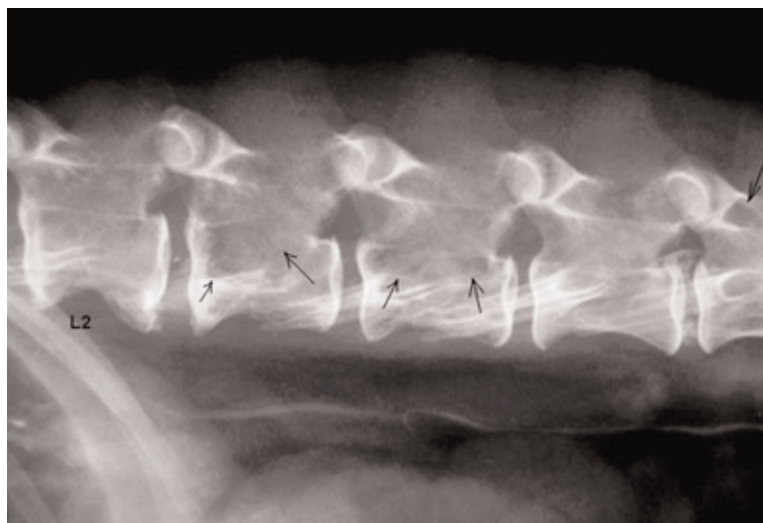


FIGURA 1 - Cane Meticcio, maschio, 7 anni. - Radiografia in proiezione laterale del rachide lombare. Si evidenzia la presenza di aree osteolitiche multiple a carico dei corpi e degli archi vertebrali. Le più evidenti sono localizzate a livello del corpo e dell'arco di L3-L4 e dell'arco di L6 (freccie).

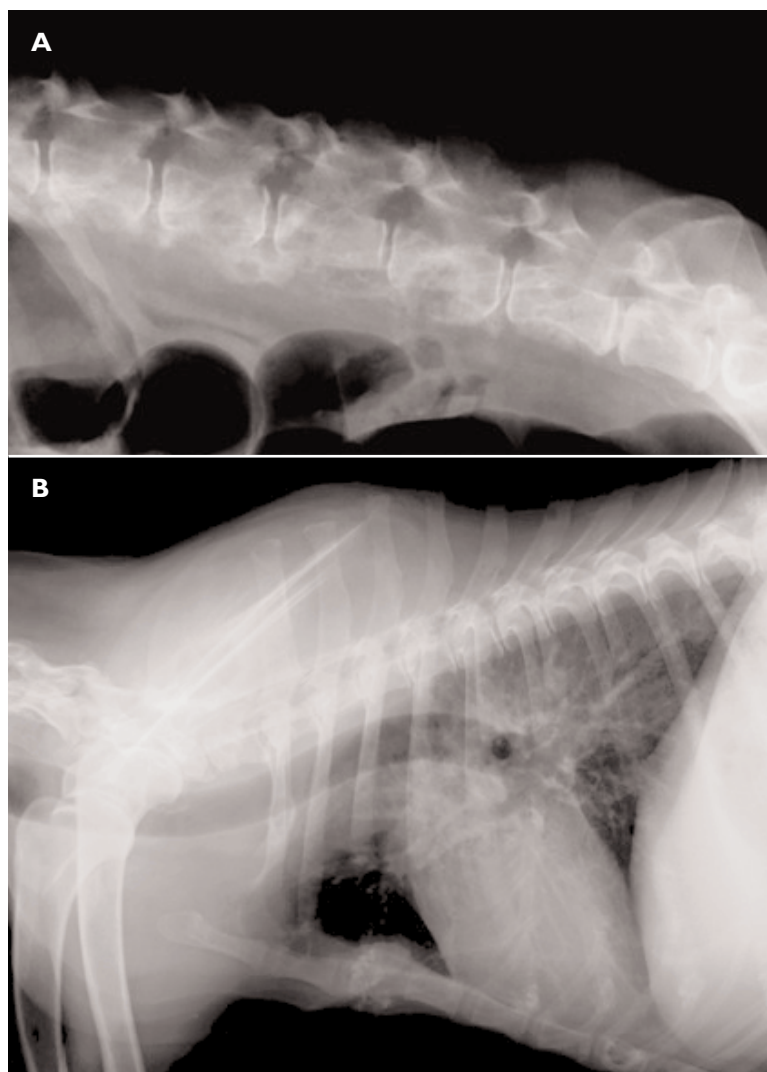


FIGURA 2 - Cane, Meticcio, femmina, 8 anni- Radiografia in proiezione laterale del rachide lombare **(A)** e del torace **(B)**. **A)**: evidenti lesioni litiche, rotondeggianti, a carico dei corpi e degli archi vertebrali. Tali lesioni conferiscono alle vertebre il tipico aspetto a macchie. Notare la neoproduzione ossea a livello del margine ventrale dei corpi vertebrali, che presenta superficie irregolare e aree litiche diffuse. **B)** da notare le seguenti lesioni: vertebrali (processi spinosi), dello sterno, della prima costa (porzione intermedia) e della scapola (area sovrapposta al processo spinoso di C7).

Tomografia Computerizzata

L'esame TC ha permesso di identificare in maniera precisa le lesioni ossee a carico dei tratti di rachide indagati e del bacino. Nei 5 soggetti studiati con esame TC, sono risultati interessati i tratti toracico e quello lombare (Figg. 3-4) e in 2 casi è stato riscontrato il coinvolgimento dell'ileo e del sacro (Fig. 3C).

L'algoritmo "bone" associato a finestra adatta allo studio delle strutture ossee [ampiezza 2500 Unità Hounsfield (HU), centro 350, HU] ha consentito un'accurata valutazione delle strutture ossee. In particolare, sono stati riscontrati i seguenti tipi di lesioni, tutte ipodense rispetto all'osso circostante (Fig. 3):

- gruppo I: aree di osteopenia, microlacune ed iniziale distruzione delle trabecole ossee (5/5 casi)

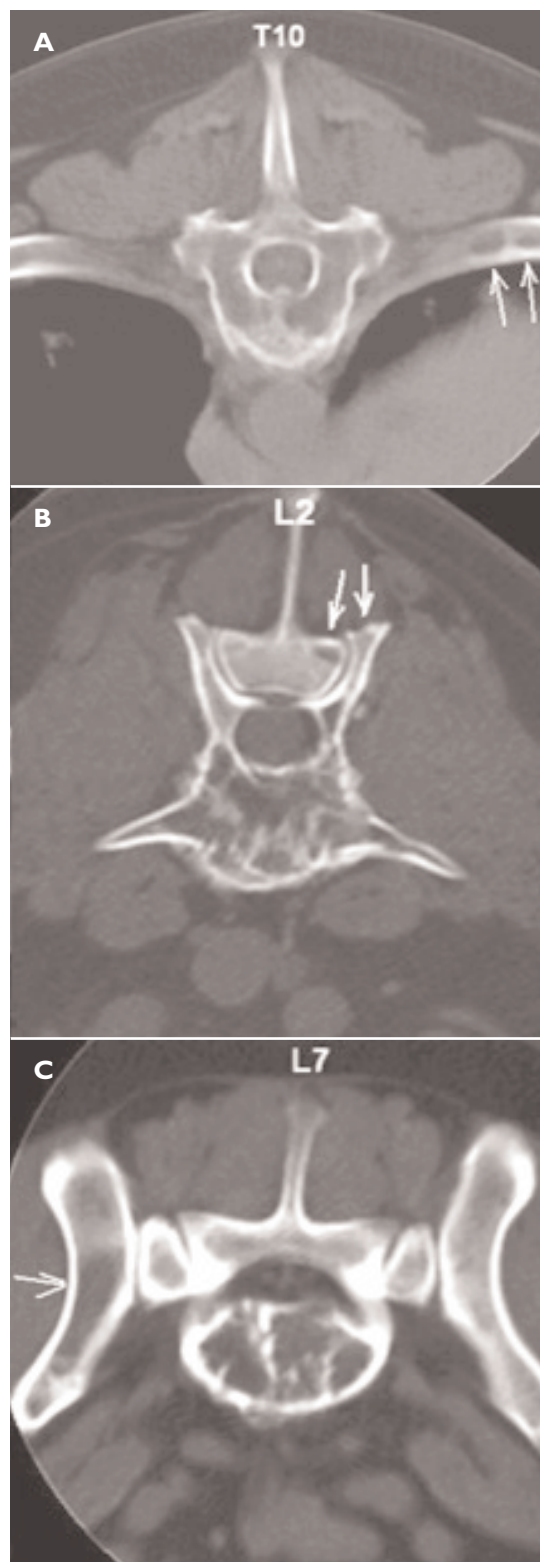


FIGURA 3 - Cane meticcio, maschio, 7 anni, che presentava lesioni litiche multiple del rachide toracico e lombare, delle coste, dell'ileo e del sacro. Immagini TC trasversali di T10 **(A)**, L2 **(B)** e della regione sacro-iliaca **(C)**, studio diretto. In questo soggetto è presente tutta la gamma di lesioni ossee litiche osservate con TC: piccole aree di osteopenia con iniziale distruzione delle trabecole ossee **(B, frecce)**, lacune di maggiori dimensioni **(A, frecce)** e lesioni osteolitiche irregolari di diametro maggiore di 1 cm, confluenti, visibili nei corpi vertebrali di T10, L2 e L7 e nell'ala destra dell'ileo **(C, freccia)**.

- gruppo 2: lacune di maggiori dimensioni (tra 5 e 10 mm) con distruzione della compatta ossea (5/5 casi)
- gruppo 3: lesioni osteolitiche irregolari di diametro > 1 cm (4/5 casi).

In nessuno dei 5 soggetti studiati erano presenti fratture patologiche.

Nei 4 soggetti in cui è stato eseguito sia l'esame radiografico sia quello TC dello stesso segmento del rachide, il confronto tra gli studi ha evidenziato che, quando localizzate nel soma vertebrale, solo lesioni del gruppo 3 erano identificabili radiologicamente (Fig. 5). Lesioni del gruppo 2 erano visibili se a carico di strutture scheletriche meno

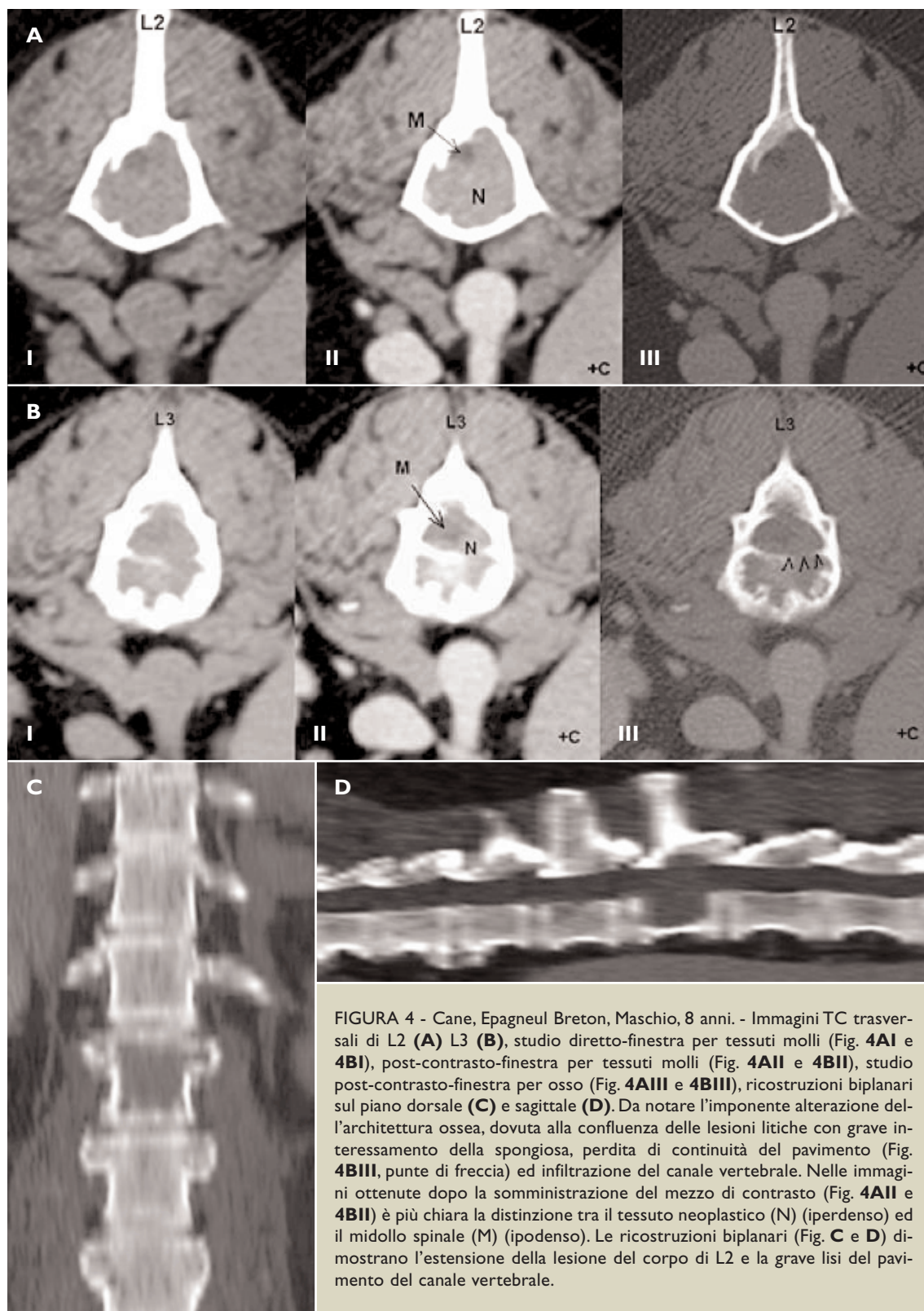


FIGURA 4 - Cane, Epagneul Breton, Maschio, 8 anni. - Immagini TC trasversali di L2 (A) L3 (B), studio diretto-finestra per tessuti molli (Fig. 4AI e 4BI), post-contrasto-finestra per tessuti molli (Fig. 4AII e 4BII), studio post-contrasto-finestra per osso (Fig. 4AIII e 4BIII), ricostruzioni biplanari sul piano dorsale (C) e sagittale (D). Da notare l'imponente alterazione dell'architettura ossea, dovuta alla confluenza delle lesioni litiche con grave interessamento della spongiosa, perdita di continuità del pavimento (Fig. 4BIII, punta di freccia) ed infiltrazione del canale vertebrale. Nelle immagini ottenute dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (Fig. 4AII e 4BII) è più chiara la distinzione tra il tessuto neoplastico (N) (iperdenso) ed il midollo spinale (M) (ipodenso). Le ricostruzioni biplanari (Fig. C e D) dimostrano l'estensione della lesione del corpo di L2 e la grave lisi del pavimento del canale vertebrale.

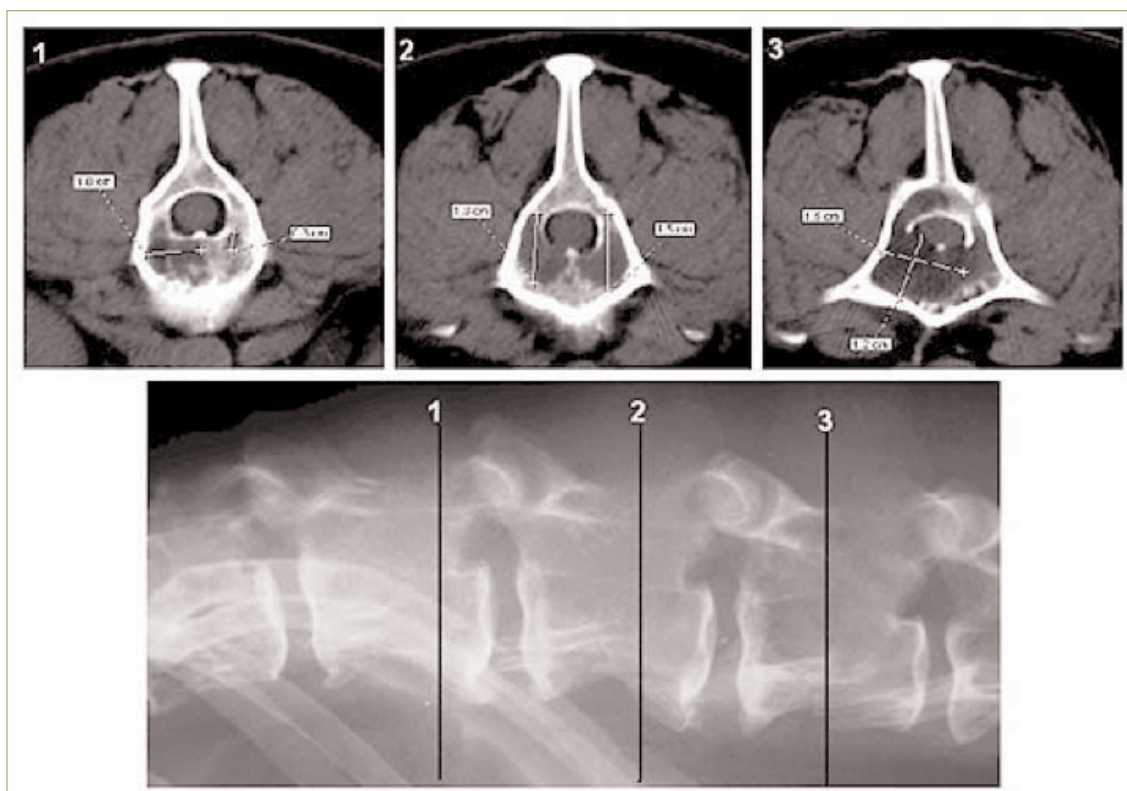


FIGURA 5 - Cane, Meticcio, Femmina, 7 anni. Confronto tra radiologia convenzionale e TC di un segmento di rachide lombare. Le tre immagini TC corrispondono alle sezioni da 1 a 3 indicate dalle linee verticali sulla radiografia. La sezione 1 mostra lesioni confluenti delle dimensioni inferiori o uguali ad 1 cm con iniziale distruzione della compatta ossea, non visibili nello studio radiografico (lesioni del gruppo 2, vedi testo). Le sezioni 2 e 3 includono ampie aree di osteolisi (> 1 cm, lesioni del gruppo 3) che producono radiologicamente un'ampia area di ridotta radiopacità del corpo (sezioni 2 e 3) e dell'arco vertebrale (sezione 3), assottigliamento ed interruzione della linea che definisce il pavimento del canale vertebrale.

spesse rispetto al corpo vertebrale (coste e processi spinosi vertebrali), mentre nessuna delle lesioni di tipo I è stata sospettata in base allo studio radiografico.

Le sequenze acquisite con algoritmo "soft tissue" e visualizzate mediante finestra per i tessuti molli (ampiezza 350 HU, centro 40 HU) hanno permesso di valutare i tessuti molli paravertebrali e del canale vertebrale. La valutazione dell'"enhancement" è stata agevolata dalla misurazione del valore di densità relativa (quantificato dalle HU) in specifiche regioni di interesse (ROI). I tessuti molli paravertebrali sono risultati sempre normali. Nel canale vertebrale, in corrispondenza delle lesioni vertebrali litiche che determinavano distruzione della compatta della vertebra, era presente tessuto anormale adiacente al midollo spinale. Tale tessuto si presentava isodenso o leggermente iperdenso nella scansione diretta e mostrava intenso ed omogeneo "enhancement" dopo la somministrazione di mdc, con incremento di oltre 30 HU (Fig. 4). L'aumento della densità rendeva più chiara la definizione del margine tra la lesione ed il midollo spinale, nettamente ipodenso rispetto al tessuto adiacente. Nelle aree di infiltrazione del canale vertebrale il midollo è risultato compresso dorsalmente (2/3 casi) e/o dorso-lateralmente (Fig. 4).

Dopo la valutazione delle sequenze pre- e post-contrasto, è stato possibile scegliere la sede più adatta per effettuare il prelievo biotipico TC guidato, per campionare con precisione la lesione ed evitare di lesionare tessuti ed organi vicini (Fig. 6).

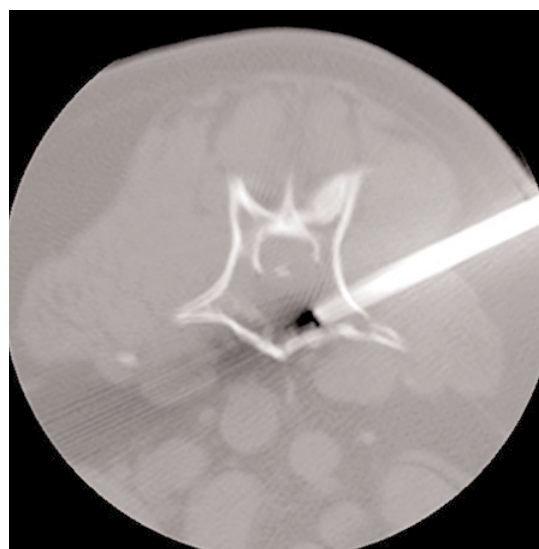


FIGURA 6 - Cane, meticcio, maschio, 7 anni. Immagine TC trasversale di vertebra lombare, finestra da osso. Biopsia osteomidollare TC guidata.

Risonanza Magnetica

Nei 2 casi studiati con RM, le lesioni spinali da MM hanno mostrato segnale isointenso in sequenza SE T1 pesata (Fig. 7A) ed iperintenso in sequenza FSE T2 pesata e STIR (Fig. 7B e C).

La sequenza a sottrazione di grasso (STIR) ha consentito di evidenziare un numero maggiore di lesioni iperintense rispetto alla sequenza FSE T2 ed un maggior contrasto tra le aree di tessuto patologico e quelle sane.

Le sequenze SE T1 ottenute dopo somministrazione di acido gadopentetico (Fig. 7D) hanno evidenziato una buona ed omogenea presa di contra-

sto a carico delle lesioni mielomatose. La morfologia delle lesioni ha reso evidente il primario interessamento del midollo osseo rispetto alla corticale, erosa secondariamente in alcuni casi. In particolare è stato possibile distinguere due pattern di distribuzione delle lesioni:

1. lesioni focali, caratterizzate da margini ben definiti, ad alta iperintensità STIR e decisa presa di contrasto (Fig. 8A)
2. lesioni diffuse, contraddistinte da lieve ed omogenea presa di contrasto dell'intero corpo ed arco vertebrale (Fig. 8B).

I due pattern coesistevano nello stesso paziente.

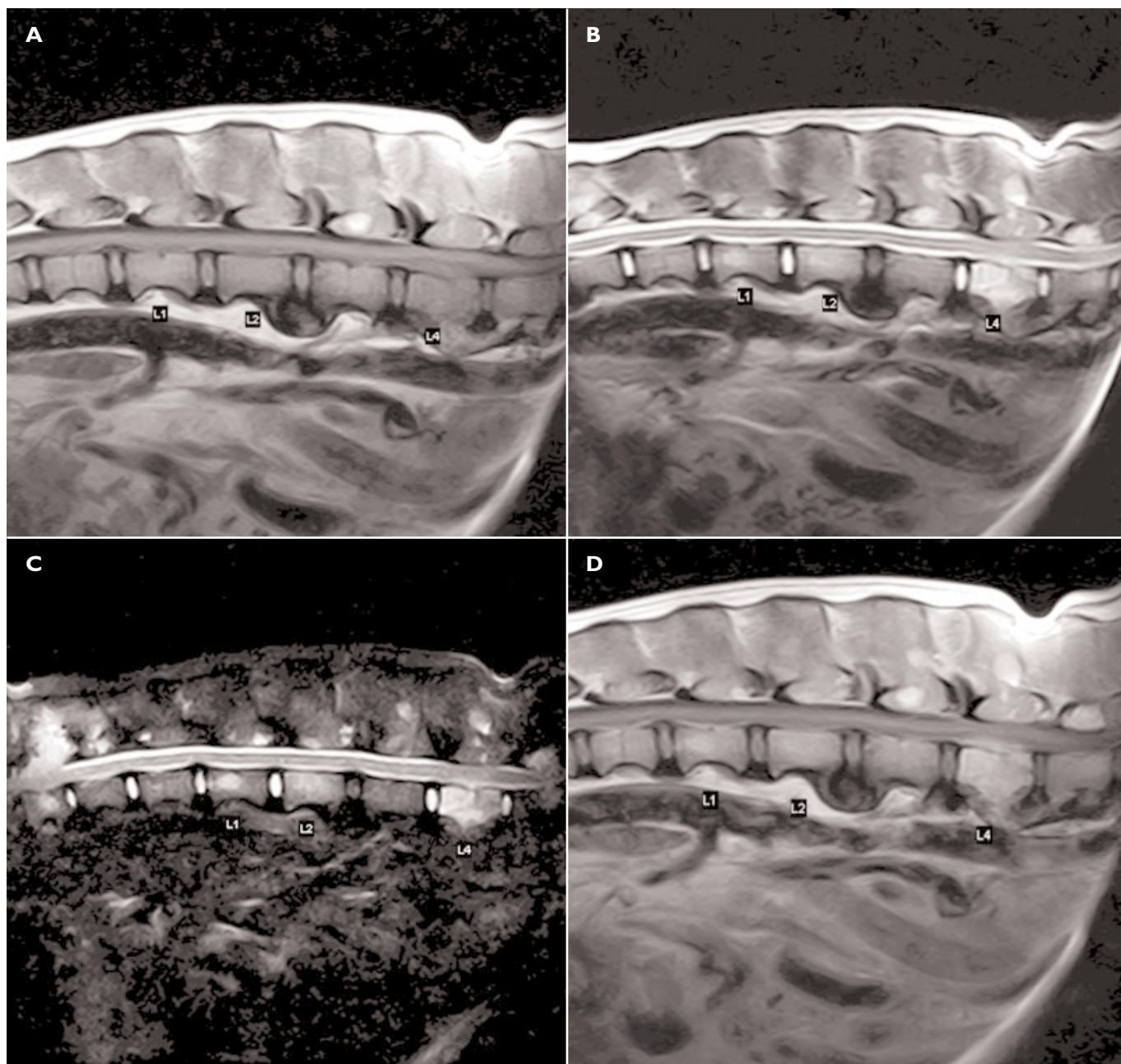


FIGURA 7 - Cane Boxer, Maschio, 5 anni. Esame RM. Piano sagittale. Sequenze SE T1 (A), FSE T2 (B), STIR (C), SE T1 dopo contrasto (D). Lesioni da mieloma multiplo a livello del corpo vertebrale di L1, L2, L4. Si noti l'isointensità in T1, l'iperintensità evidente in T2 e molto marcata in STIR e la presa di contrasto omogenea. In STIR si nota un'ulteriore lesione a carico di corpo e arco vertebrale di T11. Nella sequenza T1 dopo contrasto si nota enhancement del pavimento del canale vertebrale a livello di L4.

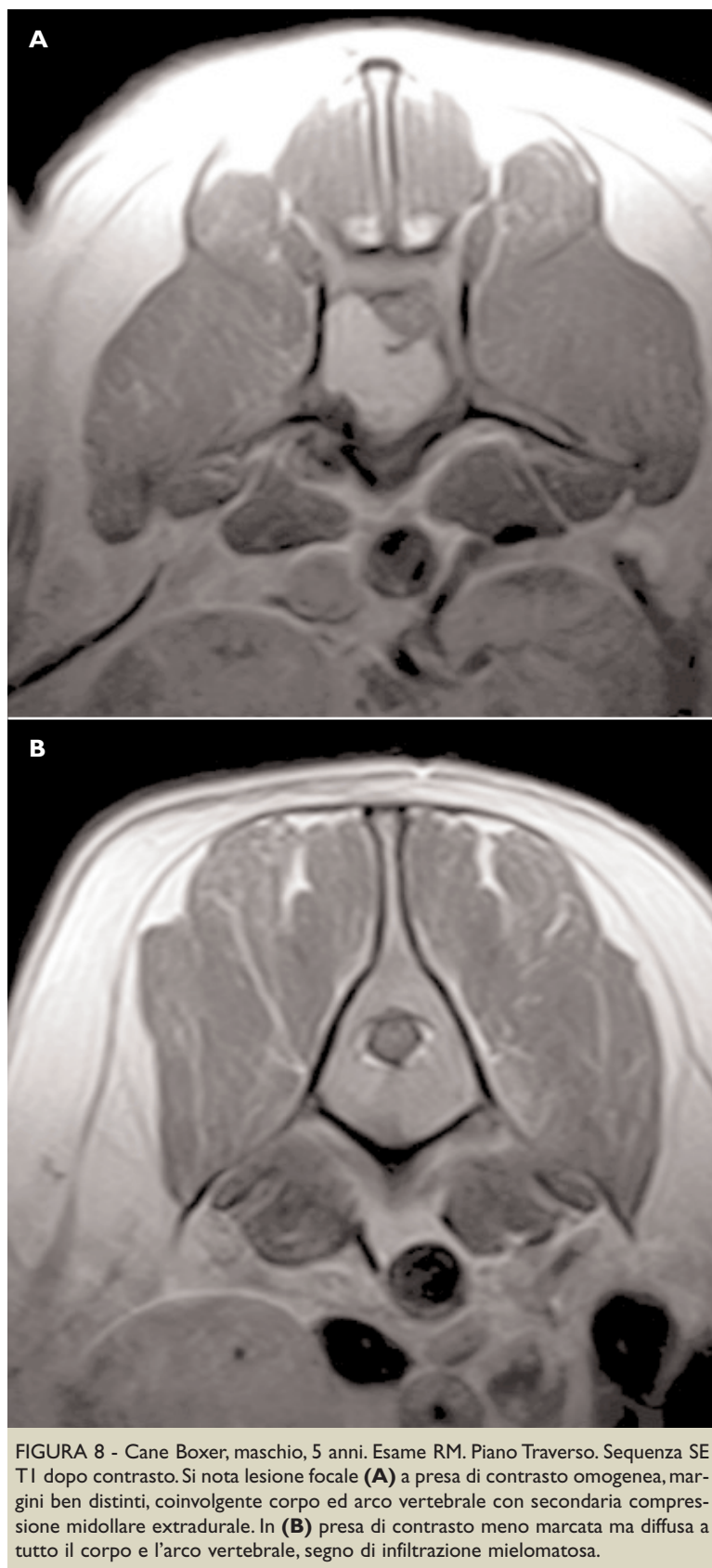


FIGURA 8 - Cane Boxer, maschio, 5 anni. Esame RM. Piano Trasverso. Sequenza SE T1 dopo contrasto. Si nota lesione focale (A) a presa di contrasto omogenea, margini ben distinti, coinvolgente corpo ed arco vertebrale con secondaria compressione midollare extradurale. In (B) presa di contrasto meno marcata ma diffusa a tutto il corpo e l'arco vertebrale, segno di infiltrazione mielomatosa.

In entrambi i pazienti è stata riscontrata invasione focale del canale spinale con compressione midollare extradurale. In caso di coinvolgimento diffuso del corpo ed arco vertebrale la compressione midollare evidenziata è stata di tipo concentri-

co (Fig. 9). Con lesioni focali a carico del corpo vertebrale a crescita dorsale la compressione midollare è stata ventrolaterale bilaterale con morfologia a V (Fig. 10).

In entrambi i rapporti spaziali tra tessuto neoplastico e midollo spinale sono stati ben delineati dallo studio RM.

In un caso è stata riscontrata iperintensità multifocale intramidollare in sequenza T2 pesata associata a lieve ipointensità in sequenza T1 pesata. Tali alterazioni intramidollari non mostravano comunque alcuna presa di contrasto nelle sequenze T1 eseguite dopo somministrazione di acido gadopentetico (Fig. 11).

DISCUSSIONE

Nella diagnosi e stadiazione del MM la diagnostica per immagini riveste un ruolo fondamentale. È quindi indispensabile conoscere i vantaggi e i limiti di tutte le metodiche, in modo da poterle utilizzare, di volta in volta, nel modo più vantaggioso possibile.

La radiologia convenzionale è, attualmente, la tecnica più economica e "cost-effective".¹³ Già da radiografie standard effettuate per lo studio del torace e dell'addome è spesso possibile evidenziare la presenza di lesioni litiche nelle parti scheletriche. Radiologicamente si osservano caratteristiche aree osteolitiche, a margini netti, di diametro variabile, di solito multiple, poliostotiche e confluenti, meno spesso solitarie. Quando le lesioni sono confluenti, l'osso interessato può apparire osteopenico⁵ oppure presentare un aspetto polistico, maculato, descritto anche come "soap-bubble" (Fig. 2A).⁷ Poiché il MM è una patologia che coinvolge il compartimento midollare dell'osso, le piccole lesioni possono produrre una lesione endostale "festonata", visibile come una lieve ondulazione in corrispondenza del margine corticale dell'osso. Nell'uomo la comparsa di questa lesione è indicativa di un coinvolgimento mielomatoso.¹⁴ Altro rilievo radiografico riportato nell'1% dei pazienti colpiti da MM è la sclerosi ossea. Le lesioni sclerotiche caratterizzano una rara forma di MM chiamata sindrome di POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e alterazioni cutanee).¹⁵

Solo in uno dei casi inclusi in questo studio si sono riscontrate lesioni atipiche, di aspetto misto litico/proliferativo (Fig. 2). Un quadro radiografico simile, in un cane colpito da MM a carico di vertebre, sternebre e coste, è già stato riportato in letteratura.¹¹

La presenza di lesioni osteolitiche e/o proliferative multifocali delle vertebre, della pelvi e delle coste non sono patognomoniche di mieloma multiplo dato che possono essere causate anche da altre neoplasie multicentriche come linfoma o me-

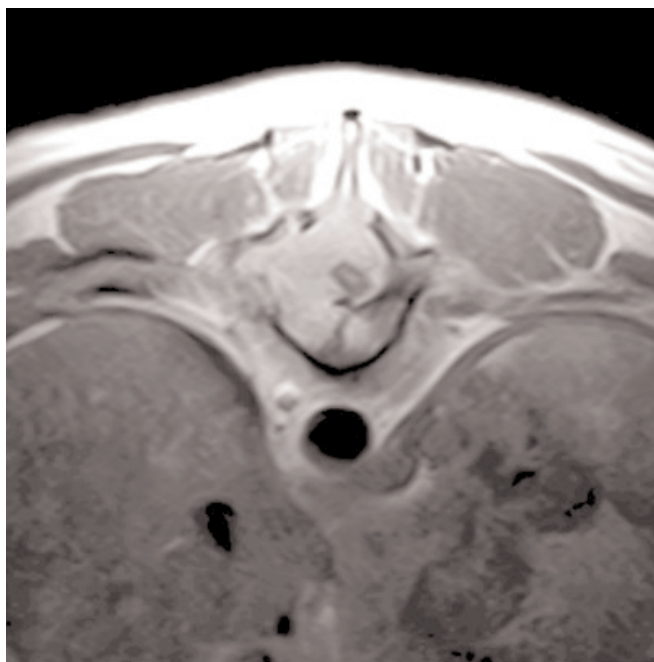


FIGURA 9 - Cane Boxer, maschio, 5 anni. Esame RM. Piano trasverso. Sequenza SE T1 dopo contrasto. Lesione focale determinante compressione concentrica del midollo spinale.

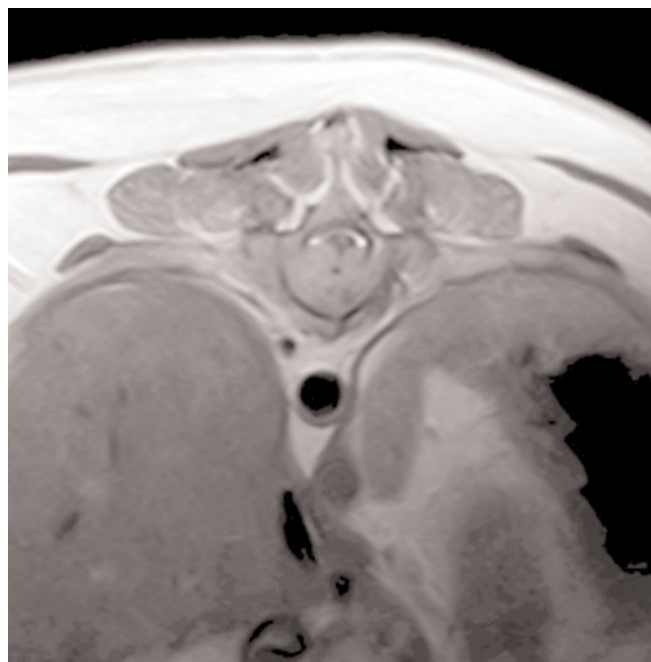


FIGURA 10 - Cane Meticcio, maschio, 9 anni. Esame RM. Piano trasverso. Sequenza SE T1 dopo contrasto. Lesione mielomatosa con compressione ventrolaterale bilaterale (a tenda) del midollo spinale.

tastasi ossee, per esempio da emangiosarcoma.¹⁶⁻¹⁸ Inoltre, anche se più raramente, quadri di osteomielite generalizzata secondaria a setticemia possono produrre lesioni radiologicamente simili. Anche se i dati clinici e laboratoristici possono supportare la diagnosi di una di queste condizioni, la diagnosi definitiva richiede una conferma citologica ed istologica.²

Va inoltre ricordato che la radiologia ha bassa sensibilità nell'evidenziare le lesioni litiche dell'osso. Per quanto riguarda il rachide, è infatti noto che almeno il 50-75% della spongiosa ossea di un corpo vertebrale deve essere distrutta prima che la lesione possa essere visualizzata in una radiografia in proiezione laterale.¹⁹ Inoltre, la complessa forma anatomica delle vertebre e la sovrapposizione di tessuti molli e altre strutture scheletriche come lo sterno rendono difficoltose le valutazioni radiografiche della colonna.²⁰ Nel presente studio, il confronto effettuato in 4 casi tra radiologia e TC ha messo in evidenza come le dimensioni e la localizzazione delle lesioni ne possono influenzare la visualizzazione radiografica. Infatti, le lesioni dei corpi vertebrali erano visibili radiograficamente solo se di dimensioni superiori al centimetro (lesioni del gruppo 3). Le lesioni del gruppo 2 (dimensioni comprese tra 5 e 10 mm) erano identificabili solo se a livello delle coste o dei processi spinosi vertebrali, quindi se posizionate in strutture più sottili e provviste di un miglior contrasto radiografico. Nessuna delle alterazioni più piccole (del gruppo 3) è stata riconosciuta nelle radiografie.

Con questa metodica, inoltre, non è possibile valutare l'eventuale invasione del canale vertebrale e

la conseguente compressione midollare provocata dalla neoplasia. La mielografia è utile in tal senso perché può dimostrare una lesione compressiva sul midollo ma ha lo svantaggio di essere una tecnica meno accurata e molto più invasiva rispetto a TC e RM.

La TC è una metodica di "imaging" oggi ampiamente disponibile anche in Medicina Veterinaria che garantisce un'elevata accuratezza diagnostica

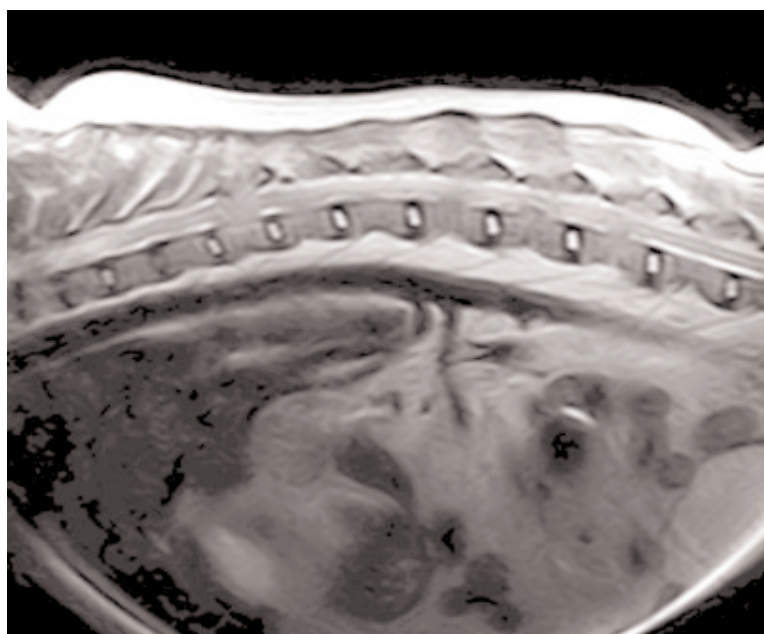


FIGURA 11 - Cane Meticcio, maschio, 9 anni. Piano sagittale. Sequenza FSE T2. Danno a carico del midollo spinale caratterizzato da aree di iperintensità T2 intramidollari multifocali.

per lo studio sia dei tessuti molli sia di quelli duri.²¹ La valutazione delle lesioni dello scheletro assiale ed appendicolare rappresenta una frequente applicazione, particolarmente utile quando una sospetta lesione scheletrica non viene dimostrata mediante la radiologia convenzionale.^{22,23} Nell'uomo, la semplice presenza di dolore osseo in assenza di alterazioni radiografiche è un'indicazione per eseguire una TC dello scheletro.¹⁴ Anche in questo studio, la superiorità della TC rispetto alla radiologia convenzionale è risultata evidente, ed i vantaggi derivati dallo studio tomografico nel gruppo di pazienti affetto da MM sono risultati molteplici. Questi possono essere così sintetizzati:

1. assenza di sovrapposizione tra i segmenti scheletrici studiati e le strutture adiacenti ed elevata risoluzione di contrasto. La produzione di immagini tomografiche consente di esaminare ciascuna singola struttura, anche di piccole dimensioni, in modo chiaro e dettagliato. La perdita della normale fine trabecolatura dell'osso spongioso e la presenza di iniziali lesioni della compatta ossea vertebrale ha consentito di mettere in evidenza piccole lesioni vertebrali che non erano visibili nelle radiografie dello stesso animale (Fig. 5). L'elevata risoluzione spaziale necessaria per l'identificazione di lesioni scheletriche estremamente piccole viene garantita dall'utilizzo di una tecnica di scansione adeguata, che include una collimazione vicina o inferiore ad 1 mm, elevato milliamperaggio ed un algoritmo adeguato per lo studio dell'osso. L'elevata risoluzione di contrasto consente di distinguere mediante diversi livelli di grigio strutture o tessuti adiacenti con densità molto simile. Differenze di densità ossea dell'ordine dello 0,5% possono essere discriminate mediante TC, mentre il limite della radiologia convenzionale è rappresentato da una differenza di densità nell'ordine del 10%.^{13,24} La valutazione delle densità, sia soggettiva sia oggettiva mediante la misurazione delle HU, ha consentito in questo gruppo di pazienti di identificare piccole aree di osteopenia dei corpi vertebrali (Fig. 3 e 4). La precoce identificazione delle lesioni scheletriche riveste una particolare importanza sia per una diagnosi precoce della malattia sia per un'accurata stadiazione e prognosi del paziente. Nell'uomo, la presenza di una o più lesioni vertebrali costituisce un importante elemento per la classificazione dello stadio del MM.²⁵ Secondo la classificazione di Durie e Salmon^{26,27}, allo stadio I corrisponde un'unica lesione osteolitica, mentre allo stadio III un'estesa distruzione ossea rappresentata sia da importanti aree litiche sia da diffusa osteopenia;
2. utilizzo del mdc per via endovenosa. L'enhancement dei tessuti molli e delle strutture vascolari dopo la somministrazione del mdc facilita la

differenziazione di strutture o lesioni adiacenti.^{9,28} Nel gruppo di pazienti inclusi in questo studio, il confronto delle scansioni ottenute prima e dopo la somministrazione del mdc ha reso possibile una migliore valutazione dei tessuti molli del canale vertebrale, mettendo in evidenza l'invasione del canale vertebrale da parte della neoplasia ed i rapporti tra la lesione tumorale ed il midollo spinale adiacente (Fig. 4);

3. possibilità di ricostruire le immagini tomografiche secondo diversi piani anatomici. Ciò facilita la valutazione della reale estensione delle lesioni nel rachide e consente di studiare anche attraverso altri piani il rapporto di una lesione con le strutture adiacenti (Fig. 4).^{13,24} Le ricostruzioni nei diversi piani sono utili per riconoscere fratture patologiche o aree a rischio di frattura, elementi che condizionano fortemente la prognosi del paziente.²⁵ Va ricordato che la qualità delle ricostruzioni biplanari è influenzata dalla tecnica di scansione e viene migliorata dall'utilizzo di metodiche multistrato, da una collimazione sottile ed eventuale overlapping di fette adiacenti;
4. possibilità di studiare in poche decine di secondi lunghi segmenti del rachide ed includere nella scansione anche settori anatomici più ampi. L'esecuzione di TC "total body" consente di evidenziare lesioni viscerali concomitanti a carico di organi o apparati anche lontani dalle lesioni del rachide, come per esempio lesioni dello scheletro appendicolare o di organi addominali. Ciò risulta di particolare importanza nella stadiazione tumorale, per identificare eventuali lesioni concomitanti anche non correlate al MM e stabilire quindi una prognosi corretta e la terapia più adeguata per quel particolare paziente;
5. la TC permette di effettuare biopsie osteomidollari (Fig. 6). Ricordando che per avere una diagnosi definitiva di MM è necessario avere la conferma citologica ed istologica, la TC è la procedura di radiologia interventistica di elezione. Sono infatti possibili campionamenti di tessuto ottenuti in modo estremamente preciso anche da sedi profonde altrimenti inaccessibili, se non chirurgicamente. Anche in Medicina Veterinaria, è dimostrata un'alta percentuale di successo nell'ottenere campioni diagnostici mediante tale tecnica, con basso rischio di complicazioni.²⁹

La RM è considerata sia in campo umano sia veterinario la metodica di elezione per lo studio delle patologie spinali. Essa, garantendo una superiore risoluzione per i tessuti molli, fornisce un'ottima visualizzazione del midollo spinale, dei suoi rapporti con il rachide e del suo eventuale coinvolgimento in processi patologici.

Il grado di contrasto ottenibile nelle varie sequenze (pesatura T1, T2 e tecniche specifiche per la

soppressione del tessuto adiposo STIR) consente inoltre di studiare il midollo osseo evidenziandone le modificazioni patologiche.

Nel nostro studio le sequenze STIR sono risultate, in accordo con la letteratura umana, quelle più sensibili per l'identificazione di lesioni mielomatose a carico del midollo osseo ed il loro inserimento nei protocolli di studio RM per il mieloma multiplo è altamente auspicabile.

Sebbene l'aspetto RM dei focolai ossei mielomatosi non possa considerarsi specifico, l'evidenziazione di lesioni multifocali prevalentemente localizzate in sede di spongiosa ossea consente di porre il MM tra le più probabili diagnosi differenziali. In medicina umana sono stati identificati 5 diversi "patterns" RM compatibili con MM³⁰:

1. il midollo osseo può apparire normale nonostante la presenza, dimostrata microscopicamente, di un'infiltrazione da parte delle plasmacellule;
2. si può avere un interessamento focale del midollo;
3. si può avere un'infiltrazione midollare diffusa e omogenea;
4. l'infiltrazione può essere mista, focale e diffusa;
5. infine si può avere un pattern cosiddetto "salt-and-pepper", con disomogeneità del midollo osseo e interposizione di aree di grasso.

Nel nostro studio abbiamo messo in evidenza quadri RM sovrapponibili ai pattern 2, 3 e 4, dimostrando forti analogie tra la presentazione RM della patologia in ambito veterinario rispetto all'uomo. Il numero estremamente limitato di casi clinici studiati non consente di escludere anche in campo veterinario sia la presenza di falsi negativi (pattern 1), sia di aspetti del midollo osseo tipo "salt and pepper" (pattern 5).

Degno di considerazione è il pattern 3 (infiltrazione midollare diffusa). In questa evenienza, e soprattutto in stadi in cui non è ancora evidente una chiara osteolisi, la RM può costituire l'unico mezzo di diagnostica per immagini in grado di porre in evidenza le lesioni mielomatose.³¹ Tale reperto assume particolare significato alla luce di studi effettuati sull'uomo che assegnano significato prognostico all'infiltrazione neoplastica del midollo osseo in corso di MM.³⁰

La presenza di aree di iperintensità T2 endomidollari non associate a presa di contrasto è compatibile con modificazioni vascolari (edema) secondari alla compressione extradurale e a sviluppo di cavità idrosiringomieliiche conseguenti ad alterato deflusso liquorale.

In questo studio la RM ha confermato la capacità superiore rispetto ad altre tecniche di definire la morfologia della compressione del midollo spinale e di indicare la presenza di sofferenza della corda midollare attraverso un aumento del segnale T2. Tali reperti risultano di fondamentale importanza per una corretta stadiazione della neoplasia.

Meritevole di commento è la compressione del midollo spinale ventrolaterale con morfologia a V, riscontrata in un caso. Tale reperto, comune anche ad altre neoplasie ed infezioni del corpo vertebrale, è ben descritto in medicina umana (cosiddetto "segno della tendina" o "curtain sign"). La morfologia a V dipende dalla crescita tumorale lateralmente al legamento longitudinale dorsale, situato sul piano mediano del canale spinale, che funziona da barriera all'espansione dorsale del tessuto neoplastico.

Un limite della RM nello studio del mieloma multiplo è la scarsa adattabilità della metodica ad uno studio di tutto lo scheletro in tempi ragionevoli. Pur essendo in grado di mettere in evidenza lesioni mielomatose anche in altri distretti, il suo impiego rimane quindi prevalentemente confinato allo studio del rachide dove esplica le sue migliori potenzialità diagnostiche.

Nel presente studio non sono state considerate altre tecniche di diagnostica per immagini come la fluoroscopia in quanto oggi poco diffusa, poco accurata e fonte di forte esposizione degli operatori ai raggi X. Tale metodica ha avuto in passato un importante ruolo nell'esecuzione di prelievi mirati. Occorre inoltre segnalare, tra le metodiche utili per il MM, anche la scintigrafia. L'esame scintigrafico può rivelare un intenso "uptake" di radiofarmaco nelle lesioni litiche, permettendo di evidenziare una neoplasia multifocale.³²

CONCLUSIONI

Il nostro studio ci ha permesso di descrivere i quadri patologici causati dal MM in radiologia convenzionale, TC e RM. L'esiguo numero di casi clinici non consente l'esecuzione di uno studio comparativo significativo.

Tuttavia, anche in accordo con i dati presenti in letteratura umana, si può confermare la superiorità delle metodiche di diagnostica per immagini avanzate rispetto alla radiologia convenzionale.

In particolare la TC presenta il vantaggio di poter studiare in tempi brevi tutto lo scheletro, di essere particolarmente sensibile nel porre in evidenza le lesioni osteolitiche e di permettere l'esecuzione di biopsie TC guidate.

I vantaggi più evidenti della RM sono costituiti dalla sua elevata sensibilità per lesioni caratterizzate da infiltrazione diffusa dei corpi vertebrali in assenza di osteolisi e dalla superiore capacità di evidenziare la morfologia del coinvolgimento compressivo del midollo spinale e di un eventuale suo danno parenchimale.

Parole chiave

Mieloma multiplo, cane, radiologia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica.

■ **Radiology, computed tomography and magnetic resonance in multiple myeloma of the dog. Personal caseload and review of the literature**

Summary

Multiple myeloma (MM) is a rare malignant tumor of plasma cells that proliferate and accumulate in bone marrow. The clinical signs observed are due to neoplastic cells infiltration of the bone marrow and/or other tissues. Osteolytic lesions are among the criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The aim of this study is to retrospectively analyze different techniques of diagnostic imaging for studying bone lesions, very common in this condition. We reviewed 8 dogs with histological diagnosis of multiple myeloma. Survey radiograph was taken in one dog, computed tomography in one dog, radiology and magnetic resonance in two cases and four

dogs were studied with radiology and computed tomography. Multiple osteolytic lesions of vertebrae, scapula, ribs and pelvis were observed. In 1 case, by radiology, atypical lytic and proliferative lesions were found. In general, radiology, computed tomography and magnetic resonance are useful modalities in case of MM. Computed Tomography (CT) and magnetic resonance (MR) allowed the visualization of the neoplastic infiltration of the vertebral canal, when present. Magnetic resonance permitted a more accurate assessment of the extension of the lesion inside the spinal canal and delineated spinal cord damage. Computed tomography also allowed both to stage the disease through a complete examination of the animal, and perform a guided biopsy for cytology and histopathology.

Key words

Multiple myeloma dog, radiology, computed tomography, magnetic resonance.

BIBLIOGRAFIA

1. Marconato L, Del Piero F: Neoplasie delle plasmacellule. In: *Oncologia medica dei piccoli animali*. Poletto editore, 2005, pp 623-634.
2. Vail DM: Plasma cell neoplasm. In: Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Saunders Elsevier 2007, pp 769-784.
3. Matus RE, Leifer CE, MacEwen EG, Hurvitz AI: Prognostic factors for multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 188:1288-1291, 1986.
4. MacEwen EG, Hurvitz AI: Diagnosis and management of monoclonal gammopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 7:119-132, 1977.
5. Osborne CA, Perman V, Sautter JH, Stevens JB et al: Multiple myeloma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 153:1300-1319, 1968.
6. Van Bree H, Pollet L, Cousemont W et al: Cervical cord compression as a neurologic complication in an IgG multiple myeloma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:317-323, 1983.
7. Bartels JE, Cawley AJ, McSherry BJ, Percy DH: Multiple Myeloma (Plasmacytoma) in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 13:36-42, 1972.
8. Silvestris F, Lombardi L, Matteo M, Bruno A et al: Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk. Res.* 31:129-138, 2007.
9. Mahnen H, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T et al: Multidetector CT of the Spine in Multiple Myeloma: Comparison with MR Imaging and Radiography. *AJR* 178:1429-1436, 2002.
10. Bertolini G, Borsetto A, Furlanello T, Caldin M: Whole-body multidetector CT in the diagnosis of myeloma-related disorders in dog. *Proceedings EAVDI - Annual Meeting* 2007.
11. Jergens AE, Miles KG, Moore FM: Atypical lytic proliferative skeletal lesions associated with plasma cell myeloma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 31:262-264, 1990.
12. Da Silva PFN, Bracarense APFRL, Von Galen LG et al: Multiple myeloma in a dog. *Braz J Vet Pathol* 1(1):21-24, 2008.
13. Sande RD: Radiography, myelography, computed tomography and magnetic imaging of the spine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22:811-831, 1992.
14. Sorenson SM, Gentili A, Masih S, Andrews CL: Multiple Myeloma. *Radiology* 2007.
15. Cohnen H, Uppenkamp M, Meusers P, Brittinger G: POEMS syndrome. A rare variant of osteosclerotic multiple myeloma with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-gradient and skin lesions. *Med Klim* 93(11):678-82, 1998.
16. Thrall DE: Neoplasia. In: Thrall DE. *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. Philadelphia:WB. Saunders Co, 2005.
17. Langley-Hobbs SJ, Carmichael S, Lamb CR, Bjornson AP et al: Polyostotic lymphoma in a young dog: a case report and literature review. *J Small Anim Pract* 38(9):421-16, 1997.
18. Shell L, Davenport DJ, Barber DL, Chickering WV: Generalized skeletal involvement of a hematopoietic tumor in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 194(8):1077-8, 1989.
19. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS: The radiological demonstration of osseous metastases: experimental observations. *Clin Radiol* 18:158-162, 1967.
20. Morgan JP, Ackerman N, Bailey CS, Poole RR: Vertebral tumors in the dog: A clinical, radiologic and pathologic study of 61 primary and secondary lesions. *Vet Radiol* 21:197-212, 1980.
21. Stickle RL, Hathcock JT: Interpretation of computed tomographic images. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23: 417-435, 1993.
22. Redmond J, Spring DB, Munderloh SH, George CB et al: Spinal computed tomography in the evaluation of metastatic disease. *Cancer* 54:253-258, 1984.
23. O'Rourke T, George CB, Redmond J et al: Spinal computed tomography metrizamide myelography in the early diagnosis of metastatic disease. *J Clin Oncol* 4:576-583, 1986.
24. Wortman JA: Principles of x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Semin Vet Med Surg (Sm Ani)* 1:176-184, 1986.
25. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB, Blondin D et al: Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol.* 18(1):51-8, 2008.
26. Durie B: GM Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 13:300-309, 1986.
27. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36:842-854, 1975.
28. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R: Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *European journal of radiology* 54:289-297, 2005.
29. Vignoli M, Ohlerth S, Rossi F et al: Computed tomography-guided fine-needle aspiration and tissue-core biopsy of bone lesions in small animals. *Vet Radiol Ultrasound* 45(2):125-130, 2004.
30. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M: Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 55(1):56-63, 2005.
31. Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G et al: Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: Diagnostic and Clinical Implications. *J. Clin. Oncol* 25(9):1121-1128, 2007.
32. Cowgill ES, Neel JA, Ruslander D: Light-Chain Myeloma in a Dog. *J Vet Intern Med*;18:119-121, 2004.