

CORNER DIAGNOSTICO

Oncologia



PRESENTAZIONE CLINICA

Russel, Jack Russell Terrier, maschio intero, di 9 anni, viene riferito per insorgenza di riluttanza al movimento e anoressia comparsi 10 giorni prima. Il paziente proviene dall'area urbana di Milano, è soggetto a regolari profilassi vaccinali e antiparassitarie e non vengono segnalate pregresse patologie. Nei giorni precedenti è stato trattato con 2 mg/kg/sid di Carprofen (Rimadyl 20 cpr 20 mg, Zoetis Srl, Italia), senza risposta clinica. All'esame clinico il paziente si presenta lievemente depresso, con mucose rosee e TRC < 2", frequenza cardiaca di 155 battiti al minuto, polsi arteriosi lievemente ipercinetici ma sincroni con la FC; la temperatura rettale è di 39.2°C e la pressione sistemica misurata con tecnica Doppler è di 180 mmHg. I restanti parametri risultano normali. Vengono effettuati un esame emocromocitometrico (Tabella 1), un profilo biochimico (Tabella 2) ed un esame

Riccardo Ferriani (Med Vet, GPCert SAIM)^{1,2,3}
Chiara Catalucci (Med Vet)^{1,4}

¹Ospedale Veterinario San Francesco (Milano)
²BiEsseA Laboratorio Analisi Veterinarie (Milano)
³Gruppo ENDOVET (Milano)
⁴Clinica Veterinaria Malpensa (Samarate)

delle urine (Tabella 3).

DOMANDE PER IL LETTORE

- 1) Quali sono le diagnosi differenziali da considerare con queste alterazioni clinico-patologiche?
- 2) Quali esami suggerireste sulla base delle diagnosi differenziali?

Tabella 1 - Risultati da esame emocromocitometrico; i valori sottolineati sono alterati rispetto agli intervalli di riferimento. *dati ottenuti mediante osservazione diretta dello striscio ematico.

Parametro	Valore	Intervallo di riferimento
RBC (M/ μ L)	<u>4.12</u>	5.75-8.87
HCT (%)	<u>26.3</u>	37.3-61.7
HGB (g/dL)	<u>9.3</u>	13.1-20.5
MCV (fL)	63.8	61.6-73.5
MCH (pg)	22.6	21.2-25.9
MCHCH (g/dL)	35.4	32.0-37.9
RDW (%)	16.9	13.6-21.7
RETIC (%)	0.5	
RETIC (K/ μ L)	21.4	10.0-110.0
RETIC-HGB (pg)	26	22.3-29.6
LEUCOCITI (K/ μ L)	10.48	5.05-16.76
NEUTROFILI (K/ μ L)*	8.85	2.95-11.64
BANDATI (K/ μ L)*	0	
LINFOCITI (K/ μ L)*	<u>0.42</u>	1.05-5.10
MONOCITI (K/ μ L)*	0.84	0.16-1.12
EOSINOFILI (K/ μ L)*	0.1	0.06-1.23
BASOFILI (K/ μ L)*	0	0-0.1
PIASTRINE (K/ μ L)	<u>30</u>	148-484
STIMA PIASTRINICA*	Inadeguata per difetto	
ALTERAZIONI ERITROCITARIE*	Rouleaux ++++	

Risposte alle pagine successive

Tabella 2 - Risultati del profilo biochimico; i valori sottolineati sono alterati rispetto agli intervalli di riferimento.

Parametro	Valore	Intervallo di riferimento
ALT (U/L)	43	16-78
AST (U/L)	19	10-44
ALP (U/L)	<u>177</u>	16-119
GGT (U/L)	3	≤ 11
AMILASI (U/L)	646	338-1800
LIPASI (U/L)	40	20-160
CK (U/L)	129	40-150
BILIRUBINA (mg/dL)	0.2	≤ 0.45
COLESTEROLO (mg/dL)	157	156-369
TRIGLICERIDI (mg/dL)	59	30-112
GLUCOSIO (mg/dL)	91	74-120
PROTEINE TOTALI (g/dL)	<u>14.1</u>	5.7-8.0
ALBUMINE (g/dL)	<u>1.6</u>	2.8-4.0
GLOBULINE (g/dL)	<u>12.5</u>	2.4-4.5
RAPPORTO ALB/GLOB	<u>0.13</u>	0.5-1.3
CREATININA (mg/dL)	1.1	0.5-1.8
UREA (mg/dL)	26	15-50
CALCIO (mg/dL)	11.2	7.3-11.3
FOSFORO (mg/dL)	5.1	2.6-6.2
SODIO (mmol/L)	144	140-154
POTASSIO (mmol/L)	4.6	3.8-5.6
COLORO (mmol/L)	108	102-117
PROTEINA C REATTIVA (mg/dL)	<u>1.38</u>	≤ 0.8
ASPETTO DEL SIERO	limpido	

Tabella 3 - Esame delle urine; i valori sottolineati sono alterati rispetto agli intervalli di riferimento.

Modalità di prelievo	Minzione spontanea	
Aspetto macroscopico	Giallo-chiaro limpido	
Aspetto del surnatante post centrifugazione	Giallo-chiaro limpido	
Parametro	Valore	Intervallo di riferimento
Esame chimico-fisico		
Peso specifico	<u>1012</u>	1015-1045
pH	7	5.5-7.5
Proteine	+	Negativo/+
Glucosio	Negativo	Negativo
Chetoni	Negativo	Negativo
Sangue/emoglobina/mioglobina	Negativo	Negativo
Bilirubina	Negativo	Negativo/+
Rapporto PU/CU	<u>4.9</u>	<0.4
Esame del sedimento		
Leucociti	Assenti	<5/HPF
Eritrociti	Assenti	<5/HPF
Cilindri	Assenti	Assenti-rari
Cristalli	Assenti	Assenti
Cellule epiteliali	Assenti	Assenti
Batteri	Assenti	Assenti
Gocce lipidiche	Assenti	
Materiale amorfo	Assenti	
Urocoltura	negativa	

RISPOSTE E RISULTATI

L'esame emocromocitometrico evidenzia moderata anemia normocitica, normocromica non rigenerativa con rouleaux e trombocitopenia. L'anemia non rigenerativa si associa a cause di ridotta eritropoiesi o di eritropoiesi inefficace. Tra le cause di ridotta eritropoiesi si riconoscono malattie che provocano ipoplasia/aplasia eritroide o ipoplasia/aplasia midollare; nel nostro caso si contemplano cause infiammatorie, infettive e di mielofitisi. Tra le cause di eritropoiesi inefficace si riconoscono forme immunomediate, diseritropoiesi/mielodisplasia e carenziali. I rouleaux sono caratterizzati da una distribuzione "impilata" dei globuli rossi sul vetrino e sono solitamente secondari alla presenza di iperproteidemie (prevalentemente globuline e fibrinogeno).

Le cause di trombocitopenia sono rappresentate da diminuita produzione midollare, distruzione periferica, consumo o sequestro. Un normale profilo coagulativo (PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina III, FPD e D-dimeri) ha reso poco probabile il consumo.

Sebbene una causa di distruzione periferica non possa essere esclusa, la presenza di bicitopenia fa emergere il sospetto di una patologia midollare (in prima ipotesi ipoplasia/aplasia midollare).

Al profilo biochimico si rilevano ipoalbuminemia ed iperglobulinemia grave. I meccanismi patogenetici che portano a ipoalbuminemia sono rappresentati da diminuzione compensatoria all'iperglobulinemia (in risposta all'aumento della pressione oncotica causata dall'iperglobulinemia), perdita e ridotta produzione. Per chiarire la natura dell'iperglobulinemia, viene eseguita un'elettroforesi sierica (Figura 1), che evidenzia la presenza di un picco monoclonale nella frazione delle γ globuline.

Tale rilievo è un evento raro associato più frequentemente a cause neoplastiche (mieloma, linfoma, leucemia), raramente a cause infettive (Ehrlichiosi cronica o Leishmaniosi) e, molto raramente, ad amiloidosi e malattie autoimmuni¹.

La presenza di un valore di calcio totale (Tabella 2) ai limiti superiori dell'intervallo di riferimento, in associazione ad ipoalbuminemia, fa sospettare la presenza di ipercalcemia.

Al fine di confermare tale sospetto viene valutato il calcio ionico, che risulta pari a 1.58 mmol/L (IR 1.2-1.4). L'ipercalcemia nel cane riconosce eziologie neoplastiche (prevalentemente linfoma, adenocarcinoma dei sacchi anali e mieloma multiplo) e meno frequentemente non neoplastiche (iperparatiroidismo primario o secondario, morbo di Addison, patologie renali, ipervitaminosi D, malattie granulomatose, patologie scheletriche, avvelenamento da rodenticidi, iatrogena)².

All'esame delle urine (Tabella 3) emerge un ridotto peso specifico urinario e un aumento del rapporto PU/CU. Un riscontro peculiare è la presenza di una lieve pro-

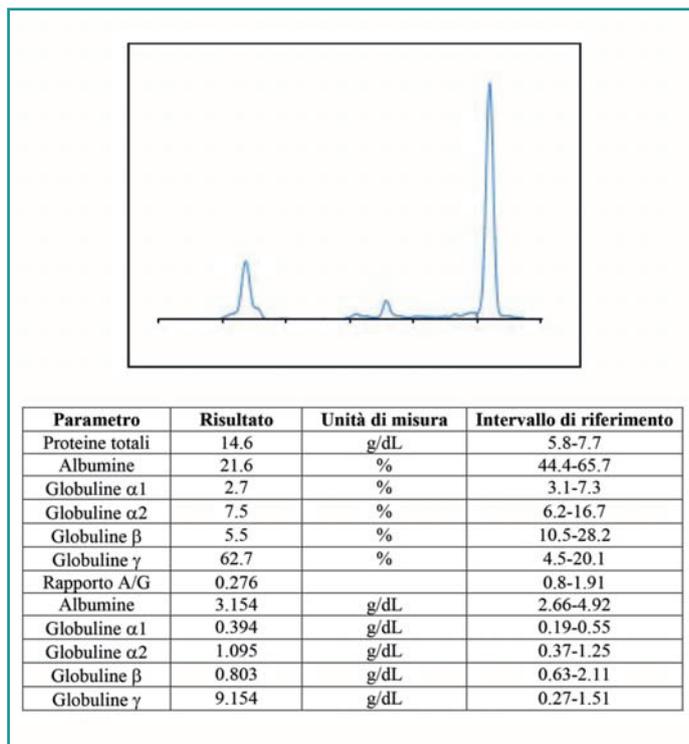


Figura 1 - Elettroforesi capillare sierica che evidenzia iperproteinemia associata a ipoalbuminemia e iperglobulinemia con picco monoclonale γ .

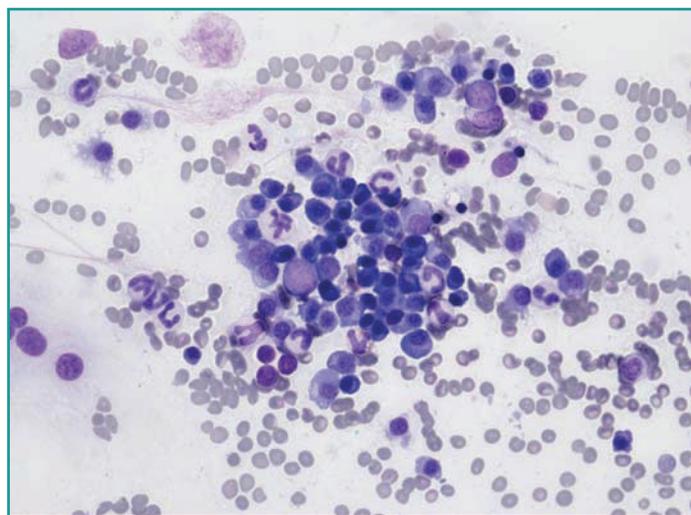


Figura 2 - Immagine microscopica da campione di sangue midollare per citologia (colorazione May-Grünwald Giemsa Rapid, 400x). Si osservano numerose plasmacellule ben differenziate frammiste a occasionali precursori mieloidi a diversi stadi maturativi.

teinuria rilevata all'esame chimico semi-quantitativo associata a grave proteinuria ottenuta al PU/CU; abbiamo dunque ipotizzato che la proteinuria sia maggiormente rappresentata da globuline e, nel nostro caso, verosimilmente immunoglobuline.

Gli accertamenti diagnostici eseguiti evidenziano pertanto le seguenti alterazioni: anemia, trombocitopenia, iper-



Figura 3 - Rx del rachide in proiezione LL che evidenzia lesioni osteolitiche poliostotiche ben visibili a carico dei processi spinosi vertebrali.

calcemia, ipergammaglobulinemia monoclonale e proteinuria. Tali alterazioni permettono di avanzare un sospetto di neoplasia linfoproliferativa; meno probabile risulta la presenza di una malattia da vettore. Viene pertanto eseguito un prelievo di midollo osseo, da cui emerge la presenza di plasmocitosi midollare grave, in associazione ad ipoplasia eritroide e megacariocitica (Figura 2). Lo studio radiografico del torace e del rachide (Figura 3) evidenzia lesioni osteolitiche poliostotiche, con aspetto a carta geografica a carico dei processi spinosi e corpi vertebrali, ali iliache, sacro, coste e sternebre, confermando il sospetto clinico di mieloma multiplo.

Il mieloma multiplo è causato da una proliferazione sistemica di plasmacellule neoplastiche o precursori che nascono da un singolo clone e coinvolgono siti multipli di midollo osseo nel cane.

La diagnosi di mieloma multiplo nel cane e nell'uomo in passato veniva formulata sulla base di almeno due dei seguenti criteri: gammopatia monoclonale, lesioni osteolitiche, proliferazione di plasmacellule atipiche a livello midollare³. Le attuali linee guida umane richiedono un criterio maggiore ed uno minore per la diagnosi. I cri-

teri maggiori includono: evidenziazione di plasmacellule atipiche tissutali, plasmocitosi midollare >30% e picco monoclonale delle globuline (>3,5 g/dl IgG o > 2 g/dL IgA), mentre i criteri minori sono rappresentati da: plasmocitosi midollare 10-30%, lesioni osteolitiche e picco monoclonale di entità inferiore⁴. Nel nostro caso a sostegno della diagnosi abbiamo lesioni osteolitiche multifocali, gammopatia monoclonale e plasmocitosi midollare.

La bicitopenia presente nel nostro caso è, a nostro parere, secondaria alla invasione midollare da parte delle cellule neoplastiche. In corso di mielofitisi i meccanismi che inducono una alterata emopoiesi sono multipli: invasione dello spazio midollare e sostituzione fisica delle linee emopoietiche, ma anche danno al microambiente midollare, rilascio da parte delle cellule neoplastiche di citochine infiammatorie o altri fattori che alterano l'ematopoiesi, con effetti variabili sulle diverse linee emopoietiche. Come risultato i cani affetti da mielofitisi possono essere soltanto anemici, bicitopenici o pancitopenici. In alcuni casi la presenza di ematopoiesi extramidollare (in particolare a sede splenica) può parzialmente ovviare a una o più delle citopenie indotte dalla massiva invasione midollare da parte della neoplasia⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Giraudel JM, Pagès JP, Guelfi GF. Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986-1999) and literature review. *Journal of American Animal Hospital Association* 38(2):135-137, 2002.
2. De Brito Galvão JF, Schenck PA, Crew DJ. A quick reference on hypercalcemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 47(2):241-248, 2017.
3. Geygi C, Riond B. Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy. *Veterinary Clinical Pathology* 42(1):47-54, 2013.
4. Vincent Rajkumar S, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 91:101-119, 2016.
5. Borgatti A. Plasma cell tumors. In: Weiss DJ, Wardrop K.J. 6th Ed. *Shalm's Veterinary Hematology* Singapore: Wiley-Blackwell, 2010, pp 511-519.