



Mieloma múltiplo não secretor em cão Shih Tzu: relato de caso

[*Nonsecretory multiple myeloma in a Shih Tzu dog: case report*]

"Artigo Científico/Scientific Article"

Alefe Luiz Caliani **Carrera**^{1*}, Isabela Ferraro **Moreno**¹, Marcela Baggio **Luz**¹, Ricardo **Requena**²,
Cláudia **Russo**³

¹Departamento de Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais, Universidade Cesumar (UniCesumar), Campus Maringá, Maringá-PR, Brasil.

²Médico-veterinário autônomo, Maringá-PR, Brasil.

³Médica-veterinária autônoma, Maringá-PR, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: alefe_luiz@hotmail.com

Resumo

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de plasmócitos com origem na medula óssea, sendo de rara ocorrência. Na forma não-secretora não há identificação de gamopatia monoclonal sérica e da proteinúria de Bence-Jones, tornando o diagnóstico mais desafiador. Relata-se um caso de MM não-secretor, em cão da raça Shih Tzu, com histórico de hiporexia e emagrecimento progressivo sem demais manifestações clínicas. Foram encontrados em exames complementares achados inespecíficos iniciais de cardio, hepato e esplenomegalia, além de anemia. Também foram descartadas doenças infecciosas endêmicas. Por meio de radiografia de membros e coluna vertebral, foram evidenciadas lesões líticas ósseas disseminadas, sugerindo MM. Encaminhou-se o paciente para mielograma, na qual foi identificada plasmocitose reativa (>10%). Na eletroforese de proteínas séricas, obteve-se valores normais; e não houve detecção da proteinúria de Bence-Jones. Também foi identificada hipercalcemia. Por meio dos achados descritos acima, foi definido o diagnóstico em MM não-secretor. Instituiu-se o tratamento com Melfalano associado à prednisolona, com melhora do quadro clínico e ausência de efeitos colaterais por 120 dias. Concluiu-se que o MM não-secretor, embora raro, deve ser adicionado à lista de diagnósticos diferenciais em situações de sinais clínicos inespecíficos associados a distúrbios osteomedular. Bem como, o protocolo quimioterápico descrito mostrou-se eficaz como abordagem terapêutica.

Palavras-chave: melfalano; medula óssea; oncologia; osteólise; plasmocitose medular.

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is a rare form of plasma cell neoplasm that originates in the bone marrow. In the nonsecretory form, there is no identification of serum monoclonal gammopathy and Bence-Jones proteinuria, making the diagnosis more challenging. We report a case of nonsecretory MM in a Shih Tzu with a history of hyporexia and progressive weight loss with no other clinical manifestations. Initial nonspecific findings of cardio, hepato and splenomegaly, besides anemia, were found in complementary exams. Endemic infectious diseases were also ruled out. Radiography of limbs and spine showed disseminated lytic bone lesions, suggesting MM. The patient was referred for a bone marrow examination, in which reactive plasmacytosis (>10%) was identified. Serum protein electrophoresis showed normal values; Bence-Jones proteinuria was not detected. Hypercalcemia was also identified. Through the findings described above, the diagnosis of nonsecretory MM was defined. Treatment with Melfalan associated with prednisolone was instituted, with clinical improvement and absence of side effects for 120 days. We concluded that nonsecretory MM, although rare, should be added to the list of differential diagnoses in situations of nonspecific clinical signs associated with osteomedullary disorders. In addition, the chemotherapy protocol described proved to be effective as a therapeutic approach.

Keywords: bone marrow; melfalan; oncology; osteolysis; medullary plasmacytosis.

Recebido 19 de maio de 2020. Aceito 25 de fevereiro de 2022.

DOI: <https://doi.org/10.26605/medvet-v16n1-3509>

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) é definido como neoplasia de plasmócitos, com proliferação na medula óssea (Jacobs et al., 2002), que se inicia por plasmocitose descontrolada, causando produção desordenada de Imunoglobulinas (Ig) (Santana et al., 2009). Sua etiologia é desconhecida, em humanos há fatores predisponentes, como radiação nuclear, exposição a derivados do petróleo e pesticidas (Greenberg et al., 2012), mas a hereditariedade é mais fortemente relacionada à ocorrência (Michels e Petersen, 2017). A prevalência em cães é menor que 1% entre as neoplasias malignas, sendo considerada rara (Owen, 1981), enquanto representa 3,5% das alterações identificadas em medulas ósseas de cães com suspeitas de distúrbios medulares (Weiss, 2006). Não há predisposição por raça ou sexo, e pacientes na faixa etária de oito a nove anos são mais susceptíveis (Geigy et al., 2013). A forma não-secretora abrange uma pequena porcentagem dos casos totais de MM (Marks et al., 1995; Drayson et al., 2001).

Os plasmócitos produzem níveis elevados de proteínas M (monoclonais) afuncionais, gerando hiperviscosidade sanguínea e aumento de proteínas séricas (Michels e Petersen, 2017), que podem estar presentes na urina, na forma de proteínas de Bence-Jones (cadeia leve), resultando em insuficiência renal crônica (IRC) (Chauveau e Choukroun, 1996; Maiolino e Magalhães, 2007). Porém, na variação não-secretora do MM, não há detecção de proteínas séricas em excesso ou na urina (Marks et al., 1995) devido a concentrações muito baixas indetectáveis, baixa síntese de Ig, incapacidade secretória dos plasmócitos e degradação intra ou extracelular rápida (Bladé e Kyle, 1999).

Os sinais são inespecíficos e incluem coagulopatias, anorexia, vômito e IRC. Na hematologia e bioquímica sérica há anemia, uremia, hipercalcemia (Muñoz et al., 2013); na urinálise pode ocorrer proteinúria de Bence-Jones (Maiolino e Magalhães, 2007; Muñoz et al., 2013); na avaliação radiológica observam-se lesões líticas em ossos de forma local ou difusa (Michels e Petersen, 2017); e no mielograma deve haver plasmocitose (George e Sadosky, 1999). Para o MM não-secretor, imunoensaio, ainda experimental, é mais efetivo para detecção de Ig (Drayson et al., 2001). O tratamento de escolha é a quimioterapia utilizando Melfalano associado à

prednisolona (Palumbo et al., 2006; San Miguel et al., 2008).

Relata-se um caso de MM não-secretor em cão com histórico de hiporexia e emagrecimento progressivo sem demais manifestações clínicas.

Descrição do Caso

Foi atendido um cão, fêmea, da raça Shih Tzu, com aproximadamente três anos de idade, pesando três quilos e oitocentos gramas, cujas principais queixas do tutor foram emagrecimento progressivo e hiporexia com apetite seletivo, com três meses de evolução, e tentativas de tratamento sem sucesso. Durante a anamnese, constatou-se que tal paciente apresentava as vacinas em dia, sem sinais de alterações cardíacas ou respiratórias evidentes, sem ocorrência de vômitos ou diarreia com um contactante assintomático. Através de radiográfica torácica realizada três meses antes, foi evidenciada apenas cardiomegalia. Na ultrassonografia realizada há dois meses, onde os resultados relevantes foram de hepato, espleno e nefromegalia.

No exame físico, observou-se que mucosas estavam normocoradas, paciente hidratado, eupneico, frequência cardíaca dentro dos padrões de normalidade, ausência de linfonodos aumentados, e temperatura retal de 38,5°C, dor à palpação em região de coluna toracolombar, porém sem alterações em reflexos e reações posturais durante o exame neurológico. Em consequência das queixas na anamnese e dos achados em radiografia torácica anterior, o paciente foi submetido à avaliação hematológica, ecodoppler e eletrocardiograma.

Pelo hemograma, identificou-se discreta anemia (Ht 34,7%) e desvio à esquerda regenerativo (bastonetes 750 células/ μ L), com todos os demais parâmetros se apresentavam dentro da normalidade. Na bioquímica sérica, verificou-se que valores de ALT (alanina-aminotransferase), FA (fosfatase alcalina), ureia e creatinina encontravam-se dentro do intervalo de referências fisiológicas, havendo apenas hipoglicemia (60 mg/dL). Então, encaminhou-se amostra sanguínea para realização de PCR qualitativo para babesiose (*Babesia* spp.), sendo negativo. Durante o ecodopplercardiograma, foi verificado aumento de câmaras cardíacas esquerdas, além de disfunção sistólica e bradicardia, sugerindo disfunções hormonais e/ou desbalanço eletrolítico. Já no eletrocardiograma, houve constatação de arritmia sinusal, com

marcapasso migratório e parada sinusal. Em decorrência dessas alterações, realizou-se dosagem eletrolítica do potássio, por método íon seletivo, com discreto aumento (5,6 mEq/L) e do sódio, por método de fotometria de chama, com valor dentro da normalidade (153,0 mEq/L).

Sucedeu-se então para avaliações hormonais do TSH, por quimioluminescência, e T4 livre, por quimioluminescência automatizada, sendo respectivamente, 0,09 ng/mL e 1,8 ng/mL, onde o primeiro estava dentro da normalidade e o segundo no limite fisiológico superior. Também para o Teste de estimulação com ACTH, onde o valor basal de cortisol obtido foi de 1,2 ng/mL, e após estimulação com ACTH sintético (5 µg/kg), foi de 14,6 ng/mL, estando na variação esperada fisiológica, não compatível com quadros de hiper ou hipoadrenocorticismo. Devido à ausência de alterações nos exames, foi realizado teste rápido (Snap IDEXX®) ELISA para Leishmaniose, resultando em negativo; e coproparasitológico, não havendo presença de parasitos gastrintestinais.

Em nova avaliação ultrassonográfica abdominal, foi observado novamente hepato e esplenomegalia, além de presença de líquido livre abdominal e reatividade de linfonodos mesentéricos, tendo sido tomada a decisão de realização de celiotomia exploratória, associada à ovariectomia e biópsias incisionais esplênica e pancreática, e excisional de dois linfonodos mesentéricos.

Baço e pâncreas apresentaram histologia preservada. Alterações foram encontradas apenas nos linfonodos mesentéricos, sendo definidas como histiocitose sinusal moderada, caracterizada pelo aumento de macrófagos no local (Figura 1). Devido à indefinição diagnóstica dos quadros descritos, encaminhou-se o paciente para realização de mielograma, que foi realizado com o paciente sedado associado a um bloqueio local, para a punção e coleta de amostra medular através do trocânter maior femoral direito, utilizando agulha 1,2 mm x 40 mm (40x12) e seringa de 20 mL. O material coletado foi armazenando em frasco contendo EDTA, com conseqüente confecção de lâminas histológicas para avaliação. À microscopia, identificou-se aumento da celularidade, com relação mieloide-eritroide em 2,4:1. Na porção mieloide houve predomínio de metamielócitos, bastonetes e neutrófilos segmentados, enquanto na porção eritróide, os rubríctos foram as células predominantes, sendo aproximadamente 2% das células blásticas

presentes em cada categoria descrita. Também foi evidenciado aumento da quantidade de megacariócitos maduros e jovens, e aumento de plasmócitos ($\geq 10\%$), os quais foram mais significativos e em sua maioria, reativos. Assim, a conclusão foi de plasmocitose reativa com discreta hipoplasia eritróide. Estes, associados aos exames realizados anteriormente, levaram à suspeita de MM.

Então, o paciente foi encaminhado para realização de radiografia da coluna (cervical, torácica e lombar), pelve e membros; eletroforese das proteínas séricas; detecção de proteinúria de Bence-Jones, e dosagem de cálcio sérico.

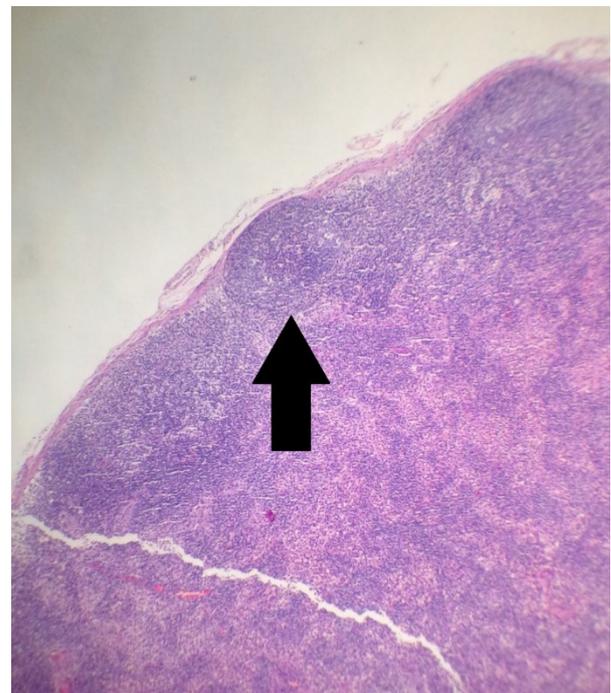


Figura 1. Imagem histológica de linfonodo mesentérico, obtido através de biópsia excisional, em cão Shih Tzu, possibilitando visualização de moderada quantidade de macrófagos ocupando os seios medulares e subcapsulares (seta), caracterizando histiocitose sinusal moderada. Não foram identificados agentes infecciosos na amostra. Aumento 100x

Por meio da avaliação radiográfica, realizada nas projeções látero-lateral, ventro-dorsal e médio-lateral, sendo esta última para avaliação dos membros, foi possível a observação de variadas áreas de osteólise de aspecto puntiforme com distribuição generalizada por corpos vertebrais e ossos longos (Figuras 2, 3 e 4). No corpo vertebral de T12, o maior ponto de osteólise foi visualizado, medindo cerca de 0,5 cm de diâmetro (Figura 5),

aumentando a suspeita para mieloma múltiplo. A concentração de cálcio livre sérico apresentou-se elevada, sendo 13,4mg/dL (referência de 8,9 – 11,4 mg/dL), caracterizando a hipercalcemia leve. Através da amostra de urina, realizou-se a pesquisa de proteinúria de Bence-Jones, pelo método de precipitação, resultando em negativo. Já a

eletroforese de proteínas séricas, realizada através de amostra sanguínea, pelo método de Eletroforese capilar, mostrou os resultados dentro dos padrões da referência, conforme Tabela 1 e gráfico (Figura 6). Com base nos achados do Mielograma e radiografias, além da hipercalcemia, o diagnóstico foi definido como Mieloma Múltiplo não-secretor.



Figura 2. Radiografia látero-lateral do segmento cervical da coluna vertebral em cão Shih Tzu, evidenciando múltiplos pontos de osteólise (seta) nos corpos vertebrais, sugerindo Mieloma múltiplo.

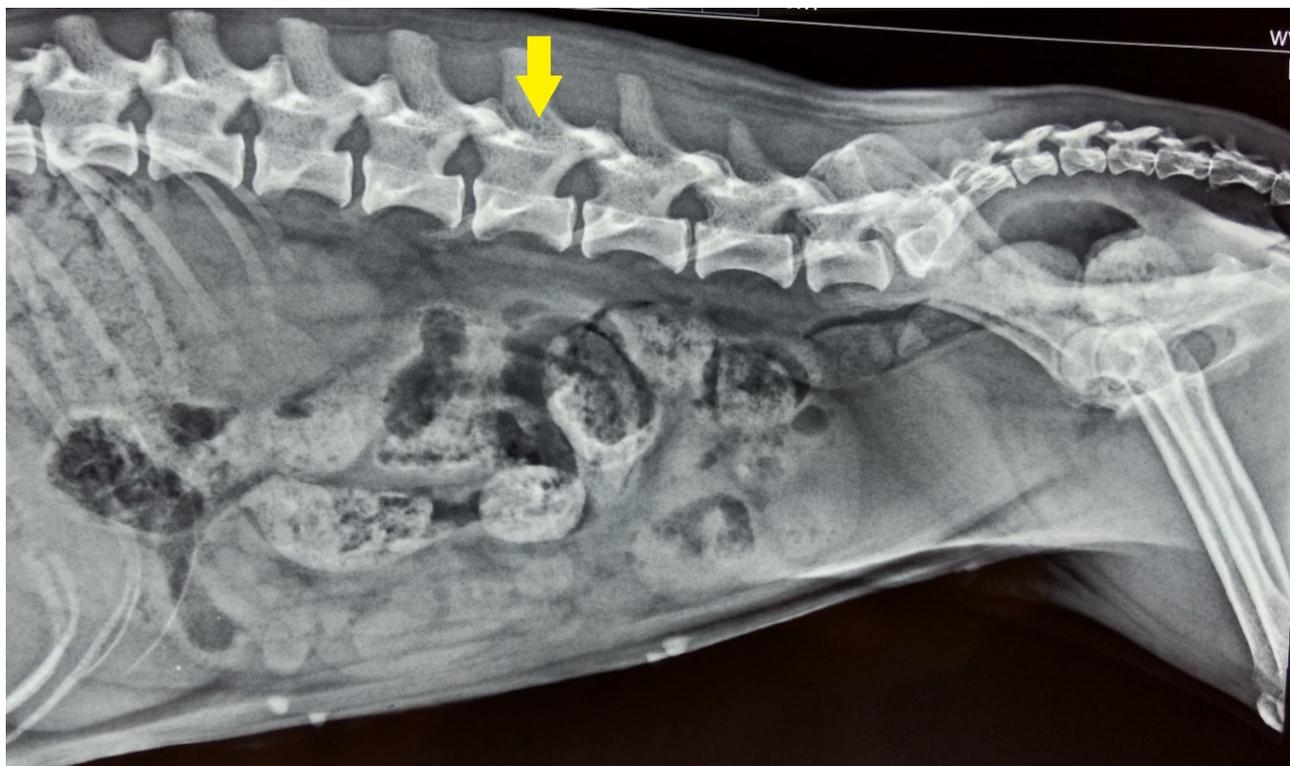


Figura 3. Radiografia látero-lateral do segmento lombossacro da coluna vertebral em cão Shih Tzu, evidenciando múltiplos pontos de osteólise (seta) nos corpos vertebrais, sugerindo Mieloma múltiplo.

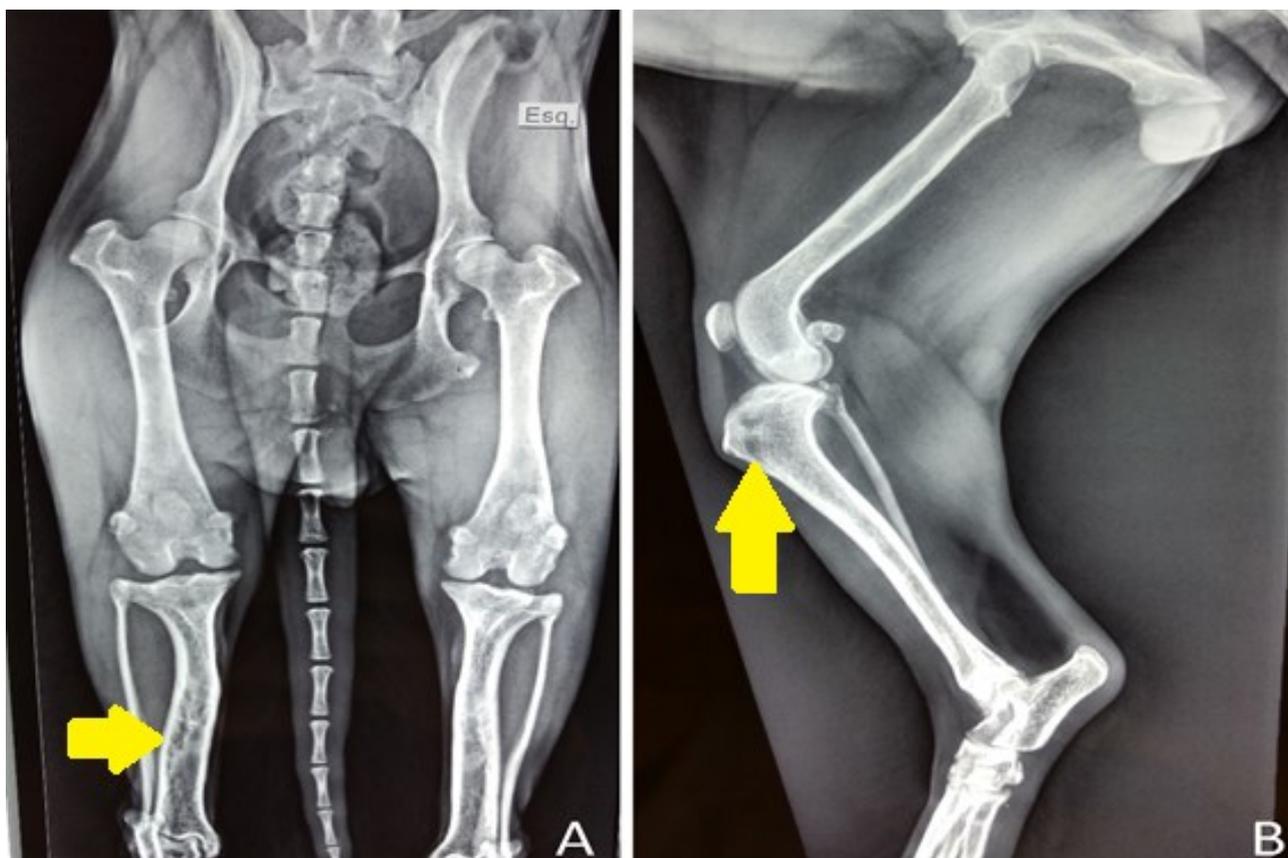


Figura 4. Radiografia ventro-dorsal da pelve e membros pélvicos (A) e médio-lateral do membro pélvico esquerdo (B), evidenciando múltiplos pontos de osteólise (setas) nos ossos longos, sugerindo Mieloma múltiplo.

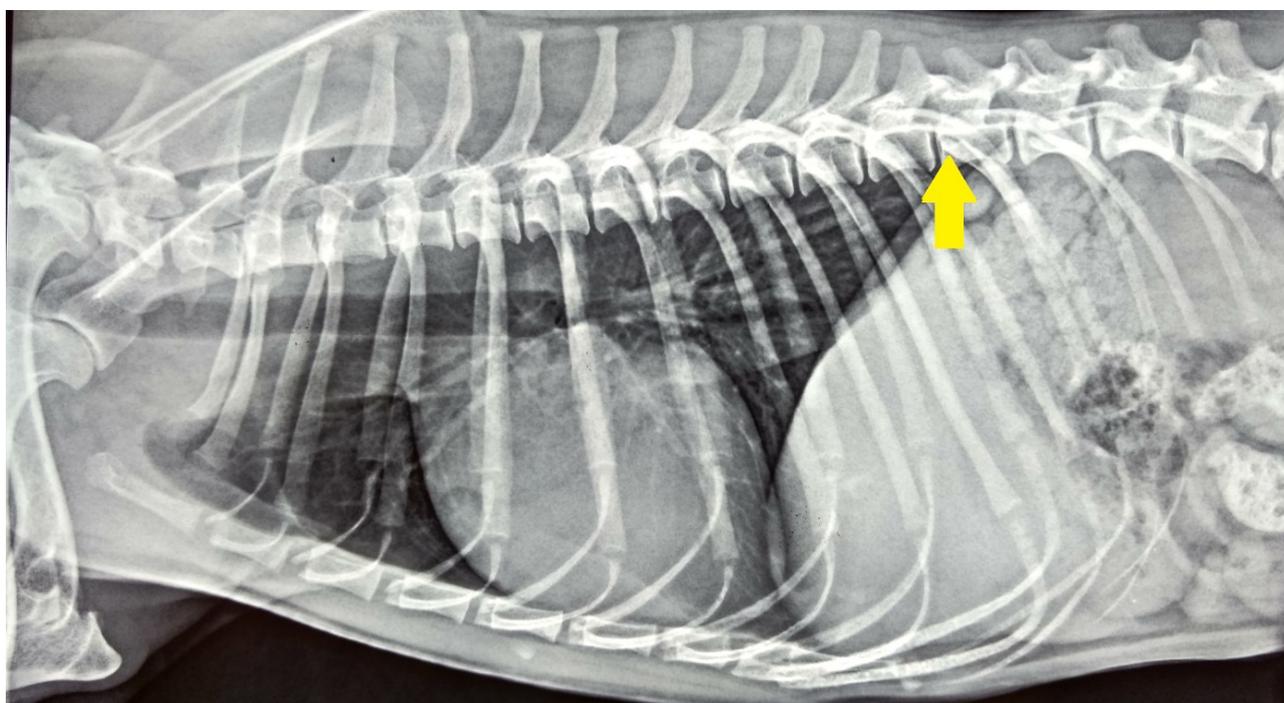


Figura 5. Radiografia latero-lateral de torácica, evidenciando múltiplos pontos de osteólise em corpos das vértebras torácicas, medindo até 0,5 cm como em T12 (seta), sugerindo Mieloma múltiplo.

O tratamento instituído foi a quimioterapia com Melfalano (Alkeran®) na dose de 0,1 mg/kg a cada 24 horas durante dez dias, passando para dose de manutenção de 0,05 mg/kg a cada 24 horas, por uso contínuo, associado à Prednisolona 0,1 mg/kg,

a cada 24 horas, durante dez dias e, posteriormente, 0,05 mg/kg, a cada 24 horas, como dose de manutenção para uso contínuo até a remissão dos sinais clínicos. Foi realizado o acompanhamento mensal com retornos para avaliação hematológica

através de hemograma e das funções renais e hepáticas através da dosagem bioquímica de enzimas. Após 120 dias do início do tratamento, o animal foi submetido à avaliação hematológica em quatro oportunidades, onde todos os valores

encontravam-se dentro dos padrões de referência, evidenciando ausência de efeitos colaterais nos sistemas avaliados, além de progressiva melhora do quadro clínico, com ganho de peso e normofagia.

Tabela 1. Resultados obtidos em eletroforese de proteínas, através de soro sanguíneo e método de eletroforese capilar, com resultados dentro dos valores de referência, em cão Shih Tzu com suspeita de Mieloma Múltiplo.

Proteínas	Valores Encontrados (g/dL)		Valores Referência (g/dL)	
Proteínas totais	6,20		6,0 a 6,8	
Albumina/Globulina	0,68		0,6 a 1,1	
	(g/dL)	%	(g/dL)	%
Albumina	2,5	40,3	2,3 a 3,8	55,1 a 65,7
Alfa 1 Globulina	0,42	6,7	0,13 a 0,46	3,1 a 5,6
Alfa 2 Globulina	0,86	13,9	0,46 a 1,31	8,0 a 12,7
Beta 1 Globulina	0,55	8,8	0,13 a 0,66	4,9 a 7,2
Beta 2 Globulina	0,56	9,1	0,25 a 1,39	3,1 a 6,1
Gama Globulina	1,31	21,2	0,25 a 2,9	10,3 a 18,2

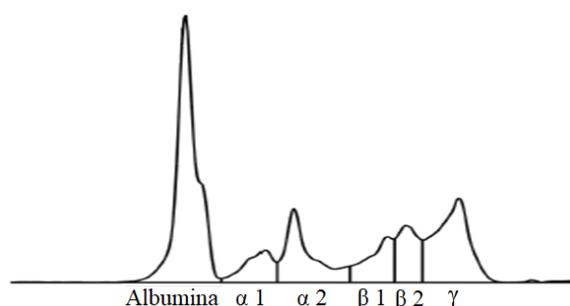


Figura 6. Gráfico de representação dos resultados obtidos na eletroforese de proteínas séricas, pelo método de eletroforese capilar, com resultados dentro dos valores de referência, em cão Shih Tzu com suspeita de Mieloma múltiplo não-secretor.

Discussão

O MM não-secretor, já descrito anteriormente em cães por Marks et al. (1995) e Souchon et al. (2013), ainda é incluído no grupo de doenças raras (Marks et al., 1995; Drayson et al., 2001). Conforme relato, apresentou difícil diagnóstico, passando por diversas etapas de exames complementares até que fosse concluído. Dentre as etiologias destacadas por Greenberg et al. (2012), não há comprovação do exato fator desencadeante, portanto a suspeita baseou-se em fatores hereditários (Michels e Petersen, 2017), embora o tutor do animal relatasse não ter informações sobre antepassados do mesmo.

Denomina-se gamopatia monoclonal a produção excessiva de proteína M, nas formas de IgA, IgD, IgG, IgM ou IgE, ou subunidades de cadeia leve da mesma (Giraudel et al., 2002). As cadeias leves que compõem as estruturas dos anticorpos, de nomenclatura kappa e lambda, também podem sofrer alterações de conformação

no momento da produção, tornando-se inviáveis no âmbito imune e formando precipitados em órgãos, principalmente nos rins, podendo estar presentes na urina, na forma de proteinúria de Bence-Jones. Estas podem promover diversas alterações histológicas, resultando na perda da funcionalidade renal, gerando insuficiência renal crônica (IRC), como a característica “Rim do Mieloma” (Chauveau e Choukroun, 1996; Maiolino e Magalhães, 2007). A IRC se desenvolve, também, devido à hipercalcemia, desidratação, secundária à síndrome da hiperviscosidade, e administração de fármacos nefrotóxicos na terapêutica antineoplásica, como anti-inflamatórios não estereoidais (AINE’s) e antibióticos; ainda, pode ocorrer Síndrome de Fanconi adquirida (Maiolino e Magalhães, 2007).

Tais plasmócitos, que sofreram mutação, permanecem aderidos às células estromais da medula óssea, causando interrupção da ação fisiológica dos osteoblastos para produção de osteocalcina. Em adição, causa estímulo produtor de Interleucina 6 (IL-6) através do seu contato com as células estromais. Esta IL-6 atua como estimulador da plasmocitose e, também, como estímulo ativador de osteoclastos. A soma destas ações resulta em lise óssea dolorosa, osteoporose e hipercalcemia (Teoh e Anderson, 1997).

Ainda, é esperado que haja imunossupressão em casos de MM, fato relacionado à alteração imunológica induzida em linfócitos, macrófagos e Ig, gerando perda da qualidade da resposta imune, tornando o paciente mais susceptível à ocorrência de infecções (Munshi, 1997). Supressão hematopoiética pode estar presente em alguns casos em consequência da substituição do tecido

saudável medular eritróide por tecido neoplásico, denominado mielofitose (Kyle et al., 2003).

Há predisposição à ocorrência de infecções secundárias (Munshi, 1997; Muñoz et al., 2013); hipercalcemia e dor generalizada devido às lesões ósseas (Teoh e Anderson, 1997; Muñoz et al., 2013); hiperviscosidade sanguínea (Michels e Petersen, 2017), que pode evoluir para manifestações de insuficiência cardíaca (Muñoz et al., 2013); e anemia arregenerativa (Kyle et al., 2003). Sinais clínicos atípicos, como paralisia facial bilateral (Santos et al., 2017) e polineuropatia (Villiers e Dobson, 1998) também já foram descritos, e manifestações oftálmicas também já foram descritas, tais como ausência de resposta à ameaça, diminuição ou ausência de reflexo responsivo à luz, glaucoma, descolamento ou hemorragia de retina, além de alguns quadros apresentarem ceratoconjuntivite seca (Hendrix et al., 1998).

Em concordância com Muñoz et al. (2013), os sinais clínicos apresentados pelo paciente acima relatado foram inespecíficos, tornando o diagnóstico dificultado. Entre os listados, anorexia e anemia foram os mais evidentes e relacionados (Kyle et al., 2003), embora a hiperviscosidade sanguínea, não identificada clinicamente nesse paciente e listada entre os sinais de MM, possa ter sido importante no desenvolvimento da cardiomegalia apresentada, que futuramente, poderia ter evolução para insuficiência cardíaca (Muñoz et al., 2013). Já a IRC (Chauveau e Choukroun, 1996; Maiolino e Magalhães, 2007) não foi identificada. Dentre os sinais atípicos e oftálmicos relatados por Hendrix et al. (1998), Villiers e Dobson (1998), e Santos et al. (2017), nenhum foi encontrado no paciente.

O diagnóstico é feito através de avaliação hematológica, onde no hemograma há constatação de anemia, na grande maioria dos casos; e até trombocitopenia. Faz-se necessária a avaliação das proteínas plasmáticas através da eletroforese de proteínas, devido ao comum aumento dos seus níveis; de enzimas renais para avaliar suposta insuficiência e dosagem sérica de cálcio livre e ionizado para constatação de hipercalcemia (Muñoz et al., 2013). A urinálise é indicada na avaliação de proteinúria e da presença de proteínas de Bence-Jones (Maiolino e Magalhães, 2007; Muñoz et al., 2013), e avaliação radiológica é necessária para constatação das lesões líticas generalizadas em ossos (Michels e Petersen, 2017).

O mielograma é o método mais indicado para diagnóstico definitivo de MM, sendo através dele a identificação da plasmocitose (George e Sadovsky, 1999). Tripp et al. (2009) definiram como >10% o valor da plasmocitose medular para suspeita de MM em cães, fato esse identificado neste caso; associada a fatores como nefropatia, hipercalcemia, osteólise, proteinúria de Bence-Jones ou gamopatia monoclonal. Por tratar-se de um caso não-secretor, somente lesões ósseas e hipercalcemia foram associadas à plasmocitose.

Através de estudos experimentais, o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com MM não-secretor se demonstrou mais eficiente através da utilização de imunoenaios mais sensíveis para a detecção de κ e λ em comparação à eletroforese, identificando leves aumentos nos níveis séricos destas proteínas, fato característico deste subtipo de doença. Estudos mais avançados devem ser realizados para estabelecer este método como efetivo (Drayson et al., 2001), embora este não tenha sido escolhido pela indisponibilidade regional.

Os achados hematológicos (Muñoz et al., 2013), mesmo inespecíficos, foram importantes para direcionar os demais exames complementares. A urinálise, outrora indicada para avaliação da proteinúria de Bence-Jones (Maiolino e Magalhães, 2007; Muñoz et al., 2013), mostrou-se pouco efetiva, visto a ausência da mesma, o que é esperado em casos de MM não-secretor. Fato semelhante ocorreu com a eletroforese de proteínas séricas, que apresentou todos os valores dentro da referência (Marks et al., 1995).

Portanto, o diagnóstico definitivo no caso relatado deu-se com a associação dos resultados do mielograma (George e Sadovsky, 1999), hipercalcemia, e radiografias para avaliação da osteólise generalizada (Teoh e Anderson, 1997), sendo esta última o sinal mais evidente e primordial para o direcionamento do caso.

Considerando a menor manifestação clínica, hematológica e urinária de MM não-secretor (Marks et al., 1995), os principais diagnósticos diferenciais envolvem as desordens causadoras de gamopatias monoclonais de caráter neoplásico, como MM secretor, macroglobulinemia de Waldenström's, linfoma de células B, leucemia linfocítica crônica de células B, plasmocitoma mucocutâneo; também de desordens infecciosas ou parasitárias crônicas, como leishmaniose, erliquiose ou dirofilariose (Giraudel et al., 2002; Geigy et al., 2013).

O osteossarcoma multicêntrico, caracterizado por ser uma neoplasia óssea que forma vários focos de lise óssea em ossos longos e vértebras, principalmente, compõe a lista de diagnósticos diferenciais para MM não-secretor. Essa neoplasia possui caráter ósseo, causando aspectos radiográficos similares ao do MM não-secretor (Moreira et al., 2014; Parzefall et al., 2016). A diferenciação de ambos processos neoplásicos se dará, principalmente, pela avaliação da medula óssea. O mielograma para cães acometidos pelo osteossarcoma não apresentará alterações compatíveis com plasmocitose (Moreira et al., 2014; Parzefall et al., 2016), sendo a principal forma de diferenciá-lo do mieloma múltiplo não-secretor.

Segundo Giraudel et al. (2002), é importante diferenciar casos de MM de demais desordens neoplásicas. No caso relatado, estas foram descartadas através de hematologia e mielograma; também de desordens infecciosas, no qual a leishmaniose foi refutada através de teste ELISA, e erliquiose descartada também através do mielograma, não sendo evidenciadas suas mórulas através do esfregaço, excluindo a hipótese de fase crônico-medular (Ueno et al., 2009).

O uso de Melfalano associado à prednisolona é a terapia indicada para MM não-secretor (Palumbo et al., 2006; San Miguel et al., 2008), sendo esse o protocolo de escolha para o tratamento do paciente. A associação experimental de Talidomida ao protocolo quimioterápico apresentou melhores resultados na remissão dos sinais clínicos, embora efeitos colaterais, como neurotoxicidade foram identificados (Palumbo et al., 2006). Já o Bortezomibe, fármaco antineoplásico, pode ser usado associado ao protocolo de Melfalano e prednisolona em casos de MM não responsivo à quimioterapia ou em casos de reincidência dos sinais clínicos, visto sua capacidade de sensibilizar as células à ação do Melfalano (San Miguel et al., 2008). Além do protocolo inicial, o tratamento pode incluir o controle dos efeitos colaterais causados, como o Pamidronato, regulador da reabsorção óssea, e manutenção da função renal (Michels e Petersen, 2017). Ainda, o transplante autólogo de medula óssea pode ser feito em associação à quimioterapia, visando a substituição da medula infiltrada com células neoplásicas por tecido saudável e funcional, diminuindo os efeitos da plasmocitose (Attal et al., 2003).

A avaliação da qualidade terapêutica do MM se dá através da monitoração dos efeitos secundários por ele causados, que devem ser controlados ou combatidos. No caso do MM secretor, a avaliação rotineira de proteínas séricas e urinárias deve ser feita (Hanbali et al., 2017). Enquanto no MM não-secretor, a avaliação do sucesso terapêutico se dá através da remissão da dor óssea, correção da anemia e hipercalcemia, redução da plasmocitose medular e inibição das lesões ósseas (Bladé e Kyle, 1999). A sobrevida média de cães com MM recebendo tratamento quimioterápico é de 540 dias, embora tal média esteja condicionada a avaliações rotineiras para identificação dos sistemas secundariamente acometidos, sendo a insuficiência renal e piora das lesões ósseas fatores que declinam a expectativa de vida do paciente (Ramaiah et al., 2002).

O protocolo quimioterápico instituído apresentou resultados satisfatórios, comprovados 120 dias após o início do tratamento, através da melhora dos sinais clínicos e ausência de efeitos colaterais da terapia. Também houve correção da anemia, sendo um dos fatores descritos por Bladé e Kyle (1999) para avaliação da qualidade do tratamento. Caso houvesse insucesso terapêutico, ou falência futura da terapia, demais fármacos poderiam ser associados. A escolha estaria voltada para o Bortezomibe (San Miguel et al., 2008), visto os efeitos colaterais causados pela Talidomida (Palumbo et al., 2006). O Pamidronato pode ser incluído na terapia (Michels e Petersen, 2017), caso não haja inibição satisfatória da osteólise.

Conclusão

Considerando-se todos os efeitos sistêmicos que podem ser causados pelo Mieloma Múltiplo, o diagnóstico correto e precoce deve ser estabelecido para que a resposta ao tratamento seja rápida e eficaz. Com base no relato em questão, conclui-se que o diagnóstico de Mieloma Múltiplo é de difícil confirmação, sendo o grau de dificuldade maior no subtipo não-secretor. Portanto, deve ser levado em consideração como diagnóstico diferencial em casos com sinais inespecíficos relacionados a distúrbios osteomédulares.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

Referências

- Attal, M.; Harousseau, J.; Facon, T.; Guilhot, F.; Doyen, C.; Fuzibet, J.; Monconduit, M.; Hulin, C.; Coillot, D.; Bouabdallah, R.; Voillat, L.; Sotto, J.; Grosbois, B.; Bataille, R. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, 349(26): 2495-2502, 2003.
- Bladé, J.; Kyle, R.A. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. **Monoclonal Gammopathies and Related Disorders**, 13(6): 1259-1272, 1999.
- Chauveau, D.; Choukroun, G. Bence Jones proteinuria and myeloma kidney. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 11(3): 413-415, 1996.
- Drayson, M.; Tang, L.X.; Drew, R.; Mead, G.P.; Carr-Smith, H.; Bradwell, A.R. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. **Blood**, 97(9): 2900-2902, 2001.
- Geigy, C.; Riond, B.; Bley, C.R.; Grest P.; Kircher P.; Lutz, H. Multiple myeloma in a dog with multiple concurrent infectious diseases and persistent polyclonal gammopathy. **Veterinary Clinical Pathology**, 42(1): 47-54, 2013.
- George, E.D.; Sadovsky, R. Multiple myeloma: recognition and management. **American Family Physician**, 59(7): 1885-1994, 1999.
- Giraudel, J.M.; Pagès, J.; Guelfi, J. Monoclonal gammopathies in the dog: a retrospective study of 18 cases (1986–1999) and literature review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 38(2): 135-147, 2002.
- Greenberg, A.J.; Rajkumar, S.V.; Vachon, C.M. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. **Blood**, 119(23): 5359-5366, 2012.
- Hanbali, A.; Hassanein, M.; Rasheed, W.; Aljurf, M.; Alsharif, F. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. **Advances in Hematology**, 2017(1): 1-11, 2017.
- Hendrix, D.V.; Gelatt, K.N.; Smith, P.J.; Brooks, D.E.; Whittaker, C.J.; Chmielewski, N.T. Ophthalmic disease as the presenting complaint in five dogs with multiple myeloma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 34(2): 121-128, 1998.
- Jacobs, R.M.; Messick, J.B.; Valli, V.E. Plasma cell neoplasia and multiple myeloma. In: Meuten, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002. p.161-165.
- Kyle, R.A.; Gertz, M.A.; Witzig, T.E.; Lust, J.A.; Lacy, M.Q.; Dispenzieri, A.; Fonseca, R.; Rajkumar, S.V.; Offord, J.R.; Larson, D.R.; Pleyak, M.E.; Therneau, T.M.; Greipp, P.R. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. **Mayo Clinic Proceedings**, 78(1): 21-33, 2003.
- Maiolino, A.; Magalhães, R.J. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 29(1): 86-91, 2007.
- Marks, S.L.; Moore, P.F.; Taylor, D.W.; Munn, R.J. Nonsecretory multiple myeloma in a dog: immunohistologic and ultrastructural observations. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 9(1): 50-54, 1995.
- Michels, T.C.; Petersen, K.E. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, 95(6): 373-383, 2017.
- Moreira, M.V.L.; Silva, J.F.; Boeloni, J.N.; Ocarino, N.M.; Serakides, R. Synchronous multicentric osteosarcoma in the canine axial skeleton: a report of two cases. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, 7(3): 173-177, 2014.
- Muñoz, A.; Riber, C.; Satué, K.; Trigo, P.; Gómez-Díez, M.; Castejón, F.M. Multiple myeloma in horses, dogs and cats: a comparative review focused on clinical signs and pathogenesis. In: Hajeck, R. **Multiple myeloma - a quick reflection on the fast progress**, London: IntechOpen, 2013. p.289-326.
- Munshi, N. Immunoregulatory mechanisms in multiple myeloma. **Hematology Oncology Clinics of North America**, 11(1): 51-69, 1997.
- Owen, L.N. The occurrence of tumours in domestic animals (NEI Monograph 54). **British Journal of Cancer**, 44(2): 314-314, 1981.
- Palumbo, A.; Bringhen, S.; Caravita, T.; Merla, E.; Capparella, V.; Callea, V.; Cangialosi, C.; Grasso, M.; Rossini, F.; Galli, M.; Catalano, L.; Zamagni, E.; Petrucci, M.T.; De Stefano, V.; Ceccarelli, M.; Ambrosini, M.T.; Avonto, I.; Falco, P.; Ciccone, G.; Liberati, A.M.; Musto, P.; Boccadoro, M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. **The Lancet**, 367(9513): 825-831, 2006.

- Parzefall, B.; Decker, S.; Carvalho, S.; Terry, R.; Leach, J.; Smith, K.C.; Lara-Garcia, A. Axial multicentric osteosarcoma in an English Cocker Spaniel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 30(5): 1720-1725, 2016.
- Ramaiah, S.K.; Seguin, M.A.; Carwile, H.F.; Raskin, R.E. Biclonal gammopathy associated with immunoglobulin a in a dog with multiple myeloma. **Veterinary Clinical Pathology**, 31(2): 83-89, 2002.
- San Miguel, J.F.; Schlag, R.; Khuageva, N.K.; Dimopoulos, M.A.; Shpilberg, O.; Kropff, M.; Spicka, I.; Petrucci, M.T.; Palumbo, A.; Samoilova, O.S.; Dmoszynska, A.; Abdulkadyrov, K.M.; Schots, R.; Jiang, B.; Mateos, M.V.; Anderson, K.C.; Esseltine, D.L.; Liu, K.; Cakana, A.; Van De Velde, H.; Richardson, P.G. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. **New England Journal of Medicine**, 359(9): 906-917, 2008.
- Santana, A.E.; Seki, M.C.; Gama, F.G.V.; Sobreira, M.F.R.; Santana, L.A.S. Neoplasias do sangue e dos órgãos formadores de sangue. In: Daleck, C.R.; De Nardi, A.B.; Rodaski, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1ª ed. São Paulo: Roca, 2009. p.508-524.
- Santos, R.S.; Luz, C.C.; Rocha, V.M.; Laranjeira, D.F.; Barrouin-Melo, S.M. Mieloma múltiplo em cão com apresentação clínica atípica de paralisia facial bilateral: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 69(5): 1225-1230, 2017.
- Souchon, F.; Koch, A.; Sohns, A. Multiple myeloma with significant multifocal osteolysis in a dog without a detectible gammopathy. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, 41(6): 413-420, 2013.
- Teoh, G.; Anderson, K.C. Interaction of tumor and host cells with adhesion and extracellular matrix molecules in the development of multiple myeloma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 11(1): 27-42, 1997.
- Tripp, C.D.; Bryan, J.N.; Wills, T.B. Presumptive increase in protein-bound serum calcium in a dog with multiple myeloma. **Veterinary Clinical Pathology**, 38(1): 87-90, 2009.
- Ueno, T.E.H.; Aguiar, D.M.; Pacheco, R.C.; Richtzenhain, L.J.; Ribeiro, M.G.; Paes, A.C.; Megid, J.; Labruna, M.B. *Ehrlichia canis* em cães atendidos em hospital veterinário de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, 18(3): 57-61, 2009.
- Villiers, E.; Dobson, J. Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German shepherd dog. **Journal of Small Animal Practice**, 39(5): 249-251, 1998.
- Weiss, D.A. retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996-2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 20(4): 955-961, 2006.