

Insufficienza epatica in corso di Mieloma Multiplo nel gatto: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

RIASSUNTO

Un gatto europeo a pelo raso, femmina sterilizzata, di 14 anni, è stata condotta alla visita a causa di progressiva letargia, debolezza e disoressia. L'esame fisico non rilevava significative anomalie mentre gli esami di laboratorio, l'ecografia addominale, la citologia midollare e la citologia splenica ecoguidata permettevano di emettere la diagnosi di Mieloma Multiplo. La terapia antineoplastica, basata su Melfalan e Prednisone, consentiva una rapida e significativa remissione dei segni clinici, con una eccellente qualità di vita, malgrado la persistenza della ipergammaglobulinemia. La terapia antineoplastica è stata così mantenuta per 9 mesi, dopodiché si è assistito ad un grave declino delle condizioni fisiche, con anoressia e vomito, grave anemia, e marcata infiltrazione epatica da parte di plasmacellule neoplastiche con secondaria insufficienza epatica. Il gatto è stato sottoposto ad eutanasia e l'esame necroscopico ed istologico di milza e fegato ha confermato il grave interessamento dei due organi.

INTRODUZIONE

Il Mieloma plasmacellulare, o Mieloma Multiplo (MM), è una patologia linfoproliferativa, rara nel cane e molto rara nel gatto, con una incidenza inferiore all'1% di tutte le neoplasie ematopoietiche^{1,2,3}, rispetto alla frequenza molto più elevata nell'uomo dove rappresenta dal 13 al 33% dei tumori emopoietici⁴.

È caratterizzata da proliferazione monoclonale di plasmacellule maligne, o di loro precursori, che coinvolge diverse sedi midollari². L'infiltrazione mielomatosa extra-midollare è comunemente riportata nel gatto^{5,6}, dove i tessuti ricchi di elementi reticoloendoteliali, come milza, fegato e linfonodi rappresentano i siti più frequentemente coinvolti⁵; dato questo in ulteriore contrasto con l'uomo, nel quale l'infiltrazione extra-midollare, anche se relativamente frequente come riscontro autopsico, è di rado clinicamente diagnosticata in vita⁷.

Colpisce i soggetti anziani, con una mediana attorno ai 12-14 anni, con i gatti domestici a pelo corto più spesso rappresentati, e con una leggera maggiore incidenza nei soggetti di sesso maschile^{1,2,6}.

L'origine del MM è sconosciuta, e non è stata associata a infezione dal F.I.V., Fe.L.V. o Coronavirus^{2,3,8,9}.

Dovrebbe essere sospettato in ogni caso in cui le proteine totali plasmatiche e le globuline plasmatiche appaiano particolarmente elevate⁸, mentre nelle diagnosi differenziali vanno considerate altre condizioni patologiche quali il linfoma, il plasmocitoma splenico¹⁰ e patologie infettive quali la Peritonite Infettiva Felina^{10,11}.

I segni clinici per i quali i pazienti felini con MM vengono solitamente portati alla visita sono non specifici, come inappetenza, perdita di peso e letargia, ed anche le anomalie riscontrabili all'esame clinico sono non specifiche^{2,3,6,8,9}.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un gatto europeo a pelo raso, femmina sterilizzata, di 14 anni, è stata condotta alla visita per progressiva letargia, debolezza e disoressia.

La gatta appariva leggermente depressa, rispetto al carattere a noi già noto. L'esame fisico non rilevava però altre anomalie, con peso corporeo di 6,3 kg e BCS (Body Condition Score) di 4/5, e temperatura corporea, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria nella norma.

L'esame emocromocitometrico non ha rilevato alcuna anomalia, con Hct 34% (indici di riferimento o Reference Range RR 24-46%); Hb 10,5 g/dL (RR 8-14 g/dL); RBC $8,04 \times 10^6/\mu\text{L}$ (RR $6-10 \times 10^6/\mu\text{L}$); MCV 42 fL (RR 40-52 fL) e WBC $9,900 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RR $6-15 \times 10^3/\mu\text{L}$); anche la con-

Gabriele Aquino

Ospedale Veterinario "Ardenza" Livorno

Vanessa Turinelli

PhD, DECVCP, Idexx Italia

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 21/12/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 06/06/2011".

ta piastrinica automatica e la stima piastrinica manuale erano entro i normali limiti ($154 \times 10^3/\mu\text{L}$; RR $150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Il profilo biochimico ha invece rivelato una grave iperproteinemia ($10,6 \text{ gr/dL}$; RR $5,8-8,4 \text{ gr/dL}$) caratterizzata da iperglobulinemia ($7,6 \text{ gr/dL}$; RR $2,8-5,4 \text{ gr/dL}$) con valore normale di Albumine ($3,0 \text{ gr/dL}$; RR $2,4-3,9 \text{ gr/dL}$) e leggera ipernatremia (170 mEq/L ; RR $150-165 \text{ mEq/L}$) mentre le concentrazioni sieriche di Creatinina, BUN, sALP, sALT e di Ammonio (NH_4) erano entro i limiti della norma.

Trattandosi di un gatto libero di uscire all'esterno del proprio appartamento, è stato eseguito il test per la ricerca del virus della Leucemia Felina e per gli anticorpi verso il virus della Immunodeficienza Felina, ed entrambi sono risultati negativi ed è stato inviato ad un laboratorio "esterno" il siero per la determinazione del titolo anticorpale verso il Coronavirus Felino, ed è stata richiesta l'Elettroforesi delle Proteine Sieriche.

Il gatto è stato trattato con fluidoterapia endovenosa, con Soluzione di Ringer Lattato, e con Cefovecin al dosaggio di 8 mg/kg (Convenia®) in attesa dei risultati dei test di laboratorio.

Dopo cinque giorni, con il gatto in condizioni cliniche immutate, l'esame emocromocitometrico rivelava una lieve anemia normocitica normocromica (Hct 21%; Hb $7,4 \text{ gr/dL}$; RBC $5,25 \times 10^6/\mu\text{L}$) ed il profilo biochimico una più grave iperproteinemia ($>11 \text{ gr/dL}$) ed iperglobulinemia ($>8,7 \text{ gr/dL}$), bas-

so valore di Albumine ($2,3 \text{ gr/dL}$) e normale calcemia ($8,9 \text{ gr/dL}$; RR $8,6-10,6 \text{ gr/dL}$). Il test anticorpale per Coronavirus era risultato negativo.

Le immagini radiografiche dell'addome mostravano una leggera epatomegalia, mentre quelle del torace un quadro di assoluta normalità.

L'ecografia addominale confermava la lieve epatomegalia, con ecostruttura leggermente iperecogena omogenea, e mostrava una milza leggermente aumentata di volume, con profilo irregolare, leggermente iperecogena ed ecostruttura grossolana (coarsa).

L'esame delle urine su campione raccolto per cistocentesi indicava moderata proteinuria (2+ con esame effettuato con stick) e Peso Specifico di 1038 (RR 1035-1065).

A causa del concreto sospetto di MM, è stato eseguito uno screening per proteinuria di Bence-Jones (metodo immunonefelometrico) che ha rilevato proteinuria con presenza di catene leggere di tipo Lambda ($0,26 \text{ mg/L}$).

L'elettroforesi delle proteine sieriche ha inoltre mostrato una gammopatia monoclonale, con picco M (59%, RR 16,2-28,2%) (Figura 1).

È stato quindi eseguito un esame del midollo osseo emopoietico (Figura 2), che ha rivelato una importante infiltrazione plasmacellulare, focale e multipla, rappresentante circa il 22% di tutte le cellule nucleate midollari. Queste plasmacellule mostravano atipie citoplasmatiche e nucleari, ed erano caratterizzate da nuclei rotondi di medie dimensioni (del diametro di circa 2 eritrociti), cromatina grossolana ed irregolarmente addensata, un nucleolo centrale (non sempre presente), citoplasma abbondante e moderatamente basofilo con un certo grado di formazione dell'apparato di Golgi; cellule binucleate erano presenti, ma non erano evidenti figure mitotiche. Erano presenti e degne di nota una importante diseritropoiesi con segni di displasia degli stadi più maturi della linea eritroide, associati alla presenza di figure apoptotiche dei precursori eritroidi; la linea mieloide era invece ben rappresentata e caratterizzata da lievi segni di displasia.

L'esame citologico della milza e del fegato, eseguito per ago infissione con guida ecografica, ha rilevato a livello splenico una popolazione cellulare linfoide eterogenea di piccoli linfociti maturi ed una aumentata presenza di plasmacellule mature ed immature, con numerose cellule linfoidi di grandi dimensioni, con nuclei irregolari, spesso bi e trinucleate, ed un basso numero di figure mitotiche, quadro indicativo di proliferazione plasmacellulare neoplastica (Figura 3). I campioni raccolti a livello epatico non hanno invece mostrato alcuna anomala proliferazione plasmacellulare neoplastica.

Sulla base dell'esame del midollo osseo emopoietico e dei rilievi citologici splenici, in accordo con i rilievi di ipergammaglobulinemia con gammopatia

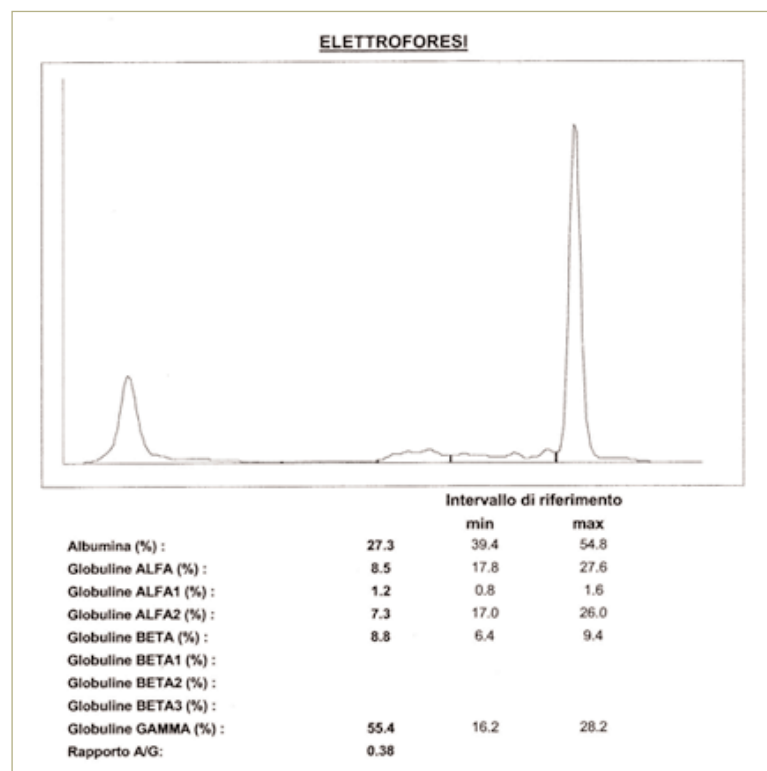


FIGURA 1 - Tracciato elettroforetico delle proteine sieriche; è evidente la grave diminuzione delle albumine sieriche e la gammopatia monoclonale con picco M.

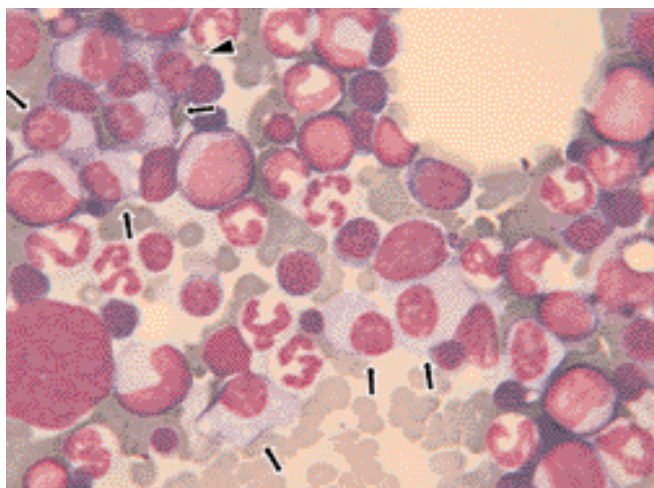


FIGURA 2 - Esame citologico del midollo osseo emopoietico. In un quadro cellulare eterogeneo, con vari precursori eritroidi e mieloidi, sono evidenti numerose plasmacellule displastiche, caratterizzate da nucleo rotondo eccentrico, cromatina fine ma irregolarmente rinforzata, nucleoli visibili in alcuni elementi; citoplasma esteso, moderatamente basofilo, talvolta vacuolizzato e privo di arcoplasma (frecce); è evidente una plasmacellula binucleata con abbozzo di arcoplasma (punta di freccia) (MGG, 1000x).

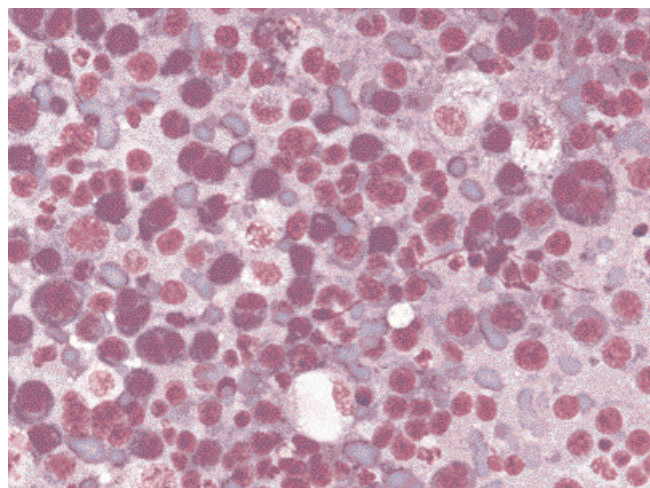


FIGURA 3 - Esame citologico eseguito per ago-infissione del parenchima splenico; presenza di numerose plasmacellule displastiche, di cui alcune binucleate e trinucleate (Diff Quik, 400x).

monoclonale e con il rilievo di proteinuria di Bence-Jones a catene leggere di tipo Lambda, è stata emessa diagnosi di Mieloma, con coinvolgimento splenico.

La stadiazione appropriata per questo paziente ha compreso anche radiografie dello scheletro assiale ed appendicolare, che non hanno evidenziato alcuna lesione osteolitica, l'ecocardiografia, che ha escluso ipertrofia ventricolare, e l'esame del fondo oculare che ha escluso emorragie o distacchi retinici.

Il gatto è stato quindi dimesso dall'Ospedale Veterinario dopo prescrizione di una terapia antineoplastica basata su Melfalan e Prednisone, cosiddetta "a ciclo continuo". Il Melfalan (Alkeran®; Wel-

come) è stato somministrato al dosaggio di 0,5 mg (1/4 di compressa da 2 mg, suddivisa e reincapsulata da Farmacista autorizzato), corrispondente ad una posologia di 0,08 mg/kg, ogni 24 ore per 14 giorni, poi ridotta a 0,5 mg ogni 48 ore; il Prednisone (Deltacortene 25®; Bruno Farmaceutici SpA) è stato inizialmente somministrato al dosaggio di 6,25 mg (1/4 di compressa), corrispondente alla posologia di 1 mg/kg, una volta al giorno, sostituito dopo 14 giorni con Metilprednisolone Acetato (Depo-Medrol Vet®; Pfizer) alla dose di 20 mg ogni 14 giorni per permettere al proprietario una terapia di più semplice somministrazione.

Una visita clinica è stata effettuata ogni 14-21 giorni e durante ciascuna visita sono stati effettuati

TABELLA I
Tabella riassuntiva delle principali alterazioni ematologiche

Data	28/11	13/12	10/1	3/4	16/6	22/9	8/10
Giorno	0	15	43	109	182	280	296
Hct	34,1	33,1	38,5	47,1	38,7	35,2	11,2
WBC/neutrofili	9,9 / 7,4	5,6 / 4,0	3,1 / 2,5	5,5 / 4,3	5,9 / 4,6	4,0 / 2,8	5,5 / 4,3
T-Prot	10,6	>11,0	10,0	11,1	10,8	11,5	9,4
Albumine	3,0		2,8		3,4	2,7	2,1
Ca++		8,5				9,8	9,3
Altri parametri significativi	NH ₄ 10 sALT 23				BUN 18 TBil 0,3 sALT 40 sAST 15 LDH 100 Glu 140	BUN 27 Crea 1,4 TBil 0,2 sALT 158 sAST 78	BUN 125 Crea 3,1 Glu 65 TBil 0,2 sALT >1000 sAST >1000 LDH 3606 TChol 125 NH ₄ 177

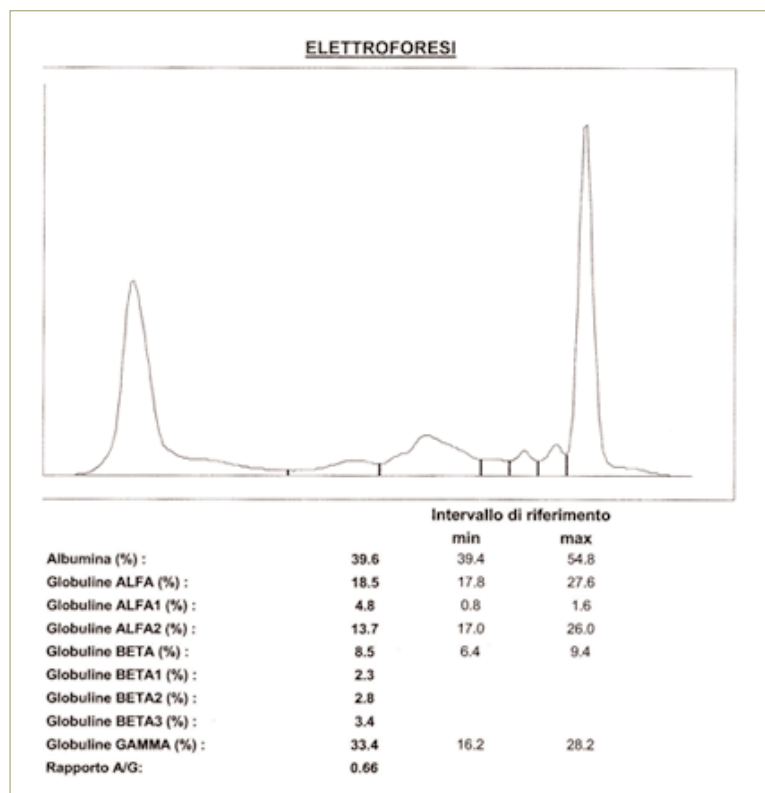


FIGURA 4 - Tracciato elettroforetico delle proteine sieriche effettuato dopo 30 giorni dall'inizio della terapia antineoplastica; rispetto al controllo è apprezzabile un moderato aumento delle albumine sieriche.

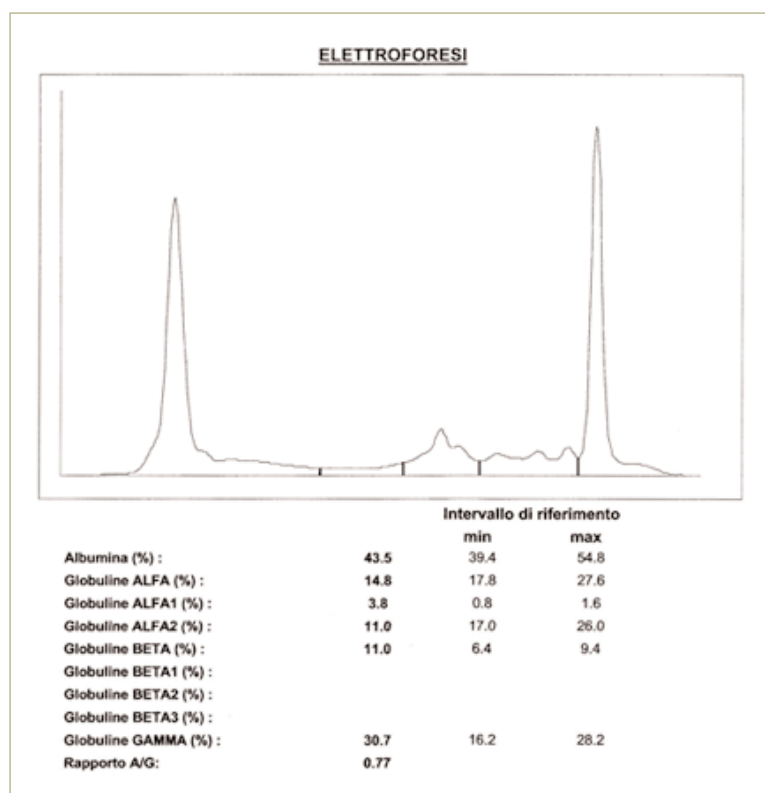


FIGURA 5 - Tracciato elettroforetico delle proteine sieriche effettuato dopo 90 giorni dall'inizio della terapia; rispetto ai controlli è apprezzabile la lieve diminuzione di ampiezza del picco M.

esame fisico, esame emocromocitometrico ed EFR delle proteine sieriche (Tabella I).

Il gatto ha mostrato una rapida e significativa remissione dei segni clinici, rappresentati da letargia, debolezza ed inappetenza, con una eccellente qualità di vita.

Malgrado la mancata diminuzione delle proteine sieriche totali, è stato possibile documentare una corrispondente risposta alla terapia antineoplastica come testimoniato dalla diminuzione della frazione gammaglobulinica e dal progressivo aumento dell'albuminemia e del rapporto albumina/proteine sieriche (Figura 4 e 5).

Durante il decorso della terapia, si è assistito, come unica alterazione ematologica, alla rapida e progressiva insorgenza di leucopenia, con neutropenia di grado lieve (grado I secondo VCOG) (Tabella I), comunque asintomatica, che ci ha costretti, alla sesta settimana di terapia, a diminuire la posologia del Melfalan, da 0,5 mg ogni 2 giorni a 0,5 mg ogni 4 giorni, mentre la terapia steroidea è stata continuata alla stessa dose per tutto il corso della patologia.

La terapia antineoplastica è stata così mantenuta per 9 mesi.

Il gatto è stato quindi presentato alla visita clinica a seguito di un grave declino delle condizioni fisiche, marcata debolezza, anoressia e vomito. L'esame fisico ha rilevato mucose pallide e moderata disidratazione, lieve ipotermia (37°0 C), lieve bradicardia (120 bpm) e leggera polipnea (62 rpm). L'esame emocromocitometrico ha evidenziato una grave anemia (Hct 11,2; Hb 3,7; RBC $2,41 \times 10^6/\mu\text{L}$), lieve leucopenia (WBC $5,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) e moderata trombocitopenia ($49 \times 10^3/\mu\text{L}$), ed il profilo biochimico un drammatico aumento di sALT ($>1000\text{u/L}$), sALP ($>1000\text{u/L}$) e LDH (3606u/L), proteine sieriche e globuline diminuite rispetto all'intero corso della patologia (rispettivamente 9,4 e 7,3 gr/dL), basso livello di Albumine (2,1 gr/dL) e Glucosio (65 mg/dL; RR 80-120 mg/dL), ed un grave aumento dell'Ammoniemia (NH_4) (177 mcg/dl; RR <45 mcg/dl), lieve aumento della Creatinina (3,1 mg/dL; RR 0,8-2,0 mg/dL) e grave aumento della BUN (125 mg/dL; RR 15-38 mg/dL). L'esame delle urine non ha mostrato particolari anomalie, ed ha rilevato tracce di proteine, pH 6,5 e peso specifico 1038. Le radiografie del torace apparivano ancora ineccepibili, mentre la radiografia addominale mostrava una grave epato e splenomegalia. L'ecografia addominale ha confermato questi rilievi, ed ha evidenziato la presenza di una piccola quantità di versamento addominale, caratterizzato mediante paracentesi come "essudato sterile" con Peso Specifico 1036 e con 2.100 cellule nucleate, rappresentate da macrofagi attivati e rari granulociti neutrofili segmentati. L'esame citologico di milza e fegato ha evidenziato una marcata infiltrazione di plasmacellule neoplastiche di entrambi gli

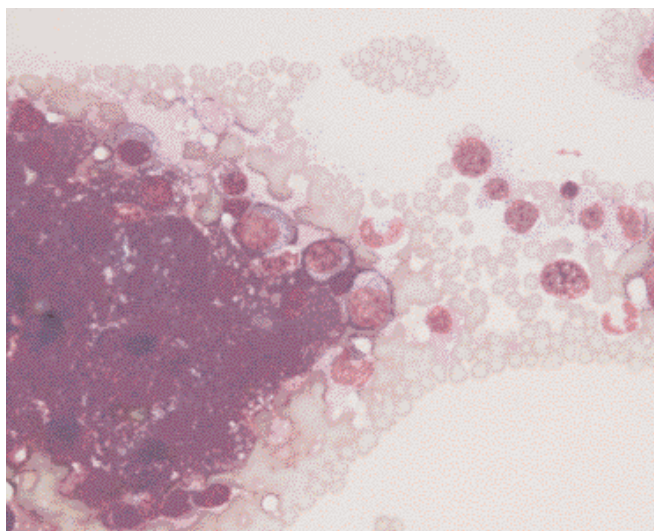


FIGURA 6 - Esame per ago-infissione epatica; in prossimità di un cluster di epatociti poco riconoscibili per gli evidenti segni di displasia citoplasmatica, è evidente la significativa presenza di plasmacellule displastiche (Diff Quik, 400x).



FIGURA 7 - Fegato; epatomegalia con grave arrotondamento dei margini e presenza di numerose aree brunastre per emorragie parenchimali.

organi (Figura 6). La ripetizione dell'esame citologico del midollo osseo ha rilevato una grave infiltrazione plasmacellulare (29% delle cellule nucleate totali) ed una grave diseritropoiesi con una importante percentuale di morte degli eritroblasti più maturi all'interno del midollo osseo, probabile conseguenza della infiltrazione plasmacellulare stessa.

Viste le cattive condizioni cliniche del soggetto, la difficoltà di proporre una efficace terapia alternativa, e la prognosi infausta che si prospettava, il gatto è stato sottoposto ad eutanasia.

All'esame necroscopico il gatto appariva ancora in buona condizione di nutrizione, avendo perso meno del 3% del peso corporeo. L'esame macroscopico ha evidenziato significativa epatomegalia e splenomegalia. Il fegato era caratterizzato da margini arrotondati ed appariva coperto da piccoli spot brunastri (Figura 7). Il profilo della milza era alterato da numerosi piccoli noduli leggermente esofitici (Figura 8).

All'esame istopatologico il parenchima epatico appariva diffusamente infiltrato da plasmacellule neoplastiche, alcune bi o trinucleate, con fre-

quenti figure mitotiche atipiche, prevalentemente localizzate nell'area periportale. Ampie aree erano caratterizzate da emorragie ed ectasie vascolari, così come erano presenti aree di necrosi. Gli epatociti mostravano lieve ma diffusa degenerazione citoplasmatica, con presenza di vacuoli otticamente vuoti indicativi di lipidosi epatica, mentre erano presenti anche epatociti multinucleati e con figure mitotiche che rappresentavano rigenerazione epatocellulare (Figura 9). L'architettura della milza era profondamente alterata dalla presenza di plasmacellule neoplastiche, anche in questa sede occasionalmente binucleate e con nuclei ipercromatici, nucleoli multipli e con rare mitosi (Figura 10 e 11).



FIGURA 8 - Milza; splenomegalia con presenza di numerosi piccoli noduli parenchimali.

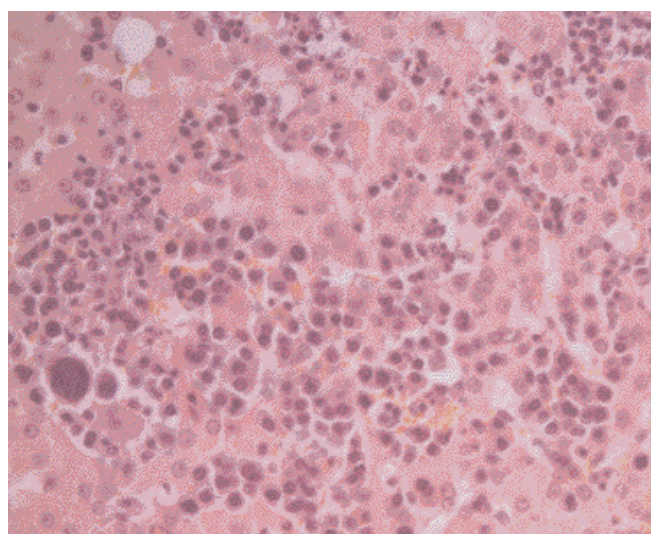


FIGURA 9 - Fegato: immagine istopatologica. Infiltrazione da parte delle plasmacellule neoplastiche che alterano l'architettura delle filiere degli epatociti (E-E, 200x).

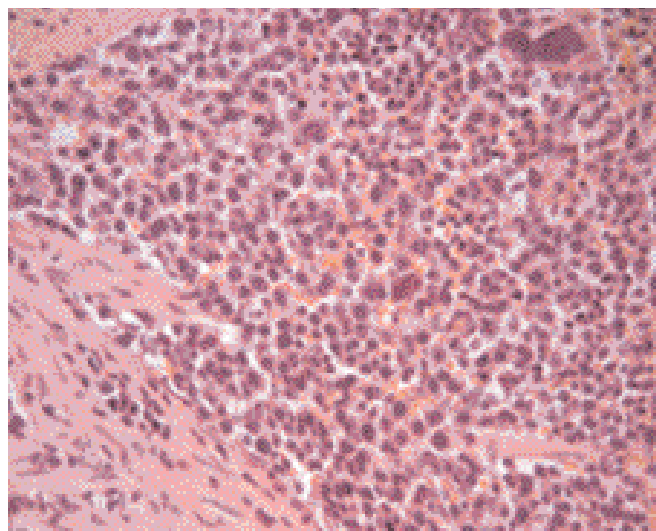


FIGURA 10 - Milza: immagine istopatologica. Grave infiltrazione splenica con alterazione dell'architettura dell'organo (E-E, 400x).

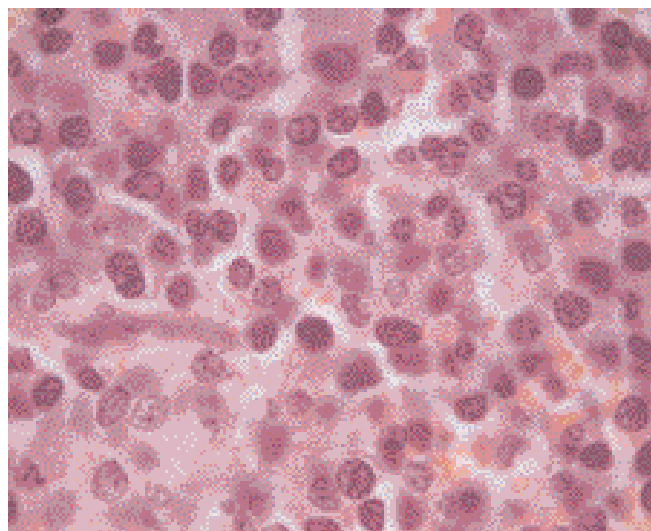


FIGURA 11 - Milza; presenza di plasmacellule neoplastiche binucleate e con nuclei ipercromatici (E-E, 1000x).

DISCUSSIONE

Il Mieloma Multiplo rappresenta una patologia raramente diagnosticata nel gatto, probabilmente per la reale bassa incidenza nella specie felina, anche se non può essere stimata la possibilità di errori diagnostici legati alla mancata esecuzione dell'esame citologico del midollo osseo ed il conseguente rischio di attribuire a patologia infettiva, ed in particolare alla Peritonite Infettiva Felina, il quadro clinico ed emato-chimico.

La diagnosi nell'uomo e nel cane è basata sulla presenza di almeno due dei seguenti criteri: dimostrazione di plasmacellule neoplastiche nel midollo osseo, in percentuale superiore al 20% del totale delle cellule nucleate; paraproteinemia, caratterizzata solitamente da un picco monoclonale a carico delle gammaglobuline; lesioni ossee osteolitiche; proteinuria con presenza di catene leggere (proteinuria di Bence-Jones)^{3,8}. Nel gatto il grado di coinvolgimento del midollo osseo può non essere così marcato come nel caso descritto (22%) e può non essere omogeneo³, tanto che anche una soglia del 10% può essere problematica da dimostrare per la diagnosi¹; viene quindi considerata di importanza diagnostica anche la morfologia delle plasmacellule e l'infiltrazione di altri organi^{1,2,5,12}.

L'incidenza delle lesioni osteolitiche, da noi non riscontrata e considerata bassa nel gatto fino a pochi anni fa⁵, è riportata in percentuale fino al 45-65% nei lavori più recenti^{1,2,8}. Questo può essere dovuto al fatto che la diagnosi richiede spesso radiografie di elevata qualità⁸.

La terapia del MM prevede la somministrazione di chemioterapia sistemica per ridurre la massa neoplastica e diminuire i livelli sierici di immunoglobuline^{2,3,11}, ed il trattamento degli effetti sistemici del-

la neoplasia, quando presenti, quali la disidratazione ed il deterioramento della funzionalità renale^{2,3,8,11}, mentre da alcuni Autori è raccomandata la somministrazione di terapia antibiotica anche in assenza di segni di sepsi, per il possibile deficit immunitario⁸. I protocolli chemioterapici convenzionali, a base di un agente alchilante, come il melfalan, e di prednisone, vengono somministrati in cicli continui, con somministrazione quotidiana dei farmaci, come nel caso trattato, o in cicli intermittenti o "pulsatili"¹³ che permettono comunque una minor frammentazione del farmaco, ed una diminuita frequenza di somministrazione orale, aspetto trascurabile nel paziente descritto, ma sempre da considerare nella specie felina. Protocolli diversi utilizzati nella terapia del MM nel gatto prevedono l'utilizzo di altri agenti alchilanti come la ciclofosfamide, ancora in associazione a steroidi, o la lomustina, in monoterapia¹³.

La remissione completa è raramente riportata⁸, mentre la remissione parziale è considerata un buon risultato clinico, con riduzione del 50% della paraproteinemia^{3,11}, come avvenuto nel nostro paziente, benché sia di rilievo il fatto che, durante la chemioterapia, abbiamo potuto osservare un miglioramento delle condizioni cliniche davvero rapido e significativo, anche se questo non ha coinciso inizialmente con una importante diminuzione nella concentrazione delle globuline sieriche.

La chemioterapia viene continuata indefinitamente fino alla comparsa di recidiva, che presenta comunque minor sensibilità agli agenti chemioterapici, o di tossicità inaccettabile della terapia stessa. La prognosi per il MM nel gatto non può quindi essere considerata favorevole^{2,3,11,12} e la maggior parte di questi pazienti viene sottoposta ad eutanasia al momento della diagnosi o nelle settimane o pochi mesi successivi a causa del deterioramen-

to delle condizioni fisiche e della scadente qualità di vita^{1,3}, anche se molti pazienti mostrano una temporanea remissione dei segni clinici in risposta ai diversi protocolli chemioterapici^{2,3,6,11}.

Il decorso della malattia è solitamente caratterizzato da un progressivo declino delle condizioni fisiche ed è influenzato dall'organo o dagli organi coinvolti dalla proliferazione delle cellule neoplastiche. Le complicazioni più frequenti riguardano insufficienza renale, infezioni per immunodeficienza, anomalie dell'emostasi e patologie scheletriche^{2,3,6,12}.

Il nostro soggetto aveva manifestato coinvolgimento extramidollare a carico della milza già al momento della valutazione iniziale, ma senza alcuna evidenza citologica né dati di laboratorio suggestivi del coinvolgimento epatico che ha caratterizzato l'evoluzione clinica della patologia. E benché l'aumentata attività degli enzimi epatici, sALT e sALP, sia un reperto comunemente segnalato in corso di MM nel gatto^{2,5} così come il rilievo istopatologico di infiltrazione plasmacellulare del fegato^{5,12}, non esistono in letteratura segnalazioni relative a manifestazioni cliniche legate ad epatopatia e ad insufficienza epatica in corso di MM nel gatto.

Nel nostro paziente il declino delle condizioni fisiche, che ha infine condotto alla eutanasia, è stato invece provocato dall'epatopatia e dalla grave anemia.

In corso di MM le alterazioni istopatologiche a carico del parenchima epatico possono essere caratterizzate da infiltrazione epatica da parte delle plasmacellule neoplastiche, ma anche da amiloidosi, con deposizione di catene leggere, o da lipidosi⁷. L'infiltrazione epatica può presentarsi in forma diffusa, c.d. sinusoidale, come nel caso descritto, o, meno frequentemente, in forma massiva o nodulare (plasmocitoma) che può causare anche ostruzione biliare⁷.

Nel nostro caso l'insufficienza epatica acuta, con i segni clinici e le alterazioni di laboratorio caratteristiche a carico degli indici di funzionalità epatica, quali l'ipoglicemia, l'ipoalbuminemia e l'aumento dell'Ammoniemia¹⁴, può essere giustificata dalla necrosi epatica diffusa, con il marcato aumento degli indici di integrità dell'epatocita, sALT, sAST ed LDH, caratterizzata istologicamente da massiva infiltrazione plasmacellulare dei sinusoidi e delle aree portalì epatiche, anche se in questo caso la lipidosi può aver contribuito alla condizione.

L'anemia in corso di MM può essere imputabile a varie cause: mielottisi, infiammazione cronica, anomalie dell'emostasi, distruzione eritrocitaria da parte delle cellule neoplastiche o infine alla elevata viscosità sierica^{10,15,16}. In questo caso non abbiamo osservato a livello midollare cellule neoplastiche con caratteristiche di eritrofagocitosi, ed il valore delle proteine sieriche era al livello minimo

durante tutto il corso della patologia; inoltre la sindrome da iperviscosità sierica si sviluppa raramente nel gatto^{8,12}, e questo paziente non ha mostrato alcun segno di patologia neurologica, cardiaca o oculare che potesse essere messa in relazione a questa. D'altra parte l'esame del midollo osseo effettuato nel follow-up aveva rilevato invece una grave diseritropoiesi, con una importante percentuale di morte degli eritroblasti più maturi all'interno del midollo osseo, da noi ipotizzata come evento secondario alla significativa infiltrazione plasmacellulare midollare.

In conclusione questo lavoro descrive un caso di Mieloma Multiplo, patologia raramente diagnosticata nel gatto, caratterizzato da una buona risposta clinica alla chemioterapia antineoplastica, ma contraddistinto da insolita evoluzione con grave invasione epatica da parte di plasmacellule neoplastiche, e grave anemia, con secondaria insufficienza epatica acuta.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il collega Dr Lorenzo Ressel per la diagnosi istopatologica di fegato e milza.

Parole chiave

Mieloma multiplo; gatto; insufficienza epatica.

Liver failure during multiple myeloma in a cat: case report and literature review

Summary

A 14-year-old spayed female domestic shorthair cat was presented to our attention for progressively worsening lethargy, weakness and inappetence. Physical examination revealed no abnormalities, while bloodwork, abdominal ultrasound, bone marrow examination and US-guided cytological evaluation of the spleen were suggestive of Multiple Myeloma. Antineoplastic therapy, based on Melphalan and Prednisone, led to a rapid and marked improvement of the presenting clinical signs, with an excellent quality of life, despite the persistence of hypergammaglobulinemia. Antineoplastic therapy was carried out for 9 months, afterwards we observed a severe decline in the clinical conditions, with anorexia and vomiting, severe anemia, and marked neoplastic infiltration of spleen and liver, leading to liver failure. The cat was euthanized and necropsy and histologic examination confirmed the severe involvement of both organs.

Key words

Multiple myeloma; cat; hepatic failure.

BIBLIOGRAFIA

1. Patel RT, Caceres A, French AF, et al: Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Vet Clin Pathol* 34: 341-352, 2005.
2. Vail DM: Plasma Cell Neoplasms. In: Withrow & MacEwen's Small animal Clinical Oncology 4th ed. Ed Withrow SJ, Vail DM. Saunders Elsevier, 2007, 769-778.
3. Marconato L: Neoplasie delle plasmacellule. In: Oncologia medica dei piccoli animali. Ed Marconato L, Del Piero F. Polletto Editore, 2005, 623-630.
4. Sirohi B, Powles R: Multiple myeloma. *Lancet* 363: 875-887, 2004.
5. Mellor PJ, Haugland S, Murphy S, et al: Myeloma-related disorders in cats commonly present as extramedullary neoplasms in contrast to myeloma in human patients: 24 cases with clinical follow-up. *J Vet Intern Med* 20 (6): 1376-1383, 2006.
6. Moore AS, Ogilvie GK: Bone Marrow Disorders. In: Feline Oncology. Ed Ogilvie GK, Moore AS. Veterinary Learning System, 2001, 228-232.
7. Bhandari MS, Mazumder A, Vesole DH: Liver Involvement in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 7 (8): 538-540, 2007.
8. Hanna F: Multiple mieloma in cats. *J Feline Med Surg* 7 (5): 275-287, 2005.
9. Caldin M, Carli E, Tasca S: Tumori mielo e linfoproliferativi. In: Oncologia del cane e del gatto. Ed Romanelli G. Elsevier Masson, 2007, 255-256.
10. Taylor SS, Tappin SW, Dodkin SJ, et al: Serum protein electrophoresis in 155 cats. *J Feline Med Surg* 12 (8): 643-653, 2010.
11. Vail DM, Thamm DH: Tumori dei tessuti emopoietici. In: Clinica Medica Veterinaria. Ed Ettinger SJ, Feldman EC. Elsevier Masson. 6a ed. italiana, a cura di Lubas G, Caldin M, 2008, 763-767.
12. Borgatti A: Plasma Cell Tumors. In: Schalm's Veterinary Hematology 6th ed. Ed Weiss DJ, Wardrop KJ. Wiley-Blackwell, 2010, 511-519.
13. Fan TM, Kitchel BE, Dhaliwal RS, et al: Hematological Toxicity and Therapeutic Efficacy of Lomustine in 20 Tumor-Bearing Cats: Critical assessment of a Practical Dosing Regimen. *J Am Anim Hosp Assoc* 38:357-363, 2002.
14. Cullen JM, van den Ingh TS, Bunch S, et al: Morphological classification of circulatory disorders of the feline and canine liver. In: Standards for Clinical and Hystological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease. Ed WSAVA Liver Standardization Group. Saunders Elsevier, 2006, 55-56.
15. Webb J, Chary P, Northrup N, et al: Erythrophagocytic multiple myeloma in a cat. *Vet Clin Pathol* 37, 302-307, 2008.
16. Forrester SD, Greco DS, Relford RL: Serum hyperviscosity syndrome associated with multiple myeloma in two cats. *J Am Vet Med Assoc* 200 (1): 79-82, 1992.